

Einfluss einer seriellen niedrig dosierten Radonstollen-Hyperthermie auf zentrale Zytokine des Knochenmetabolismus bei ankylosierender Spondylitis

The Impact of Serial Low-Dose Radon and Hyperthermia Exposure in a Therapeutic Adit on Pivotal Cytokines of Bone Metabolism in Ankylosing Spondylitis

Autoren

U. Lange¹, N. Neumann², B. Kürten³, U. Müller-Ladner², I. H. Tarner²

Institute

¹ Department of Rheumatology, Osteology and Physical Medicine, University Gießen, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim

² Rheumatology, Osteology and Physical Medicine, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim

³ Rheumatologie, Kurhaus Hanusch, Bad Hofgastein, Austria

Schlüsselwörter

- physikalische Medizin
- Heilmittel
- Osteoarthritis
- ankylosierende Spondylitis
- Radonstollentherapie
- Zytokine

Key words

- physical medicine
- cure
- osteoarthritis
- ankylosing spondylitis
- radon(adit)therapy
- cytokines

eingereicht: 28.02.2012

angenommen: 30.05.2012

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1316334>
 Phys Med Rehab Kuror 2012; 22: 203–206
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0940-6689

Korrespondenzadresse

Prof. U. Lange
 Department of Rheumatology, Osteology and Physical Medicine
 Kerckhoff-Klinik
 University Gießen
 Benekestraße 2–8
 61231 Bad Nauheim
 U.Lange@kerckhoff-klinik.de

Zusammenfassung

Einleitung: Eine sekundäre Osteoporose stellt eine häufige und komplizierende Begleiterkrankung bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis dar. Die Abnahme der Knochendichte ist Ausdruck eines zugunsten des Knochenabbaus verschobenen Gleichgewichts von osteokatabolen und osteoanabolen knochenphysiologischen Stoffwechselprozessen, die durch diverse Faktoren beeinflusst werden.

Fragestellung/Methodik: Bei Patienten mit gesicherter ankylosierender Spondylitis (AS) im chronischen Stadium (n=24, Altersdurchschnitt 58 Jahre) und einer altersvergleichbaren Patientengruppe mit Osteoarthritis (OA, n=24) wurde der Einfluss einer seriellen Radonstollen-Hyperthermie (12 Anwendungen in 3 Wochen) auf die Serumspiegel der Zytokine Osteoprotegerin (OPG), receptor activator of NF kappa-B ligand (RANKL) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) sowie auf den RANKL/OPG-Quotienten als Marker zur Quantifizierung des Knochenmetabolismus untersucht. Die Messungen erfolgten vor und nach serieller Radonstollen-Hyperthermie. Die Medikation in beiden Gruppen umfasste lediglich eine bedarfsabhängige Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAR). Eine TNF-Hemmer-Therapie sowie Medikation mit möglichem Einfluss auf den Knochenstoffwechsel bestand nicht.

Ergebnisse: Nach der seriellen Radonstollen-Hyperthermie zeigte sich bei den AS-Patienten ein tendenzieller, bei den OA-Patienten ein signifikanter Abfall der TNF-alpha Spiegel (p<0,0005). In beiden Gruppen kam es zu einem signifikanten Abfall von RANKL (AS: p<0,0005; OA: p<0,004). Dagegen zeigte sich nur in der AS-Gruppe ein signifikanter Anstieg des OPG (p<0,0005) und ein signifikanter Rückgang des RANKL/OPG Quotienten (p<0,005).

Abstract

Introduction: Secondary osteoporosis is a frequent complication in ankylosing spondylitis (AS). Loss of bone mass in AS is the result of an imbalance of catabolic and anabolic mechanisms of bone metabolism in response to different factors.

