Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. Thomas Seufferlein

Untersuchung der Normwerte von Nε-CML in einer gesunden Bevölkerungsgruppe anhand der EMIL-Studie im Vergleich zu an Kennedy-Syndrom Erkrankten Patienten analysiert mit Hilfe der Kennedy-Studie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Anja Jerg
Günzburg
2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Margrit Ann-Geibel

Tag der Promotion: 23.10.2014

Meiner Mutter und meinem Bruder

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I
Abkürzungsverzeichnis III
1. Einleitung 1
1.1 Nε-Carboxy-Methyl-Lysine 1
1.2 Kennedy-Syndrom (Spinobulbäre Muskelatrophie) 4
1.3 Aktuelle Studien zum Thema Nε-Carboxy-Methyl-Lysine und dem Kennedy-Syndrom 6
1.4 Fragestellung und Zielsetzung 6
2. Material und Methoden 8
2.1 EMIL-Studie 8
2.2 Kennedy-Studie 12
2.3 Statistik 15
3. Ergebnisse 16
4. Diskussion 20
4.1 Nε-CML-Wert im Vergleich mit neurologischen Erkrankungen 20
4.2 Nε-CML-Wert im Follow-up 22
4.3 Nε-CML-Wert bei Erkrankungen mit Diabetes 22
4.4 Nε-CML-Wert und der Faktor Rauchen 23
4.5 Schlussfolgerung 24
5. Zusammenfassung 25
6. Literaturverzeichnis 27
7. Abbildungsverzeichnis 36
8. Tabellenverzeichnis 37
Anhang 38
Danksagung 47
Lebenslauf 48

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGE	Advanced Glycation Endproducts
BMI	Body-Maß-Index
cm	Zentimeter
CML	Carboxy-Methyl-Lysine
DRPL	Dentatorubrale Pallido-Luysische Atrophie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EMIL	Echinococcus multilocularis in Leutkirch
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
kg	Kilogramm
m	Meter
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
Nε-CML	Nε-Carboxy-Methyl-Lysine
RAGE	Rezeptor für Advanced Glycation Endproducts
RPM	Revolutions per minute („Umdrehungen pro Minute“)
SBMA	Spinobulbäre Muskelatrophie
SCA	Spinozerebelläre Ataxien
WHO	World-Health-Organization

1. Einleitung

1.1 Nε-Carboxy-Methyl-Lysine

Im Jahr 1912 befasste sich erstmals der Mediziner und Pharmazeut Louis Maillard mit der Reaktion von Proteinen und Zuckermolekülen. Bei der nach ihm benannten Reaktion kommt es zu einer nichtenzymatischen Glykosylierung und Oxidation zwischen den Proteinen und reduzierten Zuckern. Während des komplexen chemischen Prozesses entstehen als irreversibler Schritt die Glykosylierungsendprodukte (Advanced Glycation Endproducts = AGE). Vlassara et al. (1984) fanden schließlich heraus, dass diese Reaktion auch in vivo abläuft [50].

Ein Oberflächenrezeptor für AGE ist der Rezeptor für Advanced Glycation Endproducts (RAGE). Dieser wird auf Endothelzellen, mesangialen Zellen, glatten Muskelzellen und Nervenzellen exprimiert. Das RAGE ist im Stande, die meisten AGE´s zu erkennen und an sich zu binden. Durch diese Bindung werden neue RAGE-Moleküle hergestellt und in die Zellwände eingebaut. Außerdem kommt es im Inneren der Zellen zu einer Abwehr- und Entzündungsreaktion. Dies alles führt schließlich zur Zellschädigung [37].

Die AGE´s zählen zu der heterogenen Bindungsklasse und durch die Anhäufung der AGE´s bei Beschwerden wie Diabetes, Nierenschäden, Alzheimer-Demenz und beim natürlichen Alterungsprozess wird davon ausgegangen, dass sie eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese von Komplikationen dieser Krankheitsbilder spielen [37,50]. Bei Diabetikern zeigt sich neben der erhöhten Anzahl von AGE´s entsprechend auch ein erhöhter Blutspiegel [7]. Des Weiteren wurde herausgefunden, dass bei Diabetikern eine erhöhte Gefahr besteht, an Herzkrankheiten zu leiden [53]. Auch bei nichtdiabetischen Patienten mit koronaren Herzerkrankungen konnten erhöhte AGE-Werte gemessen werden, die vergleichbar waren mit den Serum-Carboxy-Methyl-Lysine (Serum-CML)-Werten von an Diabetes leidenden Probanden [16]. Außerdem zeigt sich eine Beteiligung von AGE´s bei Komplikationen, die im Zusammenhang mit Diabetes mellitus entstehen, wie z.B. bei

der diabetischen Angiopathie und Neuropathie [9,25]. Zusätzlich konnte in Studien eine Beteiligung der AGE`s bei Alzheimer Erkrankungen [2,45] nachgewiesen werden, ebenso wie bei rheumatoider Arthritis [15].

Aufgrund der großen Bedeutung der AGE´s bei den diversen Erkrankungen stellt sich die Frage, bei welchen Krankheiten die AGE´s noch eine Rolle spielen könnten. Um dies genauer erörtern zu können, ist es aufgrund der großen Heterogenität innerhalb der Gruppe der AGE´s bedeutsam, einen charakteristischen biologischen Marker zu identifizieren. Dabei hat sich Nε-Carboxy-Methyl-Lysine (Nε-CML) als hilfreich erwiesen [37,50]. Der Nε-CML-Wert wurde bisher im Zusammenhang mit verschiedensten Krankheiten untersucht (Tabelle, siehe Anhang). Folgender Tabellenausschnitt hebt den für diese Dissertation wichtigen Nε-CML-Wert im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen hervor.

Tab.1: Ausschnitt über verschiedene Studien, in denen der Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Wert im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen untersucht wurde (s. Anhang).

Autor	Jahr	Ätiologie der Erkrankung	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml)		Nε-CML-Wert Patienten Range	Nε-CML-Wert Gesunde (ng/ml)	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml)		Nε-CML-Wert Gesunde Range
								Frauen	Männer			Frauen	Männer	
H. Goussis et al.	2012	Gesunde Probanden	2162 Gesunde	1124	1038							470,25	442,2	
Z. Sternberg et al.	2010	Multiple Sklerose, Kontrollgruppe	99 MS 43 Kontrollgruppe	71 32	28 11	46 ± 11,5	306,4 ± 15	319,2 ± 19	271,3 ± 17		309,5 ± 20	285,4 ± 23	397,7 ± 32	
E. Kaufmann et. al	2004	Amyotrophe Lateralsklerose, Alzheimer Demenz, Kontrollgruppe	25 ALS 9 AD 20 Kontrollgruppe	7 6 12	18 3 8	57,2 ± 13,9 68,7 ± 9,1 51,5 ± 11,5	412 ± 131 526 ± 134				524 ± 113			
O. Kaloudi et. al	2006	Systemische Sklerose, Kontrollgruppe	66 Patienten - 55 limitierte - 11 diffuse 20 Kontrollgruppe	59 49 10 18	7 6 1 2	60,5 ± 12,2 62 ± 12,1 53 ± 12,8 58 ± 12,3	 80,1 ± 39,6 mg/ml 75,2 ± 37,6 mg/ml				 49 ± 26,1 mg/ml			
KJ Bär et. al	2003	Alzheimer Demenz (AD), Vascular Demenz (VD), Kontrollgruppe	15 AD 20 VD 14 Kontrollgruppe	8 8 6	7 12 8	69,1 ± 8,6 70,6 ± 9,5 66,8 ± 8,7	20 pmol/mg 25 pmol/mg				28 pmol/mg			

1.2 Kennedy-Syndrom (Spinobulbäre Muskelatrophie)

Definition

Das Kennedy-Syndrom wurde erstmals 1968 durch Kennedy et al. beschrieben. Bei dem Kennedy-Syndrom, auch als Spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) bezeichnet, handelt es sich um eine X-chromosomale rezessive Motoneuron Erkrankung, die auf einer Trinukleotid Polyglutamin Funktionsstörung beruht. Diese wird durch eine erweiterte CAG-Triplet Wiederholung in Exon 1 des Androgen-Rezeptor Gens (AR) verursacht [5,18]. Während bei gesunden Individuen die CAG-Triplet Wiederholungen bei 11 bis 35 Einheiten liegen, reichen diese bei Erkrankung mit dem Kennedy-Syndrom von 37 bis 65 [40,49]. Die Anzahl der CAG´s korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung und steht in umgekehrter Beziehung zum Ausbruchsalter. 1992 wurden durch Igarashi et al. diese negative Korrelation zwischen der Anzahl an CAG-Wiederholungen und dem Beginn des klinischen in Erscheinung Tretens der Krankheit dokumentiert [18].

Die Muskelschwäche beginnt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr und wird oft vorhergehend von unspezifischen Symptomen wie Tremor und Muskelkrämpfen begleitet [5,18,40,49,51]. Histologisch ist bei dem Kennedy-Syndrom ein Verlust von Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks und ein Rückgang von Bewegungskernen im Hirnstamm zu finden [5].

Hauptsymptome des Kennedy-Syndroms sind Muskelschwäche sowie Atrophie und Faszikulation vor allem der Augen-, Gesichts- und Extremitätenmuskulatur. Des Weiteren kann eine reduzierte Fertilität bis hin zur Unfruchtbarkeit auftreten. Außerdem weisen viele betroffene Patienten eine Gynäkomastie und Hodenschrumpfung auf [5,18,40,49,51]. Bedingt durch den X-chromosomal rezessiven Erbgang sind überwiegend Männer von der Erkrankung betroffen, Frauen hingegen sind vor allem Überträger des Gendefekts. In den wenigen homozygoten Fällen bei Frauen hat sich herausgestellt, dass die Symptome schwächer als bei den männlichen erkrankten Patienten ausfallen [55].

Das Kennedy-Syndrom hat von allen Motoneuronen Erkrankungen die beste Prognose. Der Krankheitsverlauf stellt sich langsam dar und die Lebenserwartung ist nur minimal reduziert [12,18]. Häufige Ursachen eines frühzeitigen Todes sind

Pneumonie und Atmungsstörungen [1,18].

Derzeit sind neun Polyglutamin Krankheiten bekannt, wie unter anderem die Huntingtonkrankheit, die Dentatorubrale Pallido-Luysische Atrophie (DRPLA) und Spinozerebelläre Ataxien (SCA), sowie das Kennedy-Syndrom [6,51].

Diagnose und Therapie

Das Kennedy-Syndrom kann mit Hilfe der Familienanamnese und durch Untersuchung der allgemein bekannten Symptome, wie u.a. Fertilitätsstörungen, Gynäkomastie oder Muskelschwäche, diagnostiziert werden [18,40]. Des Weiteren können neurologische Untersuchungen, blutchemische Analysen, Nervenleitungs-Studien und molekulargenetische Untersuchungen einen Hinweis auf die Erkrankung geben. Außerdem eignet sich auch noch die Elektromyographie, transkranielle Magnetstimulation und das evozierte Potential zur Feststellung des Kennedy-Syndroms. Die Kreatinkinase-Bestimmung erfolgt normalerweise ausschließlich bei klinischer Manifestation von männlichen Mutationsträgern [18]. Trotz dieser Vielfalt bietet jedoch immer noch der Nachweis über die Anzahl von CAG-Wiederholungen in dem AR-Gen die beste Möglichkeit zur Diagnose des Kennedy-Syndroms. Aufgrund der präzisen Feststellung und verlässlichen genetischen Beratung bleibt für den Befund des Kennedy-Syndroms die genetische Analyse der „Goldstandard“ [18]. Oftmals kann es zu einer Fehldiagnose mit anderen Typen motoneuronischer Erkrankungen, wie vor allem Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Spinalmuskulärer Atrophie, kommen [18,40].

