

Anhang A

**Literaturverzeichnis**

---

Abbas AK, van Parijs L, Peres VL, Maki RG, London CA: Role of interleukin 12 and costimulators in T cell anergy in vivo. *J Exp Med*, 186: 1119- 28, 1997

Akbar AN, Terry L, Timms A, Beverly PC, Janossy G: Loss of CD45R and gain of UCHL1 reactivity is a feature of primed T cells. *J Immunol* 140: 2171-2178, 1988

Albani S and Carson DA: A multistep molecular mimicry hypothesis for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 17: 455-470, 1996

Alm A, Lambert N, Lule J, Coppin H, Mazaieres B, de Preval C, Cantagrel A: Persistence of dominant t cell clones in synovial tissues during rheumatoid arthritis. *J Immunol* 156: 3480-3485, 1996

Baars PA, Maurice MM, Rep M, Hooibrink B, van Lier RA: Heterogeneity of the circulating human CD4<sup>+</sup>Tcell population. Further evidence that the CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>Tcell subset contains specialized primed T cells. *J. Immunol*, 154(1): 17-25, 1995

Bell EB and Sparshott SM: Interconversion of CD45R subsets of CD4 T cells in vivo. *Nature* 348: 163-165, 1990

Brandley LM, Dalton DK and Croft M: A direct role for INF- $\gamma$  in regulation of Th1 cell development. *J. Immunol.* 157: 1350-1358, 1996

Brinkmann BM, Huizinga TW, Kurban SS, van de Velde EA, Schreuder GM, Hazes JM, Bredeveld FC, Verweij CL: Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism

in rheumatoid arthritis: association with susceptibility to, or severity of disease ? Br J Rheumatol 36: 516-521, 1997

Brod SA, Rudd CE, Purvee M, Hafler DA: Lymphokine regulation of CD45R expression on human T cell clones. J Exp Med 170: 2147-52, 1989

Brostoff J, Scadding GK, Male D and Roitt IR: Klinische Immunologie Verlag VCH 1993

Van Boxel JA and Paget SA: Predominantly Tcell infiltrate in rheumatoid synovial membranes. N Engl J Med 293: 517- 520, 1975

Carballido JM, Faith A, Carballido-Perrig N, Blaser K: The intensity of T cell receptor engagement determines the cytokine pattern of human allergen-specific Thelper cells. Eur. J. Immunol.27: 515-521, 1997

Chu RN, DeBenedette MA, Stiernholm JN, Barber BH and Watts TH: Role of IL-12 and 4-1BB ligand in cytokine production by CD28<sup>+</sup> and CD28<sup>-</sup> T cells. J. Immunol 158: 3081-3089, 1997

Coakley G, Mok CC, Hajeer AH, Ollier WE, Turner D, Sinnott PJ, Hutchinson IV, Panayi GS, Lanchbury JS: Interleukin-10 promotor polymophyism in rheumatoid arthritis and Felty's syndrom. Br J Rheumatol 37(9): 988-991, 1998

Constant SL, Bottomly K: Induction of Th1 and Th2 CD4<sup>+</sup> Tcell responses: the alternative approaches. Annu Rev Immunol 15:297-322, 1997

Croft M, Duncan DD and Swain SL: Response of naive antigen-specific CD4<sup>+</sup>T cells in vitro: characteristics and antigenpresenting cell requirement. J. Exp. Med. 176: 1431, 1992

Cush JJ and Lipsky PE: Phenotypic analysis of synovial tissue and peripheral blood lymphocytes isolated from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 1230-1238, 1988

Demeure CE, Wu CY, Shu U, Schneider PV, Heusser C, Yssel H, Delespesse G: In vitro maturation of neonatal CD4 T lymphocytes. II. Cytokines present at priming modulate the development of lymphokine production. *J Immunol*, 152 (10): 4775-82, 1994

De Jong R, Brouwer M, Miedema F, van Lier RA: Human CD8<sup>+</sup>T lymphocytes can be divided into CD45RA<sup>+</sup> and CD45RO<sup>+</sup> cell with different requirements for activation and differentiation. *J Immunol*. 146: 2088-2094, 1992

Delespesse G, Yang LP, Ohshima Y, Demeure C, Shu U, Byun DG, Sarfati M: Maturation of neonatal CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes into TH1/TH2 effectors. *Vaccine*, 16 (14-15): 1414-19, 1998

DeLisser HM, Newman PJ, Albeda SA: Molecular and functional aspects of PECAM-1/CD31. *Immunol Today* 15: 490-495, 1994