Question/Method: The effects of serial low-dose radon and hyperthermia exposure in a therapeutic adit (12 visits to the adit in 3 weeks) on the serum levels of the cytokines osteoprotegerin (OPG), receptor activator of NF kappa-B ligand (RANKL), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), and also on the RANKL/OPG ratio as a marker of bone metabolism were investigated in 24 patients with chronic AS (mean age 58 years) and an age-matched group of 24 patients with osteoarthritis (OA). Cytokine measurements were performed at baseline and after completion of the serial treatment. Medication in both groups was limited to non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) as needed, whereas treatment with TNF inhibitors or any drug, which could potentially influence bone metabolism, was excluded.

Results: AS-patients showed a tendency towards decrease of TNF-alpha serum levels whereas OA-patients achieved a significant decrease (p<0.0005). Both groups showed significantly decreased levels of RANKL (AS: p<0.0005, OA: p<0.004). In contrast, only the AS-patients presented a significant increase of OPG (p<0.0005) and a significant decrease of the RANKL/OPG ratio (p<0.005).

Conclusions: In patients with chronic AS, serial low-dose radon and hyperthermia exposure in a therapeutic adit results in a reduction of osteocatabolic and an increase of osteoanabolic cytokine levels, which represents the molecular basis for inhibiting osteoclastic activity in secondary osteoporosis of inflammatory disease. Thus, serial radon(adit) therapy has an important role in a multimodal treatment strategy for AS.

Schlussfolgerung: Die serielle Radonstollen-Hyperthermie bewirkte bei Patienten mit chronischer AS einen Anstieg der knochenanabolen und einen Rückgang der knochenkatabolen Zytokine, was der molekularen Grundlage für eine Verminderung des osteoklastären Knochenabbaus im Rahmen der entzündlich bedingten sekundären Osteoporose entspricht. Somit kommt der Radonstollen-Hyperthermie ein wichtiger Stellenwert im multimodalen Therapiekonzept der AS zu.

Einleitung

Das menschliche Skelett stellt ein hochaktives Organ dar, das einem kontinuierlichen Umbauprozess unterliegt. Auf zellulärer Ebene erfolgt dieser Umbau mittels eines komplexen, streng regulierten Prozesses mit Resorptions- und Formationsschritten durch knochenresorbierende Osteoklasten und knochenbildende Osteoblasten. Die Aktivität dieser Zellen ist dabei eng aneinander gekoppelt, und schon kleinste Veränderungen dieser Balance führen zu funktionellen und strukturellen Veränderungen des Knochens mit erhöhter Fragilität [Übersicht bei 1, 2, 5].

RANKL (receptor activator of NF-kappa-B ligand) ist ein Protein aus der Tumornekrosefaktor-Familie, das wesentlich am Knochenauf- und -abbau beteiligt ist [3–6]. RANKL wird u. a. durch Osteoblasten sezerniert, bindet an seinen Rezeptor RANK auf Osteoklasten und monozytären Osteoklastenvorläuferzellen und stimuliert somit den osteoklastären Knochenabbau. RANKL kann durch Osteoprotegerin (OPG), das ebenfalls durch Osteoblasten sezerniert wird, antagonisiert werden. OPG ist ein sog. Decoy-Rezeptor für RANKL und bewirkt somit eine Hemmung der Osteoklastendifferenzierung und des Knochenabbaus [3–6]. Das RANK/RANKL/OPG-System kann bei einer Reihe von Erkrankungen gestört sein, und ist daher von großem medizinischem Interesse. Mit Denosumab steht inzwischen ein monoklonaler Antikörper gegen RANKL zur Verfügung, der bei Krankheiten mit erhöhter osteoklastärer Aktivität (z. B. postmenopausale Osteoporose, rheumatoide Arthritis) eingesetzt werden kann.