Eine Therapie der Erkrankung ist nach derzeitigem Wissenstand noch nicht möglich, lediglich die symptomatische Behandlung z.B. durch Verabreichung von Vitamin B und E oder mittels Physiotherapie [18,48]. In Tiermodellen werden aktuell verschiedene Therapieansätze untersucht, unter anderem mit einem Histon-Deacetylase-Inhibitor (HDAC1) [6,18,42], mit Leuprorelin [6,18,33] und mit Curcumin-Derivat [74]. Diese Substanzen zeigten in Tierversuchen eine mögliche Wirksamkeit.
In früheren Studien wurde bereits herausgefunden, dass die Glykosylierungsreaktion (Maillard Reaktion) als Regulator für die Degeneration von Motoneuronen in ALS und

beim Kennedy-Syndrom agiert [35]. Diese Erkenntnis könnte dabei hilfreich sein Therapieansätze zu entwickeln und exaktere Vorhersagen hinsichtlich des Krankheitsverlaufes treffen zu können.

1.3 Aktuelle Studien zum Thema Nε-Carboxy-Methyl-Lysine und dem Kennedy-Syndrom

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass es derzeit keine Untersuchungen des Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Wertes an mit Kennedy-Syndrom erkrankten Probanden gibt. Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die Nε-CML-Werte bezüglich einer Korrelation mit dem Kennedy-Syndrom untersucht und dieses Ergebnis mit Nε-CML-Werten gesunder Probanden vergleicht. Der Nε-CML-Wert wurde bisher vor allem im Zusammenhang mit den oben erwähnten Erkrankungen wie Diabetes mellitus, koronaren Herzerkrankungen, Alzheimer-Demenz, rheumatoider Arthritis und Neuropathien analysiert [2,9,15,16,25,45,53]. Des Weiteren konnte anhand der Daten der EMIL-Studie eine Veränderung des Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Wertes bei Alkoholikern und Rauchern festgestellt werden. Diese Studie zeigte auch erneut erhöhte Nε-CML-Werte bei Patienten mit Diabetes mellitus, koronaren Herzerkrankungen und Nierenerkrankungen. Außerdem wurde eine Beteiligung der AGE´s bei der Biologie von Krebs festgestellt [20]. Hingegen wurde das Kennedy-Syndrom unter anderem im Zusammenhang mit Therapiemöglichkeiten und bei der Abgrenzung gegen die Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose untersucht [46]. Ein Zusammenhang von Nε-CML mit anderen neurologischen Erkrankungen, wie unter anderem der Multiplen Sklerose (MS) [66,67], Demenz [63] oder Amyotrophen Lateralsklerose [34], wurde bereits festgestellt.

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Werte anhand der Daten einer bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie (EMIL (Echinococcus multilocularis und anderer Innerer Erkrankungen in Leutkirch)-Studie) zu analysieren: Es handelt sich hierbei um eine bevölkerungsbasierte Querschnittsstudie, von 4000 Probanden

welche als Zufallsstichprobe aus der Einwohnermeldedatei der Stadt Leutkirch (22.093 Einwohner) gezogen wurde. Die Untersuchung wurde im Zeitraum vom 04.11.2002 bis 07.12.2002 durchgeführt. Sie soll mit den Werten von an dem Kennedy-Syndrom erkrankten Probanden (Kennedy-Studie) in Korrelation gesetzt werden. Es stellt sich dabei die Frage, ob der Nε-CML-Wert im klinischen Alltag als diagnostisches Kriterium (Biomarker) zur Selektion von Risikopatienten angewendet werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 EMIL-Studie

Studienpopulation/Studienorganisation und Ablauf

Die Studie wurde in Leutkirch, einer Stadt im Süden von Baden-Württemberg, welche ca. 22.093 Einwohner umfasst, wovon 12.475 im engeren Stadtgebiet lebten, im Zeitraum vom 04. November bis zum 7. Dezember 2002 durchgeführt. Es war dabei eine Querschnittsstudie an mindestens 2.600 Probanden im Alter von 10 bis 65 Jahren geplant. Aufgrund dessen wurden 4.000 Einwohner durch Zufallsauswahl aus der Einwohnermeldedatei angeschrieben. 107 Teilnehmer mussten jedoch nachträglich aus verschiedenen Gründen wie einer fehlenden Adresse (n=67) oder einer fehlenden Einverständniserklärung (n=39) ausgeschlossen werden. Übrig blieb somit noch ein Kollektiv von 3.893 Einwohnern, von denen 2.445 (62,8 %) an der Studie teilnahmen. Für eine bessere Vergleichbarkeit mit bereits bestehenden Publikationen zu diesem Thema sowie mit der Kennedy-Studie, wurden auch Teilnehmer mit fehlender Bestimmung von Nε-CML (n=26), Personen unter 18 Jahren (n=258) und alle weiblichen Probanden (n=1124) ausgeschlossen.

Somit blieben 1037 Männer im Alter von 18 bis 65 Jahren übrig, von denen 53 Teilnehmer für das endgültige Kollektiv der Studie nach den Kriterien, Alter, Größe und Gewicht zum Kennedy-Kollektiv gematched wurden.

Die Räume des Gesundheitsamtes Leutkirch bildeten die Rahmenbedingungen für die Durchführung der Studie und es wurden pro Tag 100 bis 120 Probanden zu bestimmten Uhrzeiten einbestellt, damit eine möglichst geringe Wartezeit für die Teilnehmer gewährleistet war. Zu Beginn wurde um eine schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung der Studie von den Probanden erbeten. Dies wurde bei der Anmeldung abgehandelt, ebenso wie die Einwilligung zur Datenverarbeitung. Bei Kindern und Jugendlichen mussten sowohl der Proband selbst als auch mindestens ein Erziehungsberechtigter die Einverständniserklärung unterzeichnen. Die Teilnehmer erhielten jeweils eine Mappe mit Fragebogen, Laufzettel, Blutröhrchen und einem Bogen zur Erfassung der Ultraschalldaten. Alle bestehenden Materialien des jeweiligen Teilnehmers wurden sodann mit einer

Nummer anonymisiert. Diese Nummer war im Gesundheitsamt mit dem entsprechenden Namen hinterlegt.

Mögliche Einfluss- und Risikofaktoren für eine Infektion mit Echinococcus multilocularis und auch diverse Parameter Innerer Erkrankungen wurden mit einer standardisierten Interviewtechnik erhoben. Im Fragebogen wurden anamnestische und anthropometrische Daten erfasst.

Folgende Parameter wurden dabei abgefragt:

- Angaben zum Probanden (Geschlecht, Nationalität, Familienstand, Schulabschluss, berufliche Tätigkeiten mit Aufenthalt in Wald und Flur)
- Freizeitverhalten (sportliche Aktivitäten, Tierhaltung, Aktivitäten mit Aufenthalt im Wald)
- Krankengeschichte (Diabetes mellitus, erhöhte Blutfettwerte, abdominelle Beschwerden, Gallenblasensteine, Herz-/Kreislauferkrankungen, Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankungen)
- Nahrungsmittel, Trinkverhalten (Alkohol, Colagetränke, Koffein)
- Nikotinkonsum
- Familienanamnese (Gallenblasensteine, Diabetes mellitus, Adipositas, Herz- und Gefäßerkrankungen)
- Medikamentenanamnese

Hinsichtlich der Interviewtechnik wurden alle Interviewer vor Beginn der Studie geschult.

Körperliche Untersuchung

Anthropometrische Größen, wie Körpergewicht in Kilogramm sowie Körpergröße in Zentimeter, wurden nach den Richtlinien der World Health Organization gemessen und dokumentiert. Zur Erfassung dieser Daten sollten die Probanden ihre Schuhe ausziehen und schwere Gegenstände aus den Taschen entfernen. Mit Zuhilfenahme einer Messlatte wurde bei den einzelnen Studienteilnehmern die Körpergröße auf den Millimeter genau abgelesen und in Zentimetern festgehalten. Zur Bestimmung des

Gewichts wurde eine geeichte Waage verwendet und das Ergebnis in Kilogramm mit Nachkommastellen auf 100 Gramm genau notiert. Indem von dem gemessenen Gewicht zwei Kilogramm abgezogen wurden, wurde bei jedem Probanden somit das Gewicht der Bekleidung korrigiert. Aus den so erfassten Daten konnte dann mit Hilfe der Formel Gewicht in kg/Körpergröße in m² der Body-Maß-Index berechnet werden:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m} \times \text{Körpergröße in m}}$$

Nach der WHO-Klassifikation (World Health Organization, 1995) erfolgte die Einteilung in folgende BMI Klassen:

BMI	< 18,5	Untergewicht
BMI	18,5 bis < 25	Normalgewicht
BMI	25 bis < 30	Übergewicht
BMI	30 bis < 35	Adipositas I
BMI	35 bis < 40	Adipositas II
BMI	> 40	Adipositas III

Laborchemische Untersuchung

Zwischen 14 Uhr und 21.30 Uhr wurden bei jedem Probanden sitzend ca. 25 ml venöses Vollblut aus einer Cubitalvene entnommen. Bei schwierigen Verhältnissen wurde zur Blutentnahme auf eine Handvene ausgewichen und es wurden maximal drei Abnahmeversuche durchgeführt. Das entnommene Blut teilte sich auf ein Serum-Röhrchen (10 ml), ein Citrat-Röhrchen (2,5 ml), zwei EDTA-Röhrchen (2,5 ml und 10 ml) und ein Lithium-Heparin-Röhrchen (10 ml) auf. Das Citrat- und EDTA-Röhrchen mit 7,5 ml wurde direkt nach der Blutentnahme noch in Leutkirch für mindestens 7 Minuten bei 3500 RPM zentrifugiert. Die Lithium-Heparin-Röhrchen wurden mit dem Barcode der Klinischen Chemie versehen und dann ebenfalls bei 3500 RPM für mindestens 7 Minuten zentrifugiert. Danach wurden die Lithium-Heparin-Röhrchen mit einem Serum/Plasma-Trennfilter beklebt. Ohne vorherige Zentrifugation wurde

das 2,7 ml EDTA-Röhrchen mit dem Barcode der Klinischen Chemie versehen. Die zu bestimmenden Parameter in der Klinischen Chemie wurden noch am gleichen Tag durchgeführt und die Proben daraufhin bei minus 30 Grad Celsius konserviert.

Gemessene Parameter (Bestimmungsmethode)

In der EMIL-Studie wurden die unterschiedlichsten Laborparameter untersucht, jedoch ist für die vorliegende Arbeit nur die Bestimmung des Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Werts von Bedeutung.

Durch einen neuartigen konkurrenzbasierten ELISA erfolgte die Bestimmung der Nε-CML-Serumwerte. Bei dieser Bestimmungsmethode wird ein Nε-CML spezifischer Mausantikörper (Mouse monoclonal 4G9; Alteon, Ramsey, N.J. USA) und als Antigen BSA verwendet. BSA (Calbiochem, Bad Soden, Deutschland) wurde dabei maximal für 3 Wochen in vitro mit 0,5 mol/l D-Glukose bei 35 Grad Celsius glyceriert, danach dialysiert, sowie biotinyliert. Diese Probe weist keine Kreuzreaktivität auf und ist Nε-CML spezifisch. Sie wurde mit 6-(N-carboxymethylamino) Caproat kalibriert. Caproat bezieht sich auf das Epitop, das durch einen AML-spezifischen mäusemonoklonalen Antikörper (mäusemonoklonaler Antikörper 4G9; Alteon, Ramsey, N.J., USA) identifiziert wird. Für über eine Stunde wurden mit Streptavidin beschichtete Mikrotiter-Platten (Roche Diagnose, Penzberg, Deutschland) mit Biotin gekennzeichneten AGE-BSA (100ng/well in µl 100) inkubiert. Nach dreimaliger extensiver Auswaschung der ELISA Platten mit Waschpufferlösung (10 mmol/l Tris-HCL, 150 mmol/l NaCl und 0,05% Tween [ICI Amerika, Bridgewater, New Jersey, USA]), wurden die Serumproben mit 1 mg/ml Proteinkinase K (Roche Diagnose, Mannheim, Deutschland) bei 37 Grad Celsius für 3 Stunden vor-inkubiert. Dadurch wurden die Nε-CML-Epitope abgeschieden. Durch Zugabe von 1 mmol/l Phenylmethylsulphonylfluorid wurden die Proteasen inaktiviert. Sowohl die Nε-CML-Standards (50 µl/well) als auch die Serumproben wurden bei Zimmertemperatur und bei gleichzeitiger Inkubation mit Peroxydase konjugiertem monoklonalem Antikörper (50 µl/well) durch unterschiedliche Konzentrationen von 6-(N-carboxymethylamino) Carproat für eine Stunde gegen Nε-CML generiert. Schließlich fanden drei weitere Waschschritte statt und im Anschluss daran wurde durch Beifügen von 100 µl/well ABTS Lösung 0,3 g/l 2,2 Amino-di-3-ethylbenzthiazoline-sulfon-Säure (Roche

Diagnose, Mannheim, Deutschland) die Farbreaktion eingeleitet. Mit einem Mikrotiter-ELISA-Plattenleser (SLT Spektren; SLT Labinstruments, Groedig, Österreich) wurde sodann die Absorption bei 405 Nanometer ermittelt. Jede der Proben wurde dreifach gemessen und die Ergebnisse stellten die gemessenen Nε-CML-Werte N als Zahl der Einzeln-Nε-CML-Epitope in ng/ml des untersuchten Serums dar. Im Intra-Assay Vergleich belief sich die Sensitivität des konkurrierenden ELISA´s auf 5 ng Nε-CML pro ml wohingegen sie im Inter-Assay Vergleich weniger als 4, bzw. 5 % betrug.