Dolhain RJEM, van Heiden AN, ter Haar NT, Breedveld FC, Miltenburg AMM: Shift toward T lymphocytes with a T helper 1 cytokine-secretion profile in joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheuma* 39: 1961-1969, 1997

Ehlers and Smith: Differentiation of T cell lymphokine gene expression. *J Exp Med* 173: 25-36, 1991

Feldmann M, Brennan FM, Maini RN: Rheumatoid arthritis. *Cell* 85: 307-310, 1996

Field M, Gallagher G, Eskdale J, McGarry F, Richards SD, Munro R, Oh HH, Campbell C: Tumor necrosis factor locus polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*, 1997

Firestein GS, Xu WD, Townsend K, Broide D, Alvaro-Gracia J, Glasbrook A and Zvaifer NJ: Cytokines in chronic inflammatory arthritis. I. Failure to detect T cell lymphokines (IL-2 and IL-3) and presence of macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and a novel mast cell growth factor in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 168: 1573-1586, 1988

Firestein GS, Alvaro-Garcia JM and Maki R: Quantitative analysis of cytokin gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 144: 3347-3353, 1990

Gajewski TF and Fitch FW: Anti-proliferative effect of INF- $\gamma$  in immune regulation. I. INF- $\gamma$  inhibits the proliferation of Th2 but not of Th1 murine helper T lymphocyte clones: *J Immunol* 140:42, 1988

Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ: The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30: 1205- 1213, 1987

Hamann D, Baars PA, Hooibrink B, van Lier RW: Heterogeneity of human CD4<sup>+</sup> T cell population: two distinct CD4<sup>+</sup> T cell subsets characterized by coexpression of CD45RA and CD45RO isoforms. *Blood* 88: 3513- 3521, 1996

Hamann D, Baars PA, Hooibrink B, Kerkhof-Garde SR, Klein MR, van Lier RA: Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med* 186: 1407-1418, 1997

Hinzen RQ, de Jong R, Lens SM, Brouwer M, Baars P, van Lier RA: Regulation of CD27 expression on subsets of mature T-lymphocytes. *J Immunol*, 151 (5): 2426- 35, 1993

Iezzi G, Karjalainen K, Lanzavecchia A: The duration of antigenic stimulation determines the fate of naive and effector T- cells. *Immunity*, 8: 89-95, 1998

Janossy G, Panayi GS, Duke O, Bofill M, Poulter LW and Goldstein G: Rheumatoid arthritis: a disease of T lymphocyte/macrophage immunoregulation. *Lancet* 2: 839-842, 1981

Jong R, Brouwer M, Miedema F and Lier R: Regulation of T-cell differentiation by CD2 and CD28 accessory molecules. *J. Immunol* 149: 175-82, 1992

Kay AB, Sun Ying, Valey V, Gaga M, Durham SR, Moqbel R, Wardlaw AJ, Hamid Q: Messenger RNA expression of the cytokine gene cluster, Interleukin 3 (IL-3), IL-4, IL-5 and Granulocyte/Macrophage Colony-stimulating Factor in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Exp Med* 173: 775-778, 1991

Kim Y-J, Kim SH, Mantel P and Kwon BS: Human 4-1BB regulates CD28 costimulation to promote Th1 cell response. *Eur. J. Immunol.* 28: 881-890, 1998

Kuiper H, Brouwer M, de Boer M, Parren P, and van Lier RAW: Differences in responsiveness to CD3 stimulation between naive and memory CD4<sup>+</sup>T cells cannot be overcome by CD28 costimulation: *Eur. J. Immunol.* 24: 1956-1960, 1994

Lightstone EB, Marvel J, Mitchison NA: Memory in helper T cells reactivated in vivo by alloimmunizations in combination with Thy1 antigen. *Eur J Immunol* 22: 115-122, 1992

Lucey DR, Clerici M, Shearer GM: Type1 and Type2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 9(4): 532-562, 1996

Luqman M and Bottomly K: Activation requirements for CD4<sup>+</sup> T cell differing in CD45R expression. *J Immunol.* 149: 2300-06, 1992

McDaniel DO, Alarcon GS, Pratt PW, Reveille JD: Most African-American patients with rheumatoid arthritis do not have the rheumatoid antigenic determinant (epitope). *Ann Intern Med* 123: 181-187, 1995