Neben der postmenopausalen Osteoporose spielt das RANK/RANKL/OPG-System auch bei der sekundären Osteoporose im Rahmen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen eine zentrale Rolle. Proentzündliche Zytokine wie der Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und Interleukin 1 (IL-1) stimulieren die Freisetzung von RANKL aus Osteoblasten, Osteoklasten und anderen Zellen [7, 8]. Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) stellt eine sekundäre Osteoporose eine häufige und komplizierende Begleiterkrankung dar [9, 10]. Die Abnahme der Knochendichte ist Ausdruck eines zu Gunsten des Knochenabbaus verschobenen Gleichgewichts von osteokatabolen und osteoanabolen pathophysiologischen Stoffwechselprozessen, die durch diverse Faktoren beeinflusst werden [1, 2, 5, 9, 10].

Patienten mit einer AS profitieren überzufällig häufig sehr gut von seriellen Radonstollenbehandlungen [11–13]. In einer anderen Studie konnte bereits nachgewiesen werden, dass bei AS mittels serieller milder Ganzkörperhyperthermie im Überwärmungsbad eine signifikante Abnahme der Serumspiegel der proentzündlichen Zytokine TNF- α , Interleukin (IL)-1 β und IL-6 auf ca. 40–50% der Ausgangsspiegel bis zu 24 Stunden nach der letzten Applikation zu erzielen ist [14]. Mithin wurde für die vorliegende Studie die Hypothese aufgestellt, dass durch die im Radonstollen vorherrschende natürliche Hyperthermie in Zusammenarbeit mit dem radonhaltigen, feuchten Klima bei AS-Patienten eine günstige Beeinflussung der zentralen Zytokine des

Entzündungsgeschehens und des Knochenstoffwechsels erzielt werden kann.

Methodik

Untersucht wurde prospektiv der Einfluss einer seriellen Radonstollen-Hyperthermie im Radonstollen Bad Gastein-Böckstein, Österreich, der eine Lufttemperatur von 37,5–41,5 °C, eine Luftfeuchte von 70–100% und eine Radonkonzentration von ca. 44 kBq/m³ aufweist. Die serielle Therapie bestand aus 12 Anwendungen in 3 Wochen mit je 60 min Aufenthalt im Therapiebereich des Stollens in Badekleidung in liegender oder sitzender Position). Die Einschlusskriterien für die Studienteilnahme umfassten ein Alter über 18 Jahre, gesicherte AS nach den modifizierten New York Kriterien, subakutes oder chronisches Stadium ohne klinische und humorale Entzündungsaktivität, Aufenthalt in Bad Gastein-Böckstein im Rahmen eines Kururlaubs ohne strukturierte Rehabilitationsmaßnahmen. Eingeschlossen wurden 24 AS-Patienten (Durchschnittsalter 58 Jahre, durchschnittliche Krankheitsdauer 8,9 Jahre) und eine altersvergleichbare Gruppe von Patienten mit Osteoarthritis (OA, n=24). Die Medikation in beiden Gruppen umfasste lediglich eine bedarfsabhängige Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAR; 12/24 AS-Patienten und 14/24 OA-Patienten gaben eine Bedarfsmedikation mit Ibuprofen oder Diclofenac an), während die Anwendung einer TNF-Hemmer Therapie oder einer Medikation mit möglichem Einfluss auf den Knochenstoffwechsel explizit ausgeschlossen wurde. Weitere Charakteristika der Patientengruppen enthält **Tab. 1**. Vor Studieneinschluss wurde von allen Patienten der AS- und OA-Gruppe ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Die Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Gießen. Alle für die Studienteilnahme gescreenten Patienten haben der Teilnahme zugestimmt und die Studie vollständig abgeschlossen.

Tab. 1 Weitere Patientencharakteristika.