Ethikvotum

Die EMIL-Studie bekam ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Zeichen 133-02 vom 24.09.2002) und wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und den GCP-Empfehlungen durchgeführt.

2.2 Kennedy-Studie

Studienpopulation/Studienorganisation und Ablauf

Die Studie wurde anhand aller in Deutschland registrierten Kennedy-Syndrom Patienten (Spinobulbärer Muskelatrophie Patienten) durchgeführt. Dafür wurden die verschiedensten Unikliniken besucht, u.a. die Unikliniken Würzburg, Jena, Hannover, Halle, Dresden, sowie Rostock, und ein Patientenpool angelegt. Die Patientenerhebung wurde 2010 gestartet und im Juli 2012 beendet. Ein Großteil der Studienteilnehmer stammte aus dem Raum Ulm und der Umgebung. Diese wurden zur Blutentnahme in das RKU Ulm eingeladen, wo dann eine Mitarbeiterin der Uniklinik Ulm die Blutabnahme vornahm. Insgesamt konnte ein Kollektiv von 77 Patienten (Rostock n=19, Sonstige n=58) rekrutiert werden. Bei den 19 Patienten aus Rostock wurde die Blutentnahme von der Uniklinik Rostock unter den gleichen Bedingungen wie in Ulm durchgeführt. Aufgrund teilweise fehlender Angaben mussten nachträglich 19 Patienten aus Rostock, sowie weitere 5 Probanden aus der Datenanalyse ausgeschlossen werden (n=24). Somit bestand das endgültige Kollektiv aus 53 männlichen Studienteilnehmern. Das primäre Ziel der Kennedy-Studie war es weitere Daten zum Kennedy-Syndrom zu generieren und Hinweise für

weitere mögliche Therapieansätze zu erhalten.
Alle Teilnehmer dokumentierten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.
Anschließend bekamen die Patienten einen Fragebogen, in welchem folgende Parameter abgefragt wurden:

- Name, Vorname, Geburtsdatum, Telefonnummer
- Brustwachstum (ob vorhanden, Zeitpunkt des Auftretens, Operation)
- Erstsymptome (Art der Symptome und Zeitpunkt des Auftretens)
- Muskuläre Schwäche oder Lähmung (ob vorhanden und Alter beim Zeitpunkt des Auftretens)
- Verwandtschaft mit Kennedy-Syndrom
- Medikamenteneinnahme
- Rauchen
- Alkohol
- Kinder (Anzahl, Geburtszeitpunkt, Geschlecht)
- Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe oder Tremor vorhanden
- Sensible Defizite wie z.B. Kribbeln, Taubheitsgefühl
- Andere vorhandene Erkrankungen (z.B. Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Depression)
- Schluckstörungen, Sprechstörungen, Atemprobleme

Körperliche Datenerfassung

Auch die Körpergröße und das Körpergewicht wurden ausschließlich über den Fragebogen ermittelt. Der Body-Maß-Index wurde mit Hilfe der Formel Gewicht in kg/Körpergröße in m^2 berechnet.

Laborchemische Untersuchung

Die Blutentnahme bei den Patienten erfolgte zwischen 8 und 10 Uhr im nüchternen Zustand. Dabei wurden bei jedem Studienteilnehmer sitzend ca. 58,5 ml venöses Vollblut aus einer Cubitalvene entnommen. Mit Ausnahme von zwei Patienten wurde jeweils nur ein Abnahmeversuch benötigt. Das entnommene Blut teilte sich auf in 7 Röhrchen à 7,5 ml und 2 Röhrchen mit je 3 ml. Zwei der Serumröhrchen mit 7,5 ml

wurden direkt nach der Blutentnahme noch am jeweiligen Abnahmeort sofort zentrifugiert und bei minus 80 Grad Celsius tiefgefroren. Aus diesen beiden Röhrchen wurden folgende Parameter bestimmt: Dihydrotestosteron, Chemerin, Retinol binding protein 4, TNF-alpha, Leptin, Visfatin, Grehlin, Adiponectin und hsCRP. Das restliche abgenommene Serum wurde sofort in Gefrierbeutel verpackt und in die Klinische Chemie der Universität Ulm gebracht. Dort wurden noch am gleichen Tag der Glucose-Wert, CK, AST, ALT, Gamma-GT, Interleukin 6, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, HBA1c, C-Peptid, Insulin, Proinsulin, Cortisol, HGH, IGF-1, IGFBP-3, Prolactin, Androstendion, DHEA, DHEA-Sulfat, FSH, LH, Östradiol, Progesteron, 17-OH-Progesteron, SHBG, Testosteron und PAI bestimmt. Anschließend wurden die Proben bei minus 30 Grad Celsius konserviert.

Bestimmungsmethode Nε-CML

Da es in dieser Arbeit vor allem um den Nε-CML-Wert geht, interessiert nur die Bestimmungsmethode dieses Wertes. In der Kennedy-Studie wurde der Nε-CML-Wert ebenso wie in der EMIL-Studie an der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Ulm bestimmt. Aus diesem Grund gilt die bereits unter der EMIL-Studie beschriebene Bestimmungsmethode von Nε-CML auch für die Kennedy-Studie.

2.3 Statistik

Für stetige Merkmale wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Kategoriale Merkmale wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Um Unterschiede zwischen den Patienten aus der Kennedy-Studie und Probanden aus der EMIL-Studie aufzuzeigen, wurde für stetige Variablen der Wilcoxon-Rangsummen-Test und für kategoriale Variablen der ChiSquare-Test, bzw. bei zu kleinen Fallzahlen der exakte Test von Fischer angewendet.
Die univariate Regression wurde angewendet, um den Zusammenhang zwischen der Kennedy-Syndrom Erkrankung und den Nε-CML-Werten zu untersuchen. Um den Einfluss weiterer Faktoren (Alter, BMI, Größe, Gewicht, Diabetes und Rauchen) auf den Zusammenhang zwischen Nε-CML und der Erkrankung am Kennedy-Syndrom zu untersuchen, wurde eine multiple Regression angewendet, in der die Kovariaten als unabhängige Variablen ins Model aufgenommen wurden.
Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der Statistik-Software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) angefertigt.
Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und das Signifikanzniveau auf 2-5% festgesetzt.

3. Ergebnisse

Die Gruppe der Studienteilnehmer setzte sich aus jeweils 53 Patienten der Kennedy-Studie und 53 Probanden der EMIL-Studie zusammen.

Tab.2: Gegenüberstellung Kennedy-Studie und Echinococcus multilocularis in Leutkirch (EMIL)-Studie mit den Parametern Nε-Carboxy-Methyl-Lysine (Nε-CML), Alter, Größe, Gewicht, Body-Maß-Index (BMI), Diabetes und Rauchen.

		Kennedy-Studie	**EMIL-Studie**	
		Mittelwert ± Standardabweichung	**Mittelwert ± Standardabweichung**	**p-Wert**
Nε-CML (ng/ml)		475,2 ± 81,0	522,6 ± 114,5	**0,0268**
Alter (Jahre)		56,1 ± 10,7	41,1 ± 14,9	**< 0,001**
Größe (m)		1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,1	**0,0248**
Gewicht (kg)		82,6 ± 15,0	82,1 ± 15,8	0,9546
BMI		25,7 ± 4,5	25,8 ± 4,5	0,8299
		N (%)	**N (%)**	
Diabetes				
	nein	46 (86,8)	52 (98,1)	
	ja	7 (13,2)	1 (1,9)	0,0601
Raucher				
	nein	48 (90,6)	40 (75,5)	
	ja	5 (9,4)	13 (24,5)	**0,0385**

Bei dem Nε-CML-Wert konnte ein Unterschied zwischen am Kennedy-Syndrom leidenden Probanden und gesunden Studienteilnehmern nachgewiesen werden. Es zeigte sich bei den Kennedy-Syndrom Patienten ein erniedrigter Nε-CML-Mittelwert von 475,2 ng/ml im Vergleich zu den EMIL-Probanden von 522,6 ng/ml. Der Unterschied ist signifikant (p=0,0268).

Im Mittel wiesen die Kennedy-Syndrom Patienten ein Alter von 56,1 Jahre auf, wohingegen die EMIL-Probanden mit 41,1 Jahren deutlich jünger waren und es gibt somit einen hochsignifikanten Unterschied, was das Alter betrifft, von $p < 0,001$.
Die mediane Körpergröße beider Probandengruppen betrug 1,8 m. Dennoch konnte ein signifikanter Unterschied von p=0,0248 zwischen EMIL-Studienteilnehmern und den untersuchten Kennedy-Syndrom Patienten ausgemacht werden.
Im Gegensatz dazu konnte hinsichtlich Körpergewicht und BMI kein signifikanter Unterschied (p-Wert Gewicht = 0,9546; p-Wert BMI= 0,8299) im Vergleich der beiden untersuchten Gruppen festgestellt werden.
Sowohl bei den EMIL-Probanden als auch den Kennedy-Syndrom Patienten wurden in Ergänzung zu den anthropometrischen Daten und dem Nε-CML-Wert zusätzlich Diabetes mellitus und der Raucherstatus abgefragt.
Es gab 7 Personen (13,2%), die gleichzeitig an Diabetes und dem Kennedy-Syndrom erkrankt waren und somit 46 Studienteilnehmer (86,8%) ohne eine Diabetes-Erkrankung. Bei den EMIL-Probanden hatte nur eine Person (1,9%) Diabetes mellitus. Folglich waren 52 Studienteilnehmer (98,1%) von dieser Krankheit nicht betroffen. Zwischen beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied feststellbar (p=0,0601).
Ein anderes Bild zeigte sich bei den Rauchern. In der Gruppe der Kennedy-Syndrom Patienten gab es 5 Raucher (9,4%) und 48 Nichtraucher (90,6%). Bei den im Rahmen der EMIL-Studie Befragten rauchten 13 Personen (24,5%), 40 Probanden (75,5%) konsumierten kein Nikotin. Somit zeigte sich ein signifikanter Unterschied von p=0,0385.