Maggi E, Parronchi P, Manetti R, Simonelli C, Piccinni M-P, Santoni Rugiu M, De Carli M, Ricci M, and Romagnani S: Reciprocal regulatory effects of INF- $\gamma$  and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *J Immunol.* 148:2142, 1992

Maurice MM, Lankester AC, Bezemer AC, Geertsma MF, Tak PP, Breedveld FC, van Lier RAW and Verweij CL: Defective TCR-mediated signaling in synovial T cell in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 159: 2973-2978, 1997

Mirza NM, Relias V, Yunis EJ, Pachas WN and Dasgupta JD: Defective signal transduction via T-cell receptor-CD3 structure in T cells from rheumatoid arthritis patients. *Hum Immunol* 36: 91-98, 1993

Mosemann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL: Two types of murine helper T helper cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 136:2348, 1986

Mosemann TR, Coffman RL: Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 7: 145, 1989

Mosemann TR, Schumacher JH, Street NF, Budd R, O'Garra A, Fong TAT, Bond MW, Moore KW, Sher A, Fiorentino DF: Diversity of cytokine synthesis and function of mouse CD4<sup>+</sup> T cells. *Immunol Rev* 123: 209, 1991

Paliard X, West SG, Lafferty FA, Clemens JR, Kappler JW, Marrack P, Kotzin BL: Evidence for the effects of a superantigen in rheumatoid arthritis. *Science* 253: 325-329, 1991

Parronchi P, De Carli M, Manetti R, Simonelli C, Piccinni MP, Maggi E, Del Prete G, Ricci M, Romagnani S: Aberrant Interleukin IL-4 and IL-5 production in vitro by CD4<sup>+</sup> helper T cells from atopic subjects. *Eur J Immunol* 22: 1615-1620, 1991

Romagnani S: Human Th1 and Th2 subsets: doubt no more. *Immunol Today* 12: 256, 1991

Roth MD: Interleukin 2 induces the expression of CD45RO and the memory phenotype by CD45RA<sup>+</sup> peripheral blood lymphocytes. *J. Exp. Med* 179: 857-864, 1994

Rulifson IC, Sperling AI, Fieds PE, Fitch FW, Bluestone JA: CD28 costimulation promotes the produktion od Th2 cytokines. *J Immunol.* 158: 658-665, 1997

Salmon M, Wordsworth P, Emery P, tunn E, Bacon PA, Bell JI: The association of HLA DRB alleles with self-limiting and persistent forms of early symmetrical polyarthritis. *Br J Rheumatol* 32: 628-630, 1993

Schulze-Koops H, Lipsky PE, Kavanaugh AF and Davis LS: Elevated Th1 or Th0-like cytokine mRNA in peripheral circulation of patients with rheumatic arthritis. Modulation by treatment with anti-ICAM-1 correlates with clinical benefit. *J Immunol* 155: 5029-5037, 1995

Seder RA, Gazzinelli R, Sher A, Paul WE: Interleukin 12 acts directly on CD4<sup>+</sup> Tcells to enhance priming for interferon gamma production and diminishes interleukin 4 inhibition of such priming. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90 (21): 10188-92, 1993

Sharon J: *Basic Immunology*, Williams & Wilkens, Seite: 28-34, 1998

Stastny P: Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 298: 869-871, 1978

Stern LJ, Brown JH, Jordetzky TS, et al: Crystal structure of human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide. *Nature* 368: 215 221, 1994

Stockinger H, Schreiber W, Majdic O, Holter W, Maurer D and Knapp W: Penotype of human T cell expressing CD31, a molecule of the immunoglobuline supergene family. *Immunol.*75: 53, 1992

Sornasse T, Larenas PV, Davis KA, de Vries JA, Yssel H,: Differentiation and stability of T helper 1 and 2 cells derived from naive human neonatal CD4<sup>+</sup>T cells, analysed at the singel cell level. *J Exp Med* 184: 473-483, 1996

Swain SL, Weinberg AD, English M and Huston G: IL-4 directs the development of Th2-like helper effects *J. Immunol.* 145: 3796, 1990

Tanaka J, Albeda SM, Horgan KJ, Van Seventer GA, Shimuzu Y, Newman W, Hallman J, Newman PJ, Buck CA, Shaw SJ: CD31 expressed on distinct subsets of T cells is a preferential amplifier of beta-1 integrin-mediated adhesion. *J Exp med* 176: 245-253, 1992