Parameter	AS-Patienten (n=24)	OA-Patienten (n=24)
Größe (cm)	172,5 ± 8,6	174,0 ± 8,8
Gewicht (kg)	78,2 ± 14,2	72,7 ± 14,1
Body Mass Index (BMI)	26,4 ± 5,3	23,8 ± 3,0
Alter (Jahre) durchschnittl.	58,4 ± 14,2	58,9 ± 13,6
Krankheitsdauer (Jahre)	8,9 ± 3,3	8,8 ± 3,5

Die Werte sind als Mittelwert und Standardabweichung (MW ± SD) angegeben

Vor der ersten Einfahrt in den Stollen erfolgte bei allen Patienten eine ärztliche Eingangsuntersuchung. Zudem wurde unmittelbar vor der ersten und nach der letzten der 12 Stolleneinfahrten eine venöse Blutentnahmen bei allen Patienten zur Bestimmung der Serumspiegel der Zytokine RANKL, OPG und TNF- α durchgeführt. Als Marker zur Quantifizierung des Knochenmetabolismus wurde aus den gemessenen Werten der RANKL/OPG Quotient berechnet. Die Blutproben wurden direkt nach der Abnahme zentrifugiert und anschließend bis zur laborchemischen Bestimmung bei -20 °C tiefgefroren.

Die laborchemischen Analysen erfolgten mittels ELISA gemäß der jeweiligen Produktinformation des Herstellers. Verwendet wurden das Human sRANKL (total) ELISA Kit (PromoKine®, PromoCell GmbH, Heidelberg, Germany; Messbereich > 13 000 pg/ml), das Human Osteoprotegerin ELISA Kit (RayBio®, Ray Biotech, Inc. Norcross

GA, USA; Messbereich > 1,8 pg/ml) und das Human TNF- α ELISA Kit (RayBiotech, Inc. Norcross GA, USA; Messbereich > 1 pg/ml).

Bei der statistischen Auswertung der Daten erfolgte die deskriptive Darstellung der metrisch skalierten Parameter tabellarisch mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes und der Standardabweichung. Die Daten wurden mit Normal Q-Q Plots und dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Die Überprüfung ergab in der Regel einen Widerspruch zur Hypothese der Normalverteilungsannahme. Sämtliche Vergleiche zwischen den 2 Gruppen wurden daher mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Um die Veränderungen im zeitlichen Verlauf zwischen Beginn und Ende der seriellen Therapie zu beurteilen, wurden für jeden Parameter die entsprechenden Differenzen berechnet. Mit dem Mann-Whitney U-Test wurde für diese Differenzen als Maß für die Veränderung auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet. Für Vergleiche zwischen den beiden Zeitpunkten innerhalb einer Gruppe wurde der nicht parametrische Wilcoxon-Test verwendet.

Das Alpha-Niveau der Studie liegt für jeden Test bei $p=0,05$. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm R für Windows Version 2.80.

Ergebnisse

Bei den AS-Patienten zeigte sich nach der seriellen Radonstollen-Hyperthermie ein tendenzieller (um 31%), bei den OA-Patienten ein signifikanter Abfall (um 69%, $p<0,0005$) der TNF- α Serumspiegel im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten (Abb. 1). In beiden Gruppen kam es zu einem signifikanten

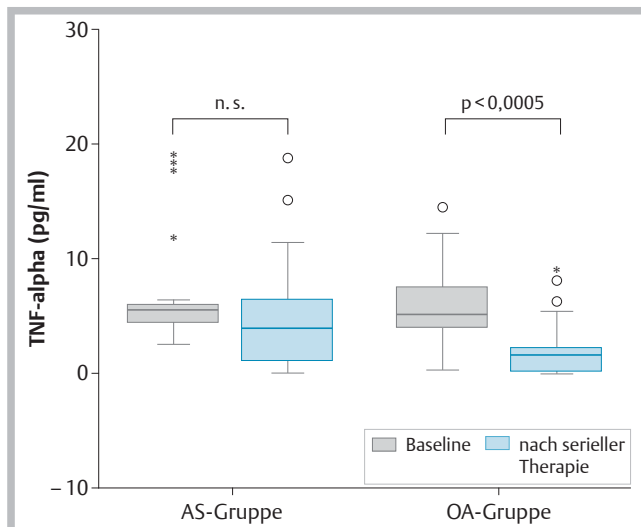


Abb. 1 TNF- α Serumspiegel bei AS- und OA-Patienten vor und nach serieller Radonstollentherapie (Boxplot: die Box entspricht dem Bereich in dem 25–75% der Daten liegen, in der Box ist der Median dargestellt, die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand, ° milde Ausreißer, * extreme Ausreißer).