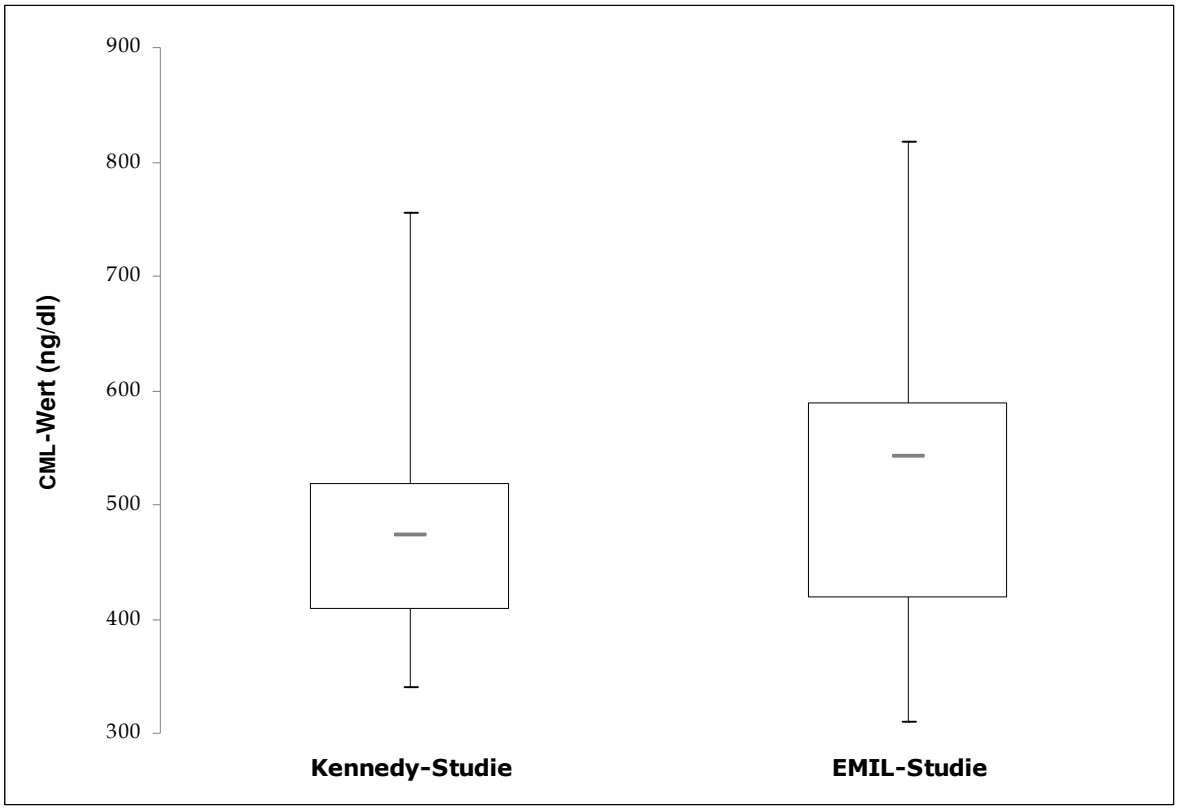


Abb.1 Verteilung der Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Werte in der Kennedy- und Echinococcus multilocularis in Leutkirch (EMIL)-Studie

Tab.3: Bivariate Analyse zum Zusammenhang zwischen Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Werten und das Vorliegen des Kennedy-Syndroms, adjustiert nach Alter, Body-Maß-Index, Diabetes und Rauchen.

	Regressionskoeffizient	p-Wert
univariat	-0,08459	0,0277
adjustiert	-0,09300	0,0434

Tab. 4 Multivariate Analyse zum Zusammenhang zwischen Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Werten und das Vorliegen des Kennedy-Syndroms, adjustiert nach Alter, Body-Maß-Index, Diabetes und Rauchen.

	Regressionskoeffizient	p-Wert
Kennedy-Syndrom	-0,09300	0,0434
Alter	0,00110	0,4696
BMI	-0,00896	0,0454
Diabetes	-0,09265	0,2107
Rauchen	-0,00948	0,8555

Um eine bessere Vergleichbarkeit des Nε-CML-Wertes mit verschiedenen anderen Parametern zu bekommen, wurden die beiden Studiengruppen zusammen gefasst und dahingehend analysiert.

In der univariaten Analyse wurde der Zusammenhang zwischen der Höhe des Nε-CML-Wertes in Korrelation zum Kennedy-Syndrom untersucht. Hierbei ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Kennedy-Syndrom Patienten und den EMIL-Studienteilnehmern (p = 0,0277).

Für den Regressionskoeffizient ergab sich ein negativer Wert von -0,08459, der sich daraus ergibt, dass der Nε-CML-Wert bei den erkrankten Probanden geringer wurde im Vergleich zu den Gesunden.

In der multivariaten Analyse wurden mehrere Parameter (Alter, BMI, Diabetes und Rauchen) synchron untersucht, um eine realistischere Aussagekraft zu erhalten. Dabei ergab sich nun für die Patienten mit Kennedy-Syndrom eine geringere Signifikanz von nur noch p=0,0434 und einem Regressionskoeffizient t =-0,09300. Ansonsten ergab sich nur noch für den BMI eine Signifikanz.

4. Diskussion

4.1 Nε-CML-Wert im Vergleich mit neurologischen Erkrankungen

Nε-Carboxy-Methyl-Lysine ist ein charakteristischer Marker für Advanced Glycation Endproducts (AGE´s). Da es bei verschiedenen Krankheiten, wie Diabetes, Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, Alzheimer-Demenz und Koronaren Herzerkrankungen, zu einer Anhäufung dieser AGE´s kommt, wird deren Rolle bei der Pathogenese dieser Erkrankungen kontrovers diskutiert [2,3,7,9,15, 16,25,28,37,43,45,50,53,54,58,60]. Eine solche Krankheit ist auch das hier untersuchte Kennedy-Syndrom (Spinobulbäre Muskelatrophie). Bei dem Kennedy-Syndrom handelt es sich um eine X-chromosomal rezessiv vererbte Motoneuronen Erkrankung, die durch eine Funktionsstörung in den CAG-Triplet Wiederholungen gekennzeichnet ist. Bedingt durch den X-chromosomal rezessiven Erbgang sind vor allem Männer von der Erkrankung betroffen, wohingegen Frauen überwiegend als Überträger des Gendefekts fungieren [5,18,55]. Das in dieser Arbeit vorliegende Ergebniskollektiv besteht aus diesem Grund nur aus männlichen Probanden. Da bisher keine Untersuchungen zum Einfluss von Nε-CML beim Kennedy-Syndrom vorliegen, beschäftigt sich die hier vorliegende Studie als Erste damit.

Bei dem Kennedy-Syndrom könnten, ebenso wie bei den bereits untersuchten Erkrankungen (Herz-/Leber-/Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Alzheimer-Demenz), demzufolge eine Anhäufung von AGE´s der Pathogenese zugrunde liegen [2,3,7,9,15,16,25,28,37,43,45,50,53,54,58,60]. Dies würde in einem Anstieg des Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Werts (Nε-CML) zum Ausdruck kommen. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden. Vielmehr sind die bei gesichertem Kennedy-Syndrom gemessenen Nε-CML-Werte der Kennedy-Syndrom Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe aus der bevölkerungsbasierten EMIL-Studie erniedrigt (p= 0,000). Die möglichen Ursachen bleiben zunächst unklar. Die bisherige Studienlage liefert aktuell noch keine Hypothesen, mit denen sich diese Phänomenologie erklären ließe. Auch in der Studie von Bär et al., welche sich mit dem Nε-CML-Wert bei Patienten mit Alzheimer befasst hat, waren erniedrigte Nε-CML-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtbar [2]. Des Weiteren gibt es

eine Studie von Kaufmann et al. in welcher erniedrigte Werte für Amyotrophe Lateralsklerose Patienten, jedoch leicht erhöhte Werte für Alzheimer-Demenz Patienten festgestellt wurden [34]. Sternberg et al. untersuchten den Nε-CML-Wert bei Multiple Sklerose Patienten und stellten insgesamt zwar erhöhte, jedoch für Männer erniedrigte Werte, fest [66,67]. Auch die Studien von Misselwitz et al. sowie Endo et al. weisen zum Teil erniedrigte Nε-CML-Serumwerte auf [17,43]. Der Großteil der Studien zum Nε-CML-Serumwert stellte hingegen erhöhte Werte fest, was der Tabelle im Anhang zu entnehmen ist.

Möglicherweise lässt sich jedoch ein Zusammenhang zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen herstellen. Auch bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) sowie bei Morbus Alzheimer wurden in Studien erniedrigte Nε-CML-Werte festgestellt [2,34]. Amyotrophe Lateralsklerose und das Kennedy-Syndrom sind zwei Erkrankungen, welche differentialdiagnostisch nur schwer voneinander abzugrenzen sind [18,40]. Dies ist auf eine ähnliche Pathogenese zurückzuführen, da es bei beiden Erkrankungen zu einer Degeneration der Motoneuronen kommt [5,18,40]. Während bei der ALS sowohl die Oberen als auch die Unteren Motoneuronen betroffen sind, spielt bei dem Kennedy-Syndrom nur die Degeneration der Unteren Motoneuronen eine Rolle [5,18,40]. Aufgrund dieser sehr ähnlichen Pathogenese überrascht es nicht, dass auch bei den Patienten mit dem Kennedy-Syndrom die Nε-CML-Werte erniedrigt sind [46]. Die erhoffte differentialdiagnostische Aussagekraft des Nε-CML-Werts zur Abgrenzung des Kennedy-Syndroms gegenüber Amyotropher Lateralsklerose als zusätzliche Untersuchungsmethode ist nicht gegeben.

Werden die Nε-CML-Werte des Kennedy-Syndroms und der Amyotropher Lateralsklerose mit jenen anderer neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose) verglichen, zeigt sich ein anderes Bild. Bei der Multiplen Sklerose (MS) ist der Nε-CML-Wert gegenüber einer Kontrollgruppe mit gesunden Probanden erhöht [66]. Ursächlich dafür ist die unterschiedliche Pathogenese. Während bei der Amyotrophen Lateralsklerose und dem Kennedy-Syndrom Motoneuronen zugrunde gehen, führt die Multiple Sklerose aufgrund einer Entzündungsreaktion zur Entmarkung zentraler Neuronen. Zusätzlich sind bei der Multiplen Sklerose nicht nur

Motoneuronen betroffen, wie dies bei der Amyotrophen Lateralsklerose und dem Kennedy-Syndrom der Fall ist [68]. Eine Beteiligung der AGE´s an der für die Multiple Sklerose ursächlichen Entzündungsreaktion wird diskutiert [66,67]. Würde diese Hypothese zutreffen, könnte der signifikante Anstieg des Nε-CML-Werts bei Multiple Sklerose Patienten gegenüber gesunden Probanden erklärt werden [37,66,67].

4.2 Nε-CML-Wert im Follow-up

Ein interessanter Aspekt hinsichtlich des Nε-CML-Parameters wurde in der Studie von Schiel et al. untersucht, in welcher der Serum-Nε-CML-Wert bei Diabetes Patienten in den Jahren 1994/95 mit denen von 1999/00 verglichen wurde. Gleichzeitig mit der Verbesserung in der Diabeteskontrolle bei den Patienten war eine Abnahme des Nε-CML-Wertes zu vermerken. Je höher das Level der AGE-Produkte, desto mehr sind arteriosklerotische Veränderungen in den Wänden von Gefäßen beobachtbar. Dies ist damit zu erklären, dass AGE-Produkte unter anderem in Geweben der Niere, im Herzen, in der Leber oder auch bei Erkrankungen mit Alzheimer akkumulieren. Da sowohl in Studien zu Alzheimer als auch in der vorliegenden Arbeit zum Kennedy-Syndrom ein Zusammenhang hinsichtlich erniedrigter Nε-CML-Werte festgestellt wurde, könnte durchaus auch eine Erniedrigung des Nε-CML-Wertes bei diesen Erkrankungen gleichzeitig mit verbesserter medizinischer Kontrolle erzielt werden. Inwiefern dies jedoch wirklich zutrifft, müsste durch eine weitere Follow-up-Studie in einigen Jahren untersucht werden [54].

4.3 Nε-CML-Wert bei Erkrankungen mit Diabetes

In diversen Studien zum Nε-CML-Wert in Zusammenhang mit Diabetes wurde herausgefunden, dass höhere Serum-Nε-CML-Werte beteiligt sind bei der Entwicklung von mikrovaskulären Komplikationen. Zu den Hauptkomplikationen im Rahmen der mikrovaskulären Veränderungen zählen unter anderem die Neuropathien, das heißt die Diabetes Patienten entwickeln im Laufe ihre Krankheit häufig eine Neuropathie. Neuropathie ist ein Sammelbegriff für Erkrankungen, die das periphere Nervensystem betreffen. Auch das Kennedy-Syndrom ist eine

neurologische Erkrankung, die jedoch nicht nur das periphere Nervensystem betrifft, was wiederum den bei dieser Krankheit erniedrigten Nε-CML-Wert erklären könnte. Interessant in dieser Hinsicht wären weiterführende Studien, die Nε-CML-Werte im Zusammenhang mit einer Diabeteserkrankung bei Patienten mit dem Kennedy-Syndrom im Vergleich zur reinen Diabeteserkrankung untersuchen [7,28,43].