Thiel A, Schmitz J, Milteny S, Radbruch A: CD45RA-expressing memory/effector Th cells committed to production of interferon- $\gamma$  lack expression of CD31. *Immunol Letters* 57: 189-192, 1997

Thomas R and Lipsky: Could endogenous self-peptides presented by dendritic cells initiate rheumatic arthritis? *Immunol Today* 17: 559-564, 1996

Torimoto Y, Rothstein DE, Dang NH, Schlossmann SF, Morimoto C: CD31, a novel cell surface marker for CD4 cells of suppressor lineage, unaltered by state of activation. *J Immunol* 148: 388-396, 1992

Trichieri G: Interleukin-12 and ist role in the generation of Th1 cells. *Immunol. Today* 14: 335, 1993

Wagner AD, Bjornsson J, bartley GB, Goronzy JJ, and Weyand CM: Interferon gamma producing T cells in gigant cell vasculitis represent a minority of tissue



infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *Amer J Path* 148: 1925- 1933, 1996

Wagner U, Kaltenhäuser S, Sauer H, Arnold S, Seidel W, Häntzschel H, Kalden JR, Wassmuth R: HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40: 341-351, 1997

Weinberg AD, English M, Swain SL: Distinct regulation of lymphokine production is found in fresh versus in vitro primed murine helper T cells. *J. Immunol* 144: 1800, 1990

Wu C, Demeure C, Kiniwa M, Gately M and Delespesse G: IL-12 induces the production of INF- $\gamma$  by neonatal human CD4 T cells. *J. Immunol.* 151: 1938, 1993

Yelamos J, Garcia-Lozano JR, Moreno I, Aguilera I, Gonzalez MF, Garcia A, et al: Association of HLA-DR4-Dw15 (DRB1\*0405) and DR10 with rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Arthritis Rheum* 36: 811-814, 1993

Yessel H, Shanafelt MC, Soderbergc, Schneider P, Anzola J, Peltz G: *Borrelia burgdorferi* activates a T helper type1-like T cell subset in Lyme Arthritis. *J Exp Med* 174: 593-601, 1991

Yin Z, Siegert S, Neure L, Grolms M, Liu L, Radbruch A, Braun J, Sieper J: The elevated ratio of interferon gamma-/interleukin-4 positive T cells found in synovial fluid and synovial membrane of rheumatoid arthritis patients can be changed by interleukin-4 but not by interleukin-10 or transforming growth factor beta. *Rheumatologie*, 38: 1058-67, 1999

Yin Z, Braun J, Neure L, Wu P, Eggers U, Krause A, Kamradt T, Sieper J: T cell cytokines in the joints of patients with Lyme arthritis and its regulation by cytokines and anticytokines. *Arthritis Rheum*, 40: 69-79, 1997

## Literaturverzeichnis

Anhang B

**Abkürzungsverzeichnis**

---

Ak	Antikörper
APC	Antigen-präsentierende Zelle
Bio	Biotin
BfA	Brefeldin A
BSA	Rinderserumalbumin
CD	Cluster of Differentiation
DIG	Digoxenin
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzym-gekoppelter-Immunsorbentest
FA	Formaldehyd
FACS	Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung
FCS	fötäles Kälberserum
FITC	Fluoreszenzeinisothiocyanat
FSC	Vorwärtslichtstreuung
g	Zentrifugalbeschleunigung: 9,81m/sec <sup>2</sup>
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
MACS	Magnetischer Zellsortierer
mAk	monoklonaler Antikörper
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MHCI/II	MHC-Molekül der Klasse I/II
NP	4-Hydroxy-3-Nitro-Phenyl-Acetyl
PBA	PBS/BSA/0.05% NaN <sub>3</sub>
PBS	Phosphat-gepufferte Saline
PE	Phycoerythrin
PJ	Propidiumjodid
PMA	Phorbol-12-myristat-13-acetat
RA	Rheumatoide Arthritis
RT	Raumtemperatur
SA	Streptavidin
SSC	Seitwärtsstreulicht
TCR	T-Zellrezeptor
Th-Zelle	T-Helferzelle
U	Einheiten

## Abkürzungsverzeichnis

## Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Mithilfe von vielen andere Menschen gar nicht möglich gewesen, deshalb möchte ich mich auf diesem Wege bei einigen von ihnen bedanken:

**Prof. Dr. Jürgen Braun:** Für die Unterstützung und das Interesse am Fortgang dieser Arbeit

**Dr. Andreas Thiel:** Dessen Qualitäten als Betreuer mir erst im nachhinein richtig bewußt wurden und bei dem ich ganz, ganz herzlich bedanken möchte. Du hast mich im richtigen Moment angetrieben und (das ist nach meiner Meinung äußerst selten) hast mich in meinem, nicht in Deinem Interesse im richtigen Moment gestoppt.