Abfall von RANKL (AS: um 51,5%, $p>0,0005$; OA: um 44,6%, $p<0,004$, Tab. 2). Im Gegensatz dazu zeigten nur in der AS-Gruppe die OPG-Spiegel einen signifikanten Anstieg (von 17%, $p<0,0005$) und passend dazu der RANKL/OPG Quotient einen signifikanten Rückgang ($p<0,0047$), hingegen nicht die OA-Gruppe (Tab. 2, Abb. 2).

Diskussion

Bei Patienten mit AS stellt eine sekundäre Osteoporose eine häufige Begleiterkrankung dar [9,10]. In der vorliegenden Studie konnte durch serielle Radonstollentherapie bei Patienten mit AS ein signifikanter Abfall des systemischen RANKL-Spiegels bei gleichzeitig signifikantem Anstieg des systemischen OPG-Spiegels und passend dazu ein signifikanter Rückgang des RANKL/OPG Quotienten bei tendenziellem Abfall von TNF- α nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu fand sich bei den OA-Patienten zwar ein signifikantes Absinken der Spiegel von TNF- α und RANKL, nicht jedoch eine Änderung des OPG-Spiegels und des RANKL/OPG Quotienten.

Bei verschiedenen metabolischen Knochenerkrankungen mit Dysbalance des RANKL/RANK/OPG-Systems ist der RANKL/OPG-Quotient als Surrogatmarker für die Störung entweder lokal oder systemisch meist deutlich erhöht oder erniedrigt. Beispiele für Erkrankungen mit einem vermehrten Osteokatabolismus und entsprechender Erhöhung des RANKL/OPG-Quotienten sind die postmenopausale Osteoporose, die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose und die rheumatoide Arthritis [15].

Der Nachweis der Bedeutung des RANKL/RANK/OPG-Systems im Rahmen der Pathogenese chronisch-entzündlicher und malign-

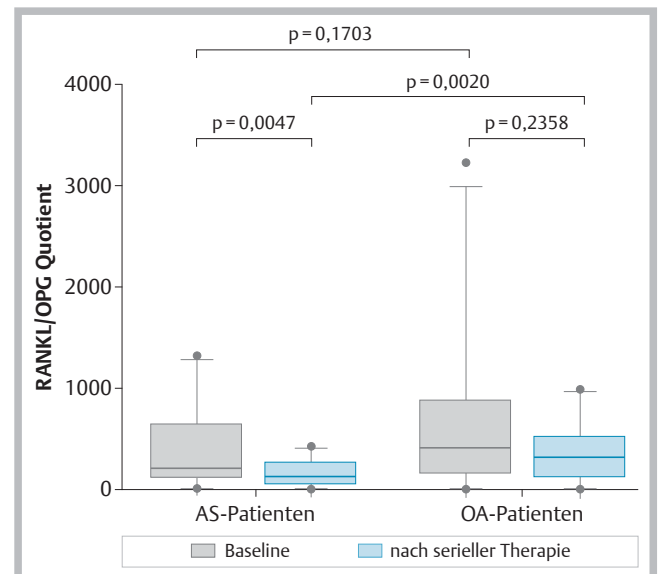


Abb. 2 RANKL/OPG-Quotient bei AS- und OA-Patienten vor und nach serieller Radonstollentherapie.