In der hier vorliegenden Studie zeigt sich als ein weiteres Ergebnis, dass Patienten mit dem Kennedy-Syndrom im Vergleich zu den Probanden der Kontrollgruppe häufiger an Diabetes erkrankt sind.
Dies bestätigt zum einen die Tatsache, dass sich im Verlauf des Kennedy-Syndroms auch eine Diabetes Erkrankung entwickeln kann [39]. Zum anderen haben beide Krankheiten eine genetische Ursache [22,64]. Darüber hinaus resultiert sowohl bei dem Kennedy-Syndrom als auch bei Diabetes mellitus eine Muskelschwäche als klinisches Symptom. Ob dem jedoch ein gemeinsamer Mechanismus zu Grunde liegt, bleibt unklar. So resultiert die diabetesbedingte Muskelschwäche aus einer hyperosmolaren Zellschrumpfung. Zusammen mit anderen Faktoren wie Elektrolytstörung und Azidose führt diese Zellschrumpfung zur Beeinträchtigung von Muskel- und Nervenzellen, was in einer Muskelschwäche resultiert [22]. Jedoch muss dies alles kritisch hinterfragt werden. So ist der Unterschied zwischen einer Diabetes Erkrankung bei Patienten mit dem Kennedy-Syndrom im Vergleich zu einer Diabetes Erkrankung bei den EMIL-Probanden nur gering. Ferner gibt es bislang keine verlässlichen Studien hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und dem Kennedy-Syndrom. Dieser Sachverhalt bedürfte genauerer Untersuchungen.

4.4 Nε-CML-Wert und der Faktor Rauchen

Ein überraschendes Ergebnis liefert der Vergleich von Kennedy-Syndrom Patienten mit den EMIL-Probanden hinsichtlich des Faktors Rauchen. So finden sich unter den untersuchten Patienten mit dem Kennedy-Syndrom weniger Raucher als in der Kontrollgruppe. Daraus könnte die These „Wer raucht erkrankt seltener am Kennedy-Syndrom“ abgeleitet werden. Dem gegenüber steht aber die kleine Probandenzahl

der Studie, die diesen Zusammenhang zufällig vortäuschen könnte. Außerdem wurden die Kennedy-Syndrom Patienten nur hinsichtlich ihres derzeitigen Raucherstatus befragt. Es gibt somit keinerlei Informationen über einen eventuell früheren Nikotinabusus. Zudem wäre es möglich, dass mit dem Rauchen erst nach Diagnosestellung aufgehört wurde. Des Weiteren gibt es keine Informationen darüber, ob die Eltern der erkrankten Probanden Raucher sind bzw. waren. Dies ist dahingehend von Interesse, als dass nachgewiesen wurde, dass Rauchen das Erbgut schädigen kann. Somit könnte das Kennedy-Syndrom als eine erbbedingte Erkrankung indirekt durch Nikotinkonsum verursacht werden [13]. Bislang wurde der Zusammenhang zwischen Rauchen und einer möglichen Kennedy-Syndrom Erkrankung jedoch nicht genauer untersucht. Bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer oder Multipler Sklerose, existieren hingegen Studien. In diesen wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Rauchen und der Erkrankung an Morbus Alzheimer oder Multipler Sklerose diskutiert [47].

4.5 Schlussfolgerung

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die klinische Relevanz der vorliegenden Studie zur diagnostischen Aussagekraft des Nε-CML-Werts bei Verdacht auf das Kennedy-Syndrom nicht bestätigt werden konnte.

Bedingt durch den Pilotcharakter dieser Studie müssen deren Ergebnisse als momentaner Forschungsstand betrachtet werden. Es zeigten sich interessante Zusammenhänge zwischen einer Kennedy-Syndrom Erkrankung und Rauchen sowie Diabetes.
Diese rechtfertigen eine prospektive Studie, die eine größere Fallzahl einschließt, da die geringe Probandenzahl eine Limitation dieser Studie darstellt. Als weitere Einschränkung ist auch noch die fehlende Aufschlüsselung der Nε-CML-Werte von Probanden mit Diabetes und dem Kennedy-Syndrom von denen mit reiner Kennedy-Syndrom Erkrankung zu nennen.

5. Zusammenfassung

Unsere Analyse wurde im Rahmen zweier Studien durchgeführt. Dabei handelt es sich zum einen um die EMIL-Studie (Echinococcus multilocularis in Leutkirch) und zum anderen um die Kennedy-Studie. Bei der bevölkerungsbasierten EMIL-Studie stellte die Untersuchung von Echinococcus multilocularis an einem Kollektiv im Stadtbezirk Leutkirch im Allgäu das ursprüngliche Ziel dar. Die Kennedy-Studie wurde durchgeführt, um alle in Deutschland am Kennedy-Syndrom erkrankten Patienten in einer Studie zusammengefasst zu haben und dadurch Hinweise auf Therapiemöglichkeiten zu bekommen, sowie eine bessere Ursachenforschung betreiben zu können.
Das Ziel dieser Arbeit war es, die in der EMIL-Studie ermittelten Nε-Carboxy-Methyl-Lysine (Nε-CML)-Werte mit denen der Kennedy-Studie in Korrelation zu setzen. Es stellte sich dabei die Frage, ob der Nε-CML-Wert im klinischen Alltag als diagnostisches Kriterium (Biomarker) zur Selektion von Risikopatienten angewendet werden kann.

An jeweils 53 Probanden der EMIL-Studie sowie 53 Patienten der Kennedy-Studie wurden repräsentativ der Nε-CML-Wert, das Alter, die Größe sowie das Gewicht bestimmt und der BMI errechnet. Des Weiteren wurden eine Erkrankung mit Diabetes und der Raucherstatus abgefragt. In der Analyse wurden nur männliche Probanden herangezogen.

Die Probanden der EMIL-Studie zeigten einen erhöhten Nε-CML-Wert (522,6 ± 114,5 ng/ml) im Vergleich zu jenen aus der Kennedy-Studie (475,2 ± 81,0 ng/ml). Der statistische Unterschied war signifikant (p=0,0268). Das Durchschnittsalter des EMIL-Kollektivs lag bei 41,1 Jahren, wohingegen das der Kennedy-Probanden 56,1 Jahre betrug, was statistisch gesehen einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$) darstellt. Trotz der gleichen medianen Körpergröße von 1,8 m beider Probandengruppen konnte statistisch ein signifikanter Unterschied von p=0,0248 ausgemacht werden. Hinsichtlich Körpergewicht und BMI ergab sich kein statistischer Unterschied der beiden Probandengruppen. Das Durchschnittsgewicht der EMIL-

Studienteilnehmer betrug 82,1 ± 15,8 kg und das der Kennedy-Probanden 82,6 ± 15,0 kg. Der BMI lag bei den EMIL-Probanden bei 25,8 ± 4,5 und bei den Kennedy-Patienten bei 25,7 ± 4,5. Obwohl im untersuchten Kennedy-Kollektiv 7 der 53 Teilnehmer eine Diabeteserkrankung aufwiesen, aber nur eine Person der EMIL-Probanden an Diabetes mellitus erkrankt war, zeigte sich kein statistischer Unterschied. Mit 24,5% im Vergleich zu 9,4% befanden sich unter den EMIL-Probanden anteilig mehr Raucher als im Kennedy-Kollektiv. Es zeigte sich zwischen dem EMIL-Kollektiv und jenem der Kennedy-Studie hinsichtlich des Raucherstatus ein signifikanter Unterschied (p=0,0385).
In der univariaten Analyse, die den Nε-CML-Wert bei den Kennedy-Patienten untersucht hat, ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied (p=0,0277). Bei der multivariaten Analyse konnte hinsichtlich des Alters, Diabetes und Rauchen keine Signifikanz gezeigt werden. Jedoch ergab sich für die Kennedy-Patienten eine geringe Signifikanz von p=0,0434 und für den BMI eine Signifikanz von p=0,0454.

Die in unserer Studie vorgenommene Analyse zeigte erniedrigte Nε-CML-Werte, wie sie bereits bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose und bei Morbus Alzheimer aufgezeigt wurden. Somit konnte die klinische Relevanz zur diagnostischen Aussagekraft des Nε-CML-Werts bei Verdacht auf das Kennedy-Syndrom nicht bestätigt werden. Es zeigten sich jedoch interessante Ergebnisse und mögliche Zusammenhänge hinsichtlich des Kennedy-Syndroms und dem Faktor des Rauchens, sowie in der Verbindung des Kennedy-Syndroms mit Diabetes mellitus. Diese Aspekte würden eine prospektive Studie mit größerer Fallzahl rechtfertigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, Tanaka F, Tamakoshi A, Sobue G: Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. Brain. 129: 1446-1455 (2006)
2. Bär KJ, Franke S, Wenda B, Müller S, Kientsch-Engel R, Stein G, Sauer H: Pentosidine and N(epsilon)-(carboxymethyl)-lysine in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurobiol Aging. 24: 333-338 (2003)
3. Basta G, Berti S, Cocci F, Lazzerini G, Parri S, Papa A, Battaglia D, Lubrano V, Del Turco S, Ravani M, Rizza A, De Caterina R, Marraccini P, Mazzone A: Plasma N-epsilon-(carboxymethyl)lysine levels are associated with the extent of vessel injury after coronary arterial stenting. Coron Artery Dis. 5: 299-305 (2008)
4. Basta G, Castagnini M, Del Turco S, Epistolato MC, Righini P, Sangiorgi GM, De Caterina R, Tanganelli P: High plasma levels of the soluble receptor for advanced glycation endproducts in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. Eur J Clin Invest. 39: 1065-1072 (2009)
5. Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G: Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Cell Tissue Res. 349: 313-320 (2012)
6. Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G: Neuropathology and therapeutic intervention in spinal and bulbar muscular atrophy. Int J Mol Sci. 10: 1000-1012 (2009)
7. Berg TJ, Clausen JT, Torjesen PA, Dahl-Jørgensen K, Bangstad HJ, Hanssen KF: The advanced glycation end product Nepsilon-(carboxymethyl)lysine is increased in serum from children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 21: 1997-2002 (1998)
8. Beyan H, Riese H, Hawa MI, Beretta G, Davidson HW, Hutton JC, Burger H, Schlosser M, Snieder H, Boehm BO, Leslie RD: Glycotoxin and autoantibodies are additive environmentally determined predictors of type 1 diabetes: a twin and population study. Diabetes. 61: 1192-1198 (2012)

9. Boehm BO, Schilling S, Rosinger S, Lang GE, Lang GK, Kientsch-Engel R, Stahl P: Elevated serum levels of N(epsilon)-carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, are associated with proliferative diabetic retinopathy and macular oedema. Diabetologia. 47: 1376-1379 (2004)
10. Busch M, Franke S, Wolf G, Brandstädt A, Ott U, Gerth J, Hunsicker LG, Stein G: The advanced glycation end product N(epsilon)-carboxymethyllysine is not a predictor of cardiovascular events and renal outcomes in patients with type 2 diabetic kidney disease and hypertension. Am J Kidney Dis. 48: 571-579 (2006)
11. Butscheid M, Schäfer C, Brenner S, Alscher D, Mürdter T, Niwa T, Frischmann M, Pischetsrieder M, Klotz U: Unchanged serum levels of advanced glycation end products in patients with liver disease. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 375: 401-406 (2007)
12. Chahin N, Klein C, Mandrekar J, Sorenson E: Natural history of spinal-bulbar muscular atrophy. Neurology. 70: 1967-1971 (2008)
13. Charlesworth JC, Curran JE, Johnson MP, Göring HH, Dyer TD, Diego VP, Kent JW Jr, Mahaney MC, Almasy L, MacCluer JW, Moses EK, Blangero J: Transcriptomic epidemiology of smoking: the effect of smoking on gene expression in lymphocytes. BMC Med Genomics. 3: 29 (2010)
14. Daimon M, Ono Y, Saito T, Yamaguchi H, Hirata A, Ohnuma H, Igarashi M, Eguchi H, Manaka H, Kato T: Increased serum levels of pentosidine, but not carboxymethyl lysine, in type 2 diabetes without obvious diabetic nephropathy. Diabetes Care. 22: 877-878 (1999)
15. Drinda S, Franke S, Canet CC, Petrow P, Bräuer R, Hüttich C, Stein G, Hein G: Identification of the advanced glycation end products N(epsilon)-carboxymethyllysine in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 61: 488-492 (2002)
16. Dworacka M, Winiarska H, Szymańska M, Szczawińska K, Wierusz-Wysocka B: Serum N-epsilon-(carboxymethyl)lysine is elevated in nondiabetic coronary heart disease patients. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 13: 201-213 (2002)

