

**Aus dem Deutschen Rheumaforschungszentrum**  
Wissenschaftlicher Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Radbruch  
Forschungsgruppe: Immungenetik  
Gruppenleiterin: Dr. rer. nat. Brigitte Müller-Hilke  
und

**Aus dem Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
der Freien Universität Berlin**  
**Medizinische Klinik I, Rheumatologie**  
Prof. Dr. med. Joachim Sieper

# **Zytokinexpression und Arthrose am Modell der STR/ort Maus**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von: Johanna Katharina Kolb**  
**aus: München**

**Referent: Prof. Dr. J. Sieper**

Koreferent: Prof. Dr. B. Zimmermann

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.12.2003

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Das Gelenk.....	1
1.1.1 Die Anatomie .....	1
1.2 Der Gelenkknorpel.....	1
1.2.1 Histologischer und biochemischer Aufbau.....	1
1.2.2 Wachstum und Stoffwechsel .....	2
1.3 Arthrose (Arthrosis deformans).....	4
1.4 Die STR/ort Maus .....	6
1.5 Ziel der Arbeit .....	8
<b>2 Material</b> .....	<b>10</b>
2.1 Chemikalien, Lösungen und Puffer.....	10
2.1.1 Lösung für die Fuchsinfärbung .....	11
2.2 Antikörper und Antiseren .....	12
2.3 STR/ort Mäuse .....	12
<b>3 Methoden</b> .....	<b>13</b>
3.1 Bearbeitung der Mäusegelenke.....	13
3.2 Immunhistochemie .....	13
3.2.1 Beschichtung der Objektträger .....	13
3.2.2 Vorbereitung der Mausknies für die Immunhistochemie.....	13
3.2.3 Vorbehandlung der Schnitte .....	14
3.2.4 Immunhistochemische Färbungen.....	15
3.2.5 Kontrollfärbungen .....	16
3.2.6 Auswertung der Färbungen .....	16

## **4 Ergebnisse ..... 17**

4.1 Entwicklung der Arthrose anhand von Bildern .....	17
4.1.1 Gelenkausschnitt und positive Färbung.....	17
4.1.2 Knorpeldestruktion.....	21
4.1.3 Bindegewebsbeteiligung.....	24
4.2 Zytokinexpression im Vergleich .....	25
4.2.1 Übersicht über die männlichen STR/ort Mäuse .....	26
4.2.2 Übersicht über die weiblichen STR/ort Mäuse.....	27
4.2.3 Die Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10 und der Wachstumsfaktor IGF-1 .....	28
4.2.4 Wachstumsfaktor TGF $\beta$ und Zytokin IL-6 .....	31

## **5 Diskussion ..... 33**

5.1 Entwicklung der Arthrose in STR/ort Mäusen .....	33
5.2 Zytokinexpression in Abhängigkeit von Arthroseentwicklung .....	34
5.2.1 IL-1 $\beta$ ist das Schlüsselzytokin des Knorpelstoffwechsels in der Arthrose.....	35
5.2.2 TNF $\alpha$ , ein proinflammatorisches Zytokin .....	36
5.2.3 IL-6, ein weiteres kataboles Zytokin .....	37
5.2.4 Die beiden regulatorischen Zytokine IL-4 und IL-10 .....	37
5.2.5 IGF-1 und TGF $\beta$ , die zwei anabolen Wachstumsfaktoren .....	37
5.2.6 Die Zytokinexpression als Grund für die Entstehung der Arthrose .....	38
5.3 Entzündung als Entstehungsursache für Arthrose.....	39
5.4 STR/ort als Mausmodell für menschliche Arthrose.....	41

## **6 Zusammenfassung ..... 44**

## **7 Literatur..... 46**

## **8 Anhang ..... 52**

---

## 8 Anhang

### Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Dr. Brigitte Müller, Prof. Dr. Joachim Sieper und Prof. Dr. Radbruch für die Möglichkeit danken, dass ich diese Dissertation am Deutsche Rheumaforschungszentrum anfertigen konnte. Besonders dankbar bin ich Dr. Brigitte Müller für die Einführung in die wissenschaftliche Arbeit, die anregenden Diskussionen und die Betreuung dieser Arbeit. Prof. Dr. Joachim Sieper danke ich für die Einbringung der medizinischen Gesichtspunkte.

Den Mitarbeitern des DRFZ möchte ich meinen Dank aussprechen, sie waren sehr hilfsbereit und haben meine biologischen Laborkenntnisse in vieler Hinsicht gefördert. Hier möchte ich an erster Stelle Verena Moos nennen, die mich in die Methoden eingeführt hat und mir bei jeder Frage bis zum Schluss zur Seite stand. Das Arbeitsklima der Gruppe-Müller mit Bianka, Rainer, Christian, Jill, Kai und Sandra hat meine Freude an der Arbeit gefördert.

Ein besonderer Dank geht an meinen Freundeskreis, der alle Höhen und Tiefen der Arbeit mitgetragen hat, wobei ich Gunnar Moos und Florian Seifert besonders für die hilfreiche Ergänzung meiner Computerkenntnisse danken möchte.

Mein letzter und größter Dank geht an meine Eltern, die mich immer wieder ermutigt, gefördert und unterstützt haben.

---

## Lebenslauf:

### Persönliche Daten:

Name: Kolb  
Vorname: Johanna Katharina  
Geburtsdatum: 23.07.1975  
Geburtsort: München  
Familienstand: ledig

### Bildungsgang:

09/82 - 06/95 Besuch der Rudolf-Steiner Schule in München  
Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife  
04/96 - 03/98 Vorklinische Ausbildung an der Justus-Liebig-Universität Gießen  
mit bestandener Ärztlicher Vorprüfung  
04/98 Wechsel an die Freie Universität Berlin zur klinischen  
Ausbildung  
10/01 – 09/02 Praktisches Jahr: Innere Medizin in Luzern; Chirurgie in Antigua,  
Guatemala; Pädiatrie im Krankenhaus Neukölln in Berlin  
11/02 Abschluss des Medizinstudiums an der Freien Universität in  
Berlin  
03/03 Beginn der Assistenzarztausbildung für Pädiatrie in der  
Kinderchirurgie am Inselspital Bern in der Schweiz

### Studienbegleitende Promotion:

09/99 Beginn mit der Doktorarbeit im Deutschen Rheumaforschungs-  
zentrum in Berlin bei Frau Dr. rer. nat. Brigitte Müller mit dem  
Titel: „Zytokinexpression und Arthrose am Modell der STR/ort  
Maus“.