Parameter	AS- Patienten (n=24)		OA-Patienten (n=24)	
	vor Therapie	nach Therapie	vor Therapie	nach Therapie
OPG [pg/ml]	291 \pm 49	341 \pm 64*	319 \pm 64	331 \pm 84
RANKL [pg/ml]	113 226 \pm 10 733	54 884 \pm 7 757#	205 278 \pm 22 789	113 668 \pm 9 261°

*, # $p<0,0005$ (signifikanter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert), Wilcoxon-Test ° $p<0,004$ (signifikanter Rückgang gegenüber dem Ausgangswert), Wilcoxon-Test. Die p-Werte sind adjustiert, d. h. das Signifikanzniveau wurde der Anzahl der Tests innerhalb eines Parameters angepasst. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Mann-Whitney U-Test auf Gruppenunterschiede

Tab. 2 Serumspiegel von Osteoprotegerin (OPG) und receptor activator of NF kappa-B ligand (RANKL) vor und nach serieller Radonstollentherapie bei AS- und OA-Patienten.

ner Knochenerkrankungen erfolgte zunächst über präklinische Tiermodelle. OPG-defiziente Mäuse entwickeln eine Osteoporose mit häufigen Spontanfrakturen [16], OPG-transgene Mäuse zeigen hingegen einen osteopetrotischen Phänotyp und mit zunehmenden Lebensalter eine Zunahme der Knochenmasse infolge eines Mangels an funktionsfähigen Osteoklasten [17]. RANKL spielt bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als osteoimmunologisches Bindeglied eine zentrale Rolle und wird von aktivierten T-Zellen produziert. In tierexperimentellen Studien der rheumatoiden Arthritis und der Spondylarthropathien zeigte sich eine T-Zell-induzierte Osteodestruktion durch RANKL Sekretion sowie eine Erhöhung des RANKL/OPG-Quotienten [18]. Bei der rheumatoiden Arthritis kommt es aufgrund der überschießenden RANKL-Expression durch T-Zellen und auch durch ortsständige synoviale Zellen nach Aktivierung von osteoklastären Zellen zur Knochendestruktion, die sich als periartikuläre Osteoporose und schließlich – in Zusammenwirkung mit anderen Mechanismen – auch als Erosionen des subchondralen Knochens manifestiert [19,20]. Im Rahmen der systemischen Aktivierung des Immunsystems mit RANKL-Expression, kann darüber hinaus auch eine sekundäre systemische Osteoporose entstehen.

Bei der AS ist eine sekundäre systemische Osteoporose oder Osteopenie ebenfalls ein häufiges Phänomen. Die Knochendichte ist dabei negativ mit den klinischen Aktivitätsindices wie z.B. dem Bath ankylosing spondylitis activity index (BASDAI) und den systemischen Entzündungsparametern Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) korreliert [21]. Von besonderem Interesse ist, dass in einer aktuellen Studie gezeigt werden konnte, dass die RANKL-Serumspiegel und der RANKL/OPG Quotient bei AS-Patienten mit verminderter Knochendichte und radiografischen Zeichen einer aktiven Entzündung signifikant erhöht sind [21].

Die beobachteten Veränderungen stellen die molekulare Grundlage für eine Verminderung des osteoklastären Knochenabbaus im Rahmen der entzündlich bedingten sekundären Osteoporose bei AS dar und legen die Schlussfolgerung nahe, dass eine serielle Radonstollen-Hyperthermie geeignet sein könnte, das Risiko für eine sekundäre Osteoporose bei AS-Patienten günstig zu beeinflussen. Die gewonnenen Resultate lassen die Hypothese diskutieren, dass eine serielle Radonstollen-Hyperthermie die systemische RANKL-Sekretion u.a. der T-Zellen reduziert. Im Einklang damit könnte auch der Rückgang der TNF- α Serumspiegel in den untersuchten Patientenkollektiven durch eine verminderte Expression durch T-Zellen und andere Immunzellen resultieren.