17. Endo M, Yanagisawa K, Tsuchida K, Okamoto T, Matsushita T, Higuchi M, Matsuda A, Takeuchi M, Makita Z, Koike T: Increased levels of vascular endothelial growth factor and advanced glycation end products in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. Horm Metab Res. 5: 317-322 (2001)
18. Finsterer J : Bulbar and spinal muscular atrophy (Kennedy´s disease): a review. Eur J Neurol. 16: 556-561 (2009)
19. Gaens KH, Niessen PM, Rensen SS, Buurman WA, Greve JW, Driessen A, Wolfs MG, Hofker MH, Bloemen JG, Dejong CH, Stehouwer CD, Schalkwijk CG: Endogenous formation of Nε-(carboxymethyl)lysine is increased in fatty livers and induces inflammatory markers in an in vitro model of hepatic steatosis. J Hepatol. 56: 647-655 (2012)
20. Gousis C: Normwerte von Nε-CML in einer städtischen Bevölkerung und Assoziation mit anamnestischen, anthropometrischen und laborchemischen Daten. Med Dissertation, Universität Ulm (2008)
21. Haenle MM, Brockmann SO, Kron M, Bertling U, Mason RA, Steinbach G, Boehm BO, Koenig W, Kern P, Piechotowski I, Kratzer W: Overweight, physical activity, tobacco and alcohol consumption in a cross-sectional random sample of German adults. BMS Public Health. 18: 233 (2006)
22. Handwerker HO, Kress M: Koordination Spezieller Organfunktion S.679-768. In: Speckmann, Deetjen, Hescheler: Physiologie. 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München Reutlingen, S. 753-755 (2008)
23. Hartog JW, van de Wal RM, Schalkwijk CG, Miyata T, Jaarsma W, Plokker HW, van Wijk LM, Smit AJ, van Veldhuisen DJ, Voors AA: Advanced glycation end-products, anti-hypertensive treatment and diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction. Eur J Heart Fail. 12: 397-403 (2010)
24. Hartog JW, Voors AA, Schalkwijk CG, Scheijen J, Smilde TD, Damman K, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ: Clinical and prognostic value of advanced glycation end-products in chronic heart failure. Eur Heart J. 28: 2879-2885 (2007)
25. Haslbeck KM, Schleicher ED, Friess U, Kirchner A, Neundörfer B, Heuss D: N(epsilon)-Carboxymethyllysine in diabetic and non-diabetic polyneuropathies. Acta Neuropathol. 104: 45-52 (2002)

26. Hein G, Wiegand R, Lehmann G, Stein G, Franke S: Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. Rheumatology (Oxford). 42: 1242-1246 (2003)
27. Hirata K, Kubo K: Relationship between blood levels of N-carboxymehtyl-lysine and pentosidine and the severity of microangiopathy in type 2 diabetes. Endocr J. 51: 537-544 (2004)
28. Hwang JS, Shin CH, Yang SW: Clinical implications of N epsilon-(carboxymethyl)lysine, advanced glycation end product, in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 3: 263-267 (2005)
29. Kaloudi O, Basta G, Perfetto F, Bartoli F, Del Rosso A, Miniati I, Conforti ML, Generini S, Guiducci S, Abbate R, Pignone A, Castellani S, Livi R, De Caterina R, Matucci-Cerinic M: Circulating levels of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine are increased in systemic sclerosis. Rheumatology. 46: 412-416 (2006)
30. Kalousová M, Novotny L, Zima T, Braun M, Vítek L: Decreased levels of advanced glycation end-products in patients with Gilbert syndrome. Cell Mol Biol. 51: 387-392 (2005)
31. Kalousová M, Zák A, Soukupová J, Stípek S, Malbohan IM, Zima T: Advanced glycation and oxidation products in patients with atherosclerosis. Cas Lek Cesk. 144: 385-389 (2005)
32. Kalousová M, Zima T, Popov P, Spacek P, Braun M, Soukupová J, Pelinkova K, Kientsch-Engel R: Advanced glycation end-products in patients with chronic alcohol misuse. Alcohol Alcohol. 39: 316-320 (2004)
33. Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M, Sang C, Kobayashi Y, Inukai A, Sobue G: Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. Nat Med. 9: 768-773 (2003)
34. Kaufmann E, Boehm BO, Süssmuth SD, Kientsch-Engel R, Sperfeld A, Ludolph AC, Tumani H: The advanced glycation end-product N epsilon-(carboxymethyl)lysine level is elevated in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett. 371: 226-229 (2004)

35. Kikuchi S, Ogata A, Shinpo K, Moriwaka F, Fujii J, Taniguchi N, Tashiro K: Detection of an Amadori product, 1-hexitol-lysine, in the anterior horn of the amyotrophic lateral sclerosis and spinobulbar muscular atrophy spinal cord: evidence for early involvement of glycation in motoneuron diseases. Acta Neuropathol. 99: 63-66 (2000)
36. Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P, Hanssen KF: Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. Diabetes Care. 22: 1543-1548 (1999)
37. Kislinger T, Fu C, Huber B, Qu W, Taguchi A, Du Yan S, Hofmann M, Yan SF, Pischetsrieder M, Stern D, Schmidt AM: N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. J Biol Chem. 274: 31740-31749 (1999)
38. Kralev S, Zimmerer E, Brueckmann M, Lang S, Kälsch T, Rippert A, Lin J, Borggrefe M, Hammes HP, Süselbeck T: Elevation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in patients presenting with acute myocardial infarction. Clin Chem Lab Med. 47: 446-451 (2009)
39. Kuhlenbäumer G, Bocchiccio M, Kreß W, Young P, Oberwittler C, Stögbauer F: Die X-chromosomal rezessive spinobulbäre Muskelatrophie (Typ Kennedy) Beschreibung einer Familie, Klinik, molekulare Genetik, Differentialdiagnose und Therapie; http://www.springerlink.com/content/3ttft3hnxc9g85ev/fulltext.pdf (01.08.1998)
40. La Spada A : Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. GeneReviews™. Seattle (WA): University of Washington, Seattle (1999)
41. Lieuw-A-Fa ML, van Hinsbergh VW, Teerlink T, Barto R, Twisk J, Stehouwer CD, Schalkwijk CG: Increased levels of N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine and N(epsilon)-(carboxyethyl)lysine in type 1 diabetic patients with impaired renal function: correlation with markers of endothelial dysfunction. Nephrol Dial Transplant. 19: 631-636 (2004)

42. Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, Waza M, Sang C, Kobayashi Y, Tanaka F, Doyu M, Inukai A, Sobue G: Sodium butyrate ameliorates phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. Hum Mol Genet. 13: 1183-1192 (2004)
43. Misselwitz J, Franke S, Kauf E, John U, Stein G: Advanced glycation end products in children with cronic renal failure and type 1 diabetes. Pediatr Nephrol. 5: 316-321 (2002)
44. Miura J, Yamamoto Y, Osawa M, Watanabe T, Yonekura H, Uchigata Y, Yamamoto H, Iwamoto Y: Endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels are correlated with serum pentosidine and CML in patients with type 1 diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 27: 253-254 (2007)
45. Münch G, Schinzel R, Loske C, Wong A, Durany N, Li JJ, Vlassara H, Smith MA, Perry G, Riederer P: Alzheimer's disease-synergistic effects of glucose deficit, oxidative stress and advanced glycation endproducts. J Neural Transm. 105: 439-461 (1998)
46. Parboosingh JS, Figelwicz DA, Krizus A, Meininger V, Azad NA, Newman DS, Rouleau GA: Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypic ALS. Neurology. 49: 568 (1997)
47. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C: Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. BMC Geriatr. 8: 36 (2008)
48. Preisler N, Andersen G, Thøgersen F, Crone C, Jeppesen TD, Wibrand F, Vissing J: Effect of aerobic training in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy disease). Neurology. 72: 317-323 (2009)
49. Ranganathan S, Fischbeck KH: Therapeutic approaches to spinal and bulbar muscular atrophy. Trends Pharmacol Sci. 31: 523-527 (2010)
50. Reddy S, Bichler J, Wells-Knecht KJ, Thorpe SR, Baynes JW: N epsilon-(carboxymethyl)lysine is a dominant advanced glycation end product (AGE) antigen in tissue proteins. Biochemistry. 34: 10872-10878 (1995)
51. Rhodes LE, Freeman BK, Auh S, Kokkinis AD, La Pean A, Chen C, Lehky TJ, Shrader JA, Levy EW, Harris-Love M, Di Prospero NA, Fischbeck KH: Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. Brain. 132: 3242-3251 (2009)

52. Rüster M, Franke S, Späth M, Pongratz DE, Stein G, Hein GE: Detection of elevated N epsilon-carboxymethyllysine levels in muscular tissue and in serum of patients with fibromyalgia. Scand J Rheumatol. 34: 460-463 (2005)
53. Schalkwijk CG, Baidoshvili A, Stehouwer CD, van Hinsbergh VW, Niessen HW: Increased accumulation of the glycoxidation product Nepsilon-(carboxymethyl)lysine in hearts of diabetic patients: generation and characterisation of a monoclonal anti-CML antibody. Biochim Biophys Acta. 1636: 82-89 (2004)
54. Schiel R, Franke S, Appel T, Voigt U, Ross IS, Kientsch-Engel R, Stein G, Müller UA: Improvement in quality of diabetes control and concentrations of AGE-products in patients with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus studied over a period of 10 years (JEVIN). J Diabetes Complications. 2: 90-97 (2003)
55. Schmidt BJ, Greenberg CR, Allingham-Hawkins DJ, Spriggs EL: Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. Neurology. 59: 770-772 (2002)
56. Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C: Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 62: 301-310 (2002)
57. Sebeková K, Kupcová V, Schinzel R, Heidland A: Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis – amelioration by liver transplantation. J Hepatol. 36: 66-71 (2002)
58. Sebeková K, Podracká L, Blazicek P, Syrová D, Heidland A, Schinzel R: Plasma levels of advanced glycation end products in children with renal disease. Pediatr Nephrol. 12: 1105-1112 (2001)
59. Semba RD, Fink JC, Sun K, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L: Carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, and decline of renal function in older community-dwelling adults. Eur J Nutr. 48: 38-44 (2009)
60. Semba RD, Ferruci L, Sun K, Beck J, Dalal M, Varadhan R, Walston J, Guralnik JM, Fried LP: Advanced glycation end products and their circulation receptors predict cardiovascular diesease mortality in older community-dwelling women. Aging Clin Exp Res. 2: 182-190 (2009)