**Prof. Dr. Andreas Radbruch:** der im "Kampf" mit dem FACS-Sorter viele Tips lieferte.

**Sonja Kimmig:** Ohne deren Vorarbeit und spätere aktive Mitarbeit das gesamte Projekt nicht möglich gewesen wäre und mit der mir die Arbeit sehr viel Spaß gemacht hat, vielen Dank nochmal!!!

**Silke Nitsch:** Für die ich immer gerne Bref. A in ihre Kulturen gegeben habe ( hast Du ja auch für mich getan), und ohne deren Einsatz Teile des Labors wahrscheinlich unter Thriels Papern verschwunden wären.

**Beate Moewes:** Mit der man sehr gut lachen konnte, die immer hilfsbereit war und, das muß erwähnt werden, eine Mutter hat, die mit super Erdbeerkuchen die Stimmung aufmöbelt.

**Siggi Koehler:** Der mit seinem erlesenen Musikgeschmack unser Labor in einen Ort verwandelte, an dem man gerne weilt (dadurch wurden mir erst die Vorzüge des Sterillabors richtig bewußt).

**Diana Stauch:** Die in ihrer Praktikumszeit viel gute Laune verbreitet hat und mit der ich gerne länger zusammengearbeitet hätte, und daß nicht nur, weil ich dann öfters Kinofreikarten bekommen hätte!

**Manuela u. Tula:** Die durch ihre gewissenhafte, z.t. sicher etwas frustrane Arbeit nicht nur mir, sondern allen das Arbeiten mit Zellkulturen ermöglichten, indem sie für die erforderlichen Materialien und die Hygiene im Sterillabor sorgten.

**Toralf Kaiser:** Bei dem ich mich für den großen Zeitaufwand im Allgemeinen und die vielen Freitagabende im Speziellen bedanken möchte, an denen wir (sicher aus Mangel an Alternativen) zusammen auf das Display des FACS-Sorters gestiert haben.

**Vielen Mitgliedern aus anderen Arbeitsgruppen:** Die wertvolle Tips gaben und für gute Stimmung im Sterillabor und der Küche sorgten.

**Meiner Familie:** Die mir mein Studium erst ermöglichten und besonders meinem Vater und meiner Schwester, für die als Germanisten die Lektüre dieser Arbeit zwecks Fehlerbekämpfung nicht unbedingt ein literarischer Hochgenuß war.

Und last aber auf keinen Fall least meinem lieben Freund und Gefährten **Zadig Kollonitsch**, der es versteht, mir immer wieder Mut und gute Laune zu geben, nicht nur bei dieser Arbeit, sondern in allen Lebenslagen und der mir beim Schreiben dieser Arbeit in vielen "computerbedingten Katastrophensituationen" unter die Arme gegriffen hat.

## Danksagung

## Lebenslauf

### Lebenslauf

Name: Annette Hering  
Geburtstag: 31.12.1973  
Geburtsort: Berlin  
Familienstand: ledig

### Besuchte Schulen

1980 - 1986 Dunant-Grundschule  
1986 - 1993 Paulsen-Gymnasium  
Abschluß: Abitur 1993

### Berufstätigkeit

1993 Kurzausbildung zur Schwesternhelferin  
03.1994 - 10.1994 Vollzeitbeschäftigung als Schwesternhelferin im  
Sophienkrankenheim, Berlin-Steglitz

### Studiengang:

Wintersemester 1994/95 Erstmatrikulation im  
Fachbereich Humanmedizin an  
der FU-Berlin  
Sommersemester 1996 Ärztliche Vorprüfung  
Sommersemester 1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Wintersemester 1998/99 Freisemester; Beginn der Dissertation in der  
Arbeitsgruppe von Prof. Dr. J. Braun,  
Fachbereich Infektiologie, Gastroenterologie und  
Rheumatologie des UKBF, Berlin  
Sommersemester 2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Wintersemester 2000/01 Freisemester, Radreise durch Südamerika  
Sommersemester 2001 Praktisches Jahr  
Dezember 2001 Einreichung der vorliegenden Dissertation  
Wintersemester 2001/02 Voraussichtliches Studienende und dritter Teil  
der ärztlichen Prüfung