Die serielle Radonstollen-Hyperthermie stellt im Rahmen der multimodalen Therapie der AS ein interessantes Physiotherapeutikum dar. So konnte bereits bei einer anderen Form der Ganzkörperhyperthermie im Überwärmungsbad unter serieller Therapie eine signifikante Reduktion von zentralen proinflammatorischen Zytokinen objektiviert werden [14]. Die in der vorliegenden Studie angewandte serielle Radonstollen-Hyperthermie könnte aufgrund der gewonnenen Ergebnisse künftig einen höheren Stellenwert in der multimodalen Therapie der AS erhalten. Nach unserer Kenntnis handelt es sich um die erste Studie zu dieser Thematik, die einen Einblick in die Wirkung serieller Radonstollentherapie auf zentrale Botenstoffe des Entzündungsprozesses und des Knochenmetabolismus vermittelt. Eine nachhaltige Modulation dieses zentralen Regulationssystems bei entzündlich-rheumatischen und degenerativen Erkrankungen

durch Physiotherapeutika in Analogie zu den sogenannten Biologika, jedoch ohne weitere medikamentöse Therapie wäre ein wichtiger Fortschritt in der Behandlung chronischer rheumatischer Erkrankungen und bietet zudem für die Zukunft ein großes, faszinierendes Forschungsfeld auf dem Gebiet der molekularen physikalischen Medizin.

Literatur

- 1 Lange U, Neumann E. Knochen und Entzündung – molekulare Mechanismen, neue pathophysiologische Stoffwechselwege und innovative Therapieansätze. *Osteologie* 2009; 1: 41–44
- 2 Lange U. Osteoporose und Rheuma – molekulare Mechanismen. *Orthopädische Praxis* 2011; 47 (7): 352–356
- 3 Keck AL, Pecherstorfer M. Knochenstoffwechsel bei malignen Erkrankungen. *J Miner Stoffwech* 2003; 10: 6–11
- 4 Neumann E, Gay S, Müller-Ladner U. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2960–2967
- 5 Neumann E, Schett G. Knochenstoffwechsel: molekulare Mechanismen. *Z Rheumatol* 2007; 66: 286–289
- 6 Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2007; 170: 427–435
- 7 Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR et al. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev* 2005; 208: 228–251
- 8 Zverina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 277–290
- 9 Lange U, Kluge A, Strunk J et al. Ankylosing spondylitis and bone mineral density – what is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int* 2005; 26: 115–120
- 10 Lange U, Obermayer-Pietsch B. Genetische Aspekte zur Knochendichteminderung bei ankylosierender Spondylitis. *Z Orthop Unfall* 2009; 147: 577–581
- 11 Lind-Albrecht G. Einfluss der Radonstollentherapie auf Schmerzen und Verlauf bei Spondylitis ankylosans [Dissertation]. Mainz: Johannes-Gutenberg-Universität; 1994
- 12 Van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D et al. Combined spa exercise therapy is effective in ankylosing spondylitis: a randomised controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 430–438
- 13 Kürten B. Radon(stollen)therapie: Bewährtes und Neues. In: Lange U, Hrsg. *Physikalische Medizin in der Rheumatologie unter Berücksichtigung evidenzbasierter Daten*. 1. Aufl. Stuttgart: Ligatur-Verlag; 2008; 179–188
- 14 Turner I, Uhlemann C, Müller-Ladner U et al. The effect of serial mild whole-body hyperthermia on the responsiveness of plasma cytokine levels of TNF- α , Interleukin 1- β and Interleukin 6 in patients with ankylosing spondylitis and a healthy population. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 397–402
- 15 Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4514–4521
- 16 Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–1268
- 17 Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008; 29: 155–192
- 18 Kong YY, Feige U, Sarosi I et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–309
- 19 Pettit AR, Walsh NC, Manning C et al. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 1068–1076
- 20 Fonseca JE, Cortez-Dias N, Francisco A et al. Inflammatory cell infiltrate and RANKL/OPG expression in rheumatoid synovium: comparison with other inflammatory arthropathies and correlation with outcome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 185–192
- 21 Kim HR, Kim HY, Lee SH. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappaB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology* 2006; 45: 1197–1200