61. Semba RD, Fink JC, Sun K, Windham BG, Ferrucci L: Serum carboxymethly-lysine, a dominant advanced glycation end product, is associated with chronic kidney disease: the Baltimore longitudinal study of aging. J Ren Nutr. 20: 74-81 (2010)
62. Semba RD, Patel KV, Sun K, Guralnik JM, Ershler WB, Longo DL, Ferrucci L: Association between serum carboxymethyl-lysine, a dominant advanced glycation end product, and anemia in adults: the Baltimore longitudinal study of aging. J Am Geriatr Soc. 56: 2145-2147 (2008)
63. Southern L, Williams J, Esiri MM: Immunohistochemical study of N-epsilon-carboxymethyl lysine (CML) in human brain: relation to vascular dementia. BMC Neurol. 7: 35 (2007)
64. Staiger H, Stefan N, Kellerer M, Häring H-U: Die schnelle Stoffwechselregulation, S.810-839. In: Löffler, Petrides, Heinrich: Biochemie und Pathobiochemie, 8.Auflage, Springer, Berlin Heidelberg Mannheim, S. 832-833 (2007)
65. Stein G, Busch M, Müller A, Wendt T, Franke C, Niwa T, Franke S: Are advanced glycation end products cardiovascular risk factors in patients with CRF? Am J Kidney Dis. 41: 52-56 (2003)
66. Sternberg Z, Hennies C, Sternberg D, Wang P, Kinkel P, Hojnacki D, Weinstock-Guttmann B, Munschauer F: Diagnostic potential of plasma carboxymethyllysine and carboxyethyllysine in multipler sclerosis. J Neuroinflammation. 7: 72 (2010)
67. Sternberg Z, Ostrow P, Vaughan M, Chichelli T, Munschauer F: AGE-RAGE in multiple sclerosis brain. Immunol Invest. 40: 197-205 (2010)
68. Swandulla D, Speckmann E-J: Allgemeine Neurophysiologie, S.5-48. In: Speckmann, Deetjen, Hescheler: Physiologie. 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München Reutlingen, S. 24-25 (2008)
69. Uribarri J, Peppa M, Cai W, Goldberg T, Lu M, Baliga S, Vassalotti JA, Vlassara H: Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. Am J Kidney Dis. 42: 532-538 (2003)
70. Wagner Z, Wittmann I, Mazák I, Schinzel R, Heidland A, Kientsch-Engel R, Nagy J: N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine levels in patients with type 2 diabetes: role of renal function. Am J Kidney Dis. 38: 785-791 (2001)

71. Wautier MP, Boulanger E, Guillausseau PJ, Massin P, Wautier JL: AGEs macrophage colony stimulating factor and vascular adhesion molecule blood levels are increased in patients with diabetic microangiopathy. Thromb Haemost. 91: 879-885 (2004)
72. Wautier MP, Massin P, Guillausseau PJ, Huijberts M, Levy B, Boulanger E, Laloi-Michelin M, Wautier JL: N(carboxymethyl)lysine as a biomarker for microvascular complications in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab. 29: 44-52 (2003)
73. Yagmur E, Tacke F, Weiss C, Lahme B, Manns MP, Kiefer P, Trautwein C, Gressner AM: Elevation of Nepsilon-(carboxymehtyl)lysine-modified advanced glycation end products in chronic liver disease is an indicator of liver cirrhosis. Clin Biochem. 39: 39-45 (2006)
74. Yang Z, Chang YJ, Yu IC, Yeh S, Wu CC, Miyamoto H, Merry DE, Sobue G, Chen LM, Chang SS, Chang C: ASC-J9 ameliorates spinal and bulbar muscular atrophy phenotype via degradation of androgen receptor. Nat Med. 13: 348-353 (2007)

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Werte (Nε-CML) in der Kennedy- und Echinococcus multilocularis (EMIL)-Studie 18

8. Tabellenverzeichnis

Tab.1: Ausschnitt über verschiedene Studien, in denen der Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Wert im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen untersucht wurde 3

Tab.2: Gegenüberstellung Kennedy-Studie und Echinococcus multilocularis in Leutkirch (EMIL)-Studie mit den Parametern Nε-Carboxy-Methyl-Lysine (Nε-CML), Alter, Größe, Gewicht, Body-Maß-Index (BMI), Diabetes und Rauchen 16

Tab.3: Bivariate Analyse zum Zusammenhang zwischen Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Werten und das Vorliegen des Kennedy-Syndroms, adjustiert nach Alter, Body-Maß-Index, Diabetes und Rauchen 18

Tab. 4: Multivariate Analyse zum Zusammenhang zwischen Nε-Carboxy-Methyl-Lysine-Werten und das Vorliegen des Kennedy-Syndroms, adjustiert nach Alter, Body-Maß-Index, Diabetes und Rauchen 19

Anhang

Tab. 4: Überblick über verschiedene Studien, in denen der Nε-CML-Wert untersucht wurde

Autor	Jahr	Ätiologie der Erkrankung	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml)		Nε-CML-Wert Patienten Range	Nε-CML-Wert Gesunde (ng/ml)	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml)		Nε-CML-Wert Gesunde Range
								Frauen	Männer			Frauen	Männer	
H Goussis et. al	2012	Gesunde Probanden	2162 Gesunde	1124	1038							470,25	442,2	
R Schiel et. al	2003	Serum CML-Werte von Patienten mit Diabetes Typ 1 und 2 in den Jahren 1994/95 im Vergleich zu 1999/00	53 Typ 1 Diabetes				1994/95: 1096,47 ± 405,5 1999/00: 727,49 ± 342,91			390-1982 182-1590				
			77 Typ 2 Diabetes				1994/95: 1136,43 ± 405,24 1999/00: 743,76 ± 312,47			489-2483 256-1877				
J Miura et. al	2007	Diabetes Typ 1	70 Patienten	37	33	30 ± 8	23,5 µg/mL			16-43 µg/mL				
JS Hwang et. al	2005	Diabetes Typ 1 in Kindern und Erwachsenen, Kontrollgruppe	87 unkomplizierte Diabetes	38	49	12,7 ± 4,6	0,83 ± 0,36 U/ml							
			7 komplizierte Diabetes	7	0	18,2 ± 5,2	1,06 ± 0,39 U/ml				0,56 ± 0,23 U/ml			
			64 Kontrollgruppe	35	29	12,6 ± 5,2								

Fortsetzung

Fortsetzung Tab. 4: Überblick über verschiedene Studien, in denen der Nε-CML-Wert untersucht wurde

Autor	Jahr	Ätiologie der Erkrankung	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml) Frauen	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml) Männer	Nε-CML-Werte Patienten Range	Nε-CML-Werte Gesunde (ng/ml)	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml) Frauen	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml) Männer	Nε-CML-Wert Gesunde Range
TJ Berg et. al	1998	Diabetes Typ 1 in Kindern und Erwachsenen, Kontrollgruppe	38 Patienten 26 Kontrollgruppe			14 ± 3,2 16 ± 1,7	1,08 U/ml			0,45-2,97 U/ml	0,70 U/ml			0,36-1,79 U/ml
J Misselwitz et. al	2002	Diabetes Typ 1 in Kindern mit chronischem Nierenleiden, Kontrollgruppe	12 chron. Nierenleiden 9 Endstad. Nierenl. 12 Transplantierte 42 Typ 1 Diabetes 20 Kontrollgruppe	1 3 4 25 7	11 6 8 17 13	11,5 (3-17) 14 (2-18) 15 (3-18) 13,5 (4-18) 13,5 (3-18)	583 923 432 392			340-1945 278-2841 355-599 216-558	413			283-497
H Beyan et. A	2012	Diabetes Typ 1 untersucht in einer Populations- und Zwillingsstudie	33 Typ 1 Diabetes 82 o. Typ 1 Diabetes 32 eineiige Zwillinge mit Diabetes 32 zweieiige Zwillinge mit Diabetes 32 eineiige Zwillinge ohne Diabetes 32 zweieiige Zwillinge ohne Diabetes	15 44 12 19 12 20	18 38 20 13 20 12	13,48 (6-19) 14,24 (6-19) 28,09 28,00 28,09 28,00	669 512 2638,5 1766,5 2248,5 1616,5			524-761 424-619 1911,5-3550,5 1185,5-2077,5 1708,5-2991,0 1252,0-1854,0				
MP Wautier et. al	2004	Diabetes Typ 2, Kontrollgruppe	40 Diabetes Typ 2 55 Kontrollgruppe	17 21	23 34	58,6 ± 9,1 51,5 ± 7,4	40,2 ± 4,7 pmol/mg prot.				7,9 ± 0,7 pmol/mg prot.			

Forsetzung

Fortsetzung Tab. 4: Überblick über verschiedene Studien, in denen der Nε-CML-Wert untersucht wurde

Autor	Jahr	Ätiologie der Erkankungen	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml)		Nε-CML-Wert Patienten Range	Nε-CML-Wert Gesunde (ng/ml)	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml)		Nε-CML-Wert Gesunde Range
								Frauen	Männer			Frauen	Männer	
MP Wautier et. al	2003	Diabetes Typ 2, Kontrollgruppe	77 Diabetes Typ 2 60 Kontrollgruppe	26 21	51 39	58 ± 6,1 55,5 ± 7,5	35,3 ± 27,4 pmol/mg prot.				9,3 ± 7,2 pmol/mg prot.			
M Daimon et. al	1999	Diabetes Typ 2, Kontrollgruppe	96 Diabetes Typ 2 63 Kontrollgruppe			59,0 ± 13,0 -	3,4 ± 0,8 mU/ml				3,3 ± 1,0 mU/ml			
Busch et. al	2006	Diabetes, Niereninsuff. u. Hypertonie	450 Patienten	137	313	58 ± 8.2	599,9 ± 276							
ML Lieuw-A-Fa et. Al	2004	Diabetes Typ 1 und beeinträchtigte Nierenfunktion	60 Patienten, davon - 31 (normale GFR) - 29 (erniedrigte GFR)	19 15	12 14	38 ± 16 55 ± 15	2,9 µmol/L 4,9 µmol/L			1,7-4,4 µmol/L 2-12,6 µmol/L				
RD Semba et. al	2010	Pat. mit chron. Nieren-leiden, Kontrollgruppe Patienten mit chron.	121 Patienten 629 Kontrollgruppe	60 311	61 318	74,8 61.9	0,50 µg/ml							
RD Semba et. Al	2009	Nierenleiden, Kontrollgruppe	153 Patienten 855 Kontrollgruppe	114 455	39 400	65 bis ≥ 90	390							
J Uribarri et. al	2003	Patienten mit Hemodialyse Und Peritonealdialyse	189 Gesamt 139 Hemodialyse 50 Peritonealdialyse	110 82 28	79 57 22	55 ± 15 56 ± 15 52 ± 16	36 ± 18 U/mL 37 ± 18 U/mL 32 ± 16 U/mL							

Fortsetzung

Fortsetzung Tab. 4: Überblick über verschiedene Studien, in denen der Nε-CML-Wert untersucht wurde

Autor	Jahr	Ätiologie der Erkrankung	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml) Frauen	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml) Männer	Nε-CML-Wert Patienten Range	Nε-CML-Wert Gesunde (ng/ml)	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml) Frauen	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml) Männer	Nε-CML-Wert Gesunde Range
Z Wagner et. al	2001	Patienten mit Diabetes Typ 2, Kontrollgruppe	109 Patienten	46	63	63,8 (35-83)								
			- 53 Kreatinclearance ≥ 80 ml/min	17	36	58,7 ± 8,2	5,5 ± 1,9 ng/mg protein							
			- 56 Kreatinclearance ≤ 80 ml/min	29	27	68,6 ± 5,5	6,3 ± 3,6 ng/mg protein				4,0 ± 0,9 ng/mg prot.			
			23 Kontrollgruppe	4	19	41,0 (32-59)								
K Sebeková et.al	2001	Kinder mit Nierenleiden, Kontrollgruppe	11 chron. Nieren-Insuffizienz	5	6	12,6 ± 1,7	396,0 ± 26,2							
			10 chron. Nieren-Insuff. und Dialyse	4	6	13,6 ± 1,7	650,2 ± 93,6							
			9 nach Nieren-Transplantation	4	5	15,9 ± 1,1	550,5 ± 47,5							
			28 Kontrollgruppe	10	18	11,8 ± 2,3					198,5 ± 42,0			
G Stein et. al	2003	Chron. Nierenleiden, Erhaltungs Hemodialysis, Therapie u. Nierentransplantate	99 chronisches Nieren Leiden	34	65	58 ± 13	535 ± 256							
			84 Hemodialyse Therapie	34	50	61 ± 12	1726 ± 594							
			50 mit Nieren-Transplantat	15	35	50 ± 12	794 ± 215							
JW Hartog et. al	2010	Pat. mit Bluthochdruck u. diastolischer Fehlfunktion	97 Patienten	62	35	65 ± 10	1,5 ± 0,3 µmol/L							

Forsetzung

Fortsetzung Tab. 4: Überblick über verschiedene Studien, in denen der Nε-CML-Wert untersucht wurde

Autor	Jahr	Ätiologie der Erkankung	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Patienten Range	Nε-CML-Wert Gesunde (ng/ml)	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Gesunde Range
K Hirata et. al	2004	97 Typ 2 Diabetes Patienten - unterteilt in mit/ohne chron. Nierenleiden - unterteilt in ohne (NDR)/ansatzweiser (ADR)und proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR)	97 Diabetes Typ 2 Pat. - 6 chron. Nierenerkr. 91 ohne Nierenerkr. → 49 Normoalbuminurie → 24 Microalbuminu. → 18 Macroalbuminu. - 42 NDR 18 ADR 37 PDR	51	46	59,4 ± 10,4	- 4,32 ± 2,09 mU/ml 2,02 ± 0,54 mU/ml 2,09 ± 0,76 2,27 ± 0,64 - 1,98 ± 0,55 2,09 ± 0,87 2,58 ± 1,20							
M Endo et. al	2001	Patienten mit Diabetes, ohne Retinopathie, mit nicht proliferativer Retinopathie und proliferativer Retinopathie, Kontrollgruppe	82 Diabetes mellitus 42 ohne Retinopathie 10 nicht proliferativer Retinopathie 4 mit schlimmer nicht Proliferativer Retinopathie 22 mit proliferativer Retinopathie 4 Postlaser Photokoagulation 60 Kontrollgruppe			69 ± 9 70 ± 9 74 ± 8 63 ± 4 65 ± 7 68 ± 15 68 ± 16	5,06 ± 4,13U/ml 5,25 ± 3,91U/ml 6,50 ± 3,29U/ml 2,91 ± 1,98U/ml 4,31 ± 4,92U/ml 5,86 ± 5,23U/ml				6,75 ± 3,21 U/ml			

Fortsetzung

Fortsetzung Tab. 4: Überblick über verschiedene Studien, in denen der Nε-CML-Wert untersucht wurde

Autor	Jahr	Ätiologie der Erkrankung	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML Werte Patienten (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Patienten Range	Nε-CML-Wert Gesunde (ng/ml)	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Gesunde Range
BO Boehm et. al	2004	Pat. mit Typ 2 Diabetes und mit/ohne dia-	81 ohne diabetischer Retinopathie	43	38	53,6 (50-62)	821,5							
		betischer Retinopathie,	56 mit diabetischer Retinopathie	33	23	54,2 (50-62)	1182							
		Kontrollgruppe	792 Kontrollgruppe	408	384	53,8 (50-62)					521			
E Yagmur et. al	2006	Patienten mit chronischem Leberleiden, Kontrollgruppe	110 Patienten	45	65	46 (18-70)	869			277-10762				
			- 93 mit Leberzirrh.	38	55		907			418-10762				
			-17 ohne Leberzirrh.	7	10	46 (18-65)	445			277-2786				
			124 Gesunde	42	82	32,5 (19-65)					425			45-924
K Sebeková et. al	2002	Leberzirrhose Patienten, Kontrollgruppe	51 Patienten											
			- 19 Morbus Wilson			18-47	554 ± 33							
			- 19 Alk.Leberzirrhose			34-67	811 ± 100							
			- 7 primäre billiäre Zirrhose			35-49	569 ± 28							
			- 6 unbekannter Zirrh.			39-73	830 ± 234							
			19 Gesunde			21-50					432 ± 16			
KHJ.Gaens et. al	2011	Steatosis hepatis												
		- low	30	21	9	44,2	1,2 µM							
		- moderate	27	18	9	42,7	1,1 µM							
		- severe	17	13	4	47,5	1,2 µM							

Fortsetzung

Fortsetzung Tab. 4: Überblick über verschiedene Studien, in denen der Nε-CML-Wert untersucht wurde

Alter	Jahr	Ätiologie der Erkrankung	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Patienten Range	Nε-CML-Wert Gesunde (ng/ml)	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Gesunde Range
M Butscheid et. al	2007	Hepatitis ohne Fettleber, Hep. mit Fettleber, Alkoholfreie Steatosis hepatis, Alkoholfreie Fettleber, Pat. mit Nieren-schäden, Kontrollgruppe	19 Hep. ohne Fettleber 10 Hep. m Fettleber 10 Steatosis hepatis 13 Fettleber 24 Nierenschäden 20 Kontrollgruppe	7	13	46,0 ± 16,1 49,1 ± 15,3 56,0 ± 10,8 47,3 ± 13,9 72,2 ± 8,3 52,7 ± 24.6	1065 ± 281 1030 ± 202 916 ± 92 913 ± 170 820 ± 297				893 ± 212			
Z. Sternberg et. al	2010	Multiple Sklerose, Kontrollgruppe	99 MS 43 Kontrollgruppe	71 32	28 11	46 ± 11,5	306,4 ± 15	319,2 ± 19	271,3 ± 17		309,5 ± 20	285,4 ± 23	397,7 ± 32	
E Kaufmann (15519762)	2004	Amyotrophe Lateralsklerose, Alzheimer Demenz, Kontrollgruppe	25 ALS 9 AD 20 Kontrollgruppe	7 6 12	18 3 8	57,2 ± 13,9 68,7 ± 9,1 51,5 ± 11,5	412 ± 131 526 ± 134				524 ± 113			
O Kaloudi et. al	2006	Systemische Sklerose, Kontrollgruppe	66 Patienten - 55 limitierte - 11 diffuse 20 Kontrollgruppe	59 49 10 18	7 6 1 2	60,5 ± 12,2 62 ± 12,1 53 ± 12,8 58 ± 12,3	80,1 ± 39,6 mg/ml 75,2 ± 37,6 mg/ml				49 ± 26,1 mg/ml			
KJ Bär et. al	2003	Alzheimer Demenz (AD), Vascular Demenz (VD), Kontrollgruppe	15 AD 20 VD 14 Kontrollgruppe	8 8 6	7 12 8	69,1 ± 8,6 70,6 ± 9,5 66,8 ± 8,7	20 pmol/mg 25 pmol/mg				28 pmol/mg			

Fortsetzung

Fortsetzung Tab. 4: Überblick über verschiedene Studien, in denen der Nε-CML-Wert untersucht wurde

Alter	Jahr	Ätiologie der Erkrankung	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Patienten Range	Nε-CML-Wert Gesunde (ng/ml)	Nε-CML-Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Gesunde Range
M Rüster et. al	2005	Fibromyalgie, Kontrollgruppe	41 Fibromyalgie 81 Kontrollgruppe	36 45	5 36	45,8 ± 11,7 48,0 ± 12,4	2386,56 ± 713,48 pmol/mL				2121,97 ± 459,41 pmol/mL			
G Basta et. al	2008	Koronare Herzerkrankungen	81 Patienten	13	68	65,8 ± 10,3	71 µg/ml			44,7-103,0 µg/ml				
JW Hartog et. al	2007	Koronare Herzerkrankung	102 Patienten	24	78	58 ± 12	1,7 µmol/L ± 0,5							
BK Kilhovd et. al	1999	Patienten mit Diabetes und koronarer Herzerkrankung (KHK) und Kontrollgruppe ohne Diabetes	53 Diabetes Typ 2, - 18 Diabetes u. KHK - 35 nur Diabetes 34 Kontrollgruppe	21 8 13 17	32 10 22 17	59,3 ± 6,2 61,5 (50-69) 60 (47,2-67,2) 56,2 ± 4,2	15,6 U/ml 16,2 U/ml 13,7 U/ml			5,9-29,9 U/ml 8,3-27 U/ml 2,9-31,9 U/ml	8,6 U/ml			4,4-25,9 U/ml
S Kralev et. al	2009	Patienten mit Herzinfarkt und mit koronarer Arterienkrankheit	40 Herzinfarkt Pat. 40 koronares Arterienleiden	16 15	24 25	63,9 ± 12 65,9 ± 12	17,9 ± 10,7 AU/mg prot. 6,6 ± 3,1 AU/mg prot.							
F Hein et. al	2003	Osteoporose, Kontrollgruppe	116 Patienten 44 Kontrollgruppe	82 26	34 18	55 ± 10 55 ± 8	2590 ± 970 pmol/ml				2251 ± 415 pmol/ml			

Fortsetzung

Fortsetzung Tab. 4: Überblick über verschiedene Studien, in denen der Nε-CML-Wert untersucht wurde

Alter	Jahr	Ätiologie der Erkrankung	N Gesamt	N Frau-en	N Män-ner	Alter Jahre	Nε-CML-Wert Patienten (ng/ml)	Nε-CML-Werte Patienten (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Patienten Range	Nε-CML-Wert Gesunde (ng/ml)	Nε-CML_Werte Gesunde Kontrollen (ng/ml) Frauen	Männer	Nε-CML-Wert Gesunde Range
RD Semba et. al	2009	Frauen die an Herz-Kreislauferkrankungen (HKE) starben im Vergleich zu den trotz Erkrankung noch Lebenden	433 Lebende 54 an HKE gestorbene 122 an verschiedenen Ursachen gestorben	433 54 122	0 0 0	65 bis ≥ 90	0,54 µg/ml 0,64 µg/ml 0,59 µg/ml							
G Basta et. al	2009	Patienten mit Atherosklerose	29 Patienten, davon - 10 asymptomatisch - 19 symptomatisch	8 2 6	21 8 13	73 ± 7,8 70,1 ± 5,6 74 ± 8,3	14,6 µg/mL 23 µg/mL 14,6 µg/mL			7,9-37,9 µg/ml 7-60 µg/ml 8,4-27,6 µg/ml				
M Kalousová et. al	2005	Patienten mit Atherosklerose, Kontrollgruppe	42 Patienten 21 Kontrollgruppe				9,02 ± 1,66 µg/g Prot.				7,52 ± 1,18 µg/g Prot.			
M Kalousová et. al	2004	Patienten mit chron. Alkoholmissbrauch, Kontrollgruppe	23 Patienten 22 Kontrollgruppe	8 16	15 6	47 ± 10 49 ± 12	569,1 ± 106,6 µg/l oder 7,9 ± 1,3 µg/g prot.				545,5 ± 85,8 µg/l oder 7,4 ± 1,1 µg/g prot.			
SB Schwedler et. al	2002	Hämodialyse Patienten, Kontrollgruppe	312 Patienten 60 Kontrollgruppe	144 28	168 32	62,7 ± 12,8 42,9 ± 11	1,44 ± 0,61 µg/mL				0,38 ± 0,1 µg/mL			
M Kalousová et. al	2005	Gilbert Syndrom, Kontrollgruppe	23 Patienten 21 Kontrollgruppe				6,70 µmol/ g Protein			6,10-7,34 µmol/g Protein	7,33µmol/ g Protein			6,76-8,20 µmol/g Prot.
RD Semba et. al	2008	CML in Verbindung mit Anämie in Erwachsenen	75 Patienten 676 Kontrollgruppe				0,5 µg/ml				0,45 µg/ml			

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin I für die Aufnahme als Doktorandin in seiner Abteilung bedanken.

Außerordentlicher Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. W. Kratzer für die Überlassung des Dissertationsthemas. Herzlichen Dank für Ihre ausgezeichnete, freundliche Betreuung und die immerwährende Motivation, sowie die zur Verfügung Stellung eines Arbeitsplatzes. Vielen Dank dafür, dass Sie jederzeit ein offenes Ohr für mich hatten.

Besonderer Dank gilt auch Sümeyra Öztürk für die nette Betreuung, die hervorragende Hilfestellung bei der statistischen Auswertung, sowie bei jeglichen Fragestellungen. Vielen Dank für das angenehme Arbeitsklima.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Albert Ludolph des RKU für das Überlassen der Daten aus der Kennedy-Studie und allen Mitgliedern der Kennedy- sowie EMIL-Studiengruppe, ohne deren arbeitsintensiven Einsatz diese Studien nicht möglich gewesen wären.

Zum Schluss möchte ich mich bei den anderen Doktoranden für das gegenseitige Austauschen von Informationen und das angenehme Arbeitsklima bedanken.

Lebenslauf

„ Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt“