

CharitéCentrum für Magen-, Darm-, Nieren- und Stoffwechselmedizin
Medizinische Klinik für
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Campus Benjamin Franklin
(Leiter: Prof. Dr. M. Zeitz)

Habilitationsschrift

Immunologische und immunpathologische Untersuchungen zur Pathogenese der Ankylosierenden Spondylitis

zur Erlangung der venia legendi
für das Fach
Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité Universitätsmedizin Berlin

Dr. med. Heiner Appel
aus Lüneburg

Eingereicht: November 2006

Datum des öffentlich-wissenschaftlichen Vortrages: 26.06.2007

Gutachter: 1. Prof. Dr. Rolf Bräuer, Jena
2. Prof. Dr. Elisabeth Märker-Hermann, Wiesbaden

Für Tine, Julius und Nikolaus

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	
1.1. Spondyloarthritiden.....	4
1.2. HLA-B27 Prävalenz bei der AS und in der Normalbevölkerung.....	4
1.3. Risiko von HLA-B27 positiven Gesunden, eine AS zu entwickeln.....	5
1.4. HLA-B27 Subtypen und deren Assoziation mit AS.....	5
1.5. Die Rolle von HLA-B27 und bakteriellen Erregern bei der Pathogenese von AS.....	6
1.6. HLA-B27 und das arthritogene Peptid bei der Krankheitsentstehung der SpA.....	7
1.7. Histopathologische Untersuchungen bei der Ankylosierenden Spondylitis.....	8
1.8. Fragestellung und Zielsetzung.....	12
2. Ergebnisse und Diskussion	
2.1. Immunologische Untersuchungen zur Pathogenese der Ankylosierenden Spondylitis und anderer HLA-B27 assoziierter Spondyloarthritiden.....	16
2.1.1. T-Zell Antigene bei der Reaktiven Arthritis.....	16
2.1.2. T-Zell Antigene bei der Ankylosierender Spondylitis.....	19
2.2. Methoden zur Detektion von Antigen-spezifischen CD4+ und CD8+ T-Zell-Antworten unter besonderer Berücksichtigung von rekombinanten MHC Klasse I und II Molekülen.....	21
2.3. Spektrum der Einsatzmöglichkeiten von löslichen rekombinanten MHC Klasse I und II Molekülen.....	27
2.3.1. Induktion von Anergie in T-Zellen mittels MHC Multimeren.....	27
2.3.2. In situ Detektion von Antigen-spezifischen T-Zellen mittels MHC Multimeren.....	28
2.3.3. Untersuchungen zur Interaktion zwischen MHC Molekülen und T-Zell Rezeptoren durch den Einsatz von rekombinanten MHC Molekülen und rekombinanten T-Zell Rezeptoren.....	31
2.4. Histopathologische Untersuchungen zur Pathogenese der Ankylosierenden Spondylitis.....	32
2.4.1. Histopathologie bei der Arthritis peripherer Gelenke von AS Patienten am Beispiel der Coxitis.....	32
2.4.2. Histopathologie in den Zygapophysealen Gelenken von AS Patienten.....	34
2.4.3. Korrelation von histopathologischen Befunden in der Wirbelsäule von AS Patienten mit der Magnetresonanztomographie (MRT).....	37
3. Zusammenfassung	39
4. Referenzen	42
5. Danksagung	50
6. Erklärung	52

5. Danksagung

Drei wichtige Mentoren haben meinen wissenschaftlichen Werdegang entscheidend geprägt und beeinflusst.

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. Joachim Sieper, der mich nach der Rückkehr aus Amerika entscheidend unterstützt, beraten und gefördert hat. Zusammen haben wir Projekte, DFG-Anträge und Manuskripte in Angriff genommen. Hierbei habe ich ihm für unendlich viel Einsatz, Unterstützung und Anregungen zu danken. Das Arbeiten in seiner Arbeitsgruppe ist bis heute von einem beeindruckenden Teamgeist getragen, welchen ich nie woanders gesehen habe, der zu hoher Produktivität führt und einen jeden Tag mit Freude zur Arbeit gehen lässt. Zu diesem Team gehören Martin Rudwaleit, Inge Spiller, Hiltrun Haibel, In-Ho Song, Henning Brandt, Beate Buss, Lothar Goldschmidt, Regina Schlieder und Adelheid Ditten.

Den Mitarbeitern im Labor, vor allem diejenigen, die unmittelbar die guten und schlechten Stimmungen ertragen mussten, Peihua Wu, Stefanie Kuhlmann, Maren Kuhne, Dorothee Köhler, Pamir Atagunduz und René Heydrich möchte sehr für ihren Einsatz danken, ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch Wolfgang Kuon, Rebecca Scheer, Jianxiang Zou und Martina Grolms müssen an dieser Stelle erwähnt werden.

Ich möchte Prof. Dr. Jürgen Braun danken, der als mein Doktorvater mir den ersten Schliff des wissenschaftlichen Denkens und Schreibens gab und der ohne Frage hierbei sehr viel Geduld mit mir bewiesen hat. Die Zusammenarbeit mit ihm im Labor wie in der Klinik hat mir so viel Freude bereitet, dass ich mich für die Rheumatologie und eine akademische Laufbahn entschieden habe.

In die Grundlagen der Immunologie wurde ich durch Prof. Dr. Kai Wucherpfennig in Boston eingeführt. Seinem Weitblick, seinen wunderbaren Ideen und Anregungen habe ich sicher zu verdanken, dass der Aufenthalt in seinem Labor erfolgreich verlief. Ihm möchte ich sehr für 30 interessante und spannende Monate in Boston danken. Das freundschaftliche Verhältnis zu ihm hat bis heute angehalten.

Professor Dr. Martin Zeitz und Professor Dr. Armin Distler haben als Abteilungsleiter meine klinische Ausbildung entscheidend geprägt und ich möchte mich sehr bei ihnen für die Freiheit bedanken, die sie mir bei der Ausgestaltung meiner wissenschaftlichen Interessen wie auch bei der klinischen Ausbildung gegeben haben.

Ohne Kooperationen mit anderen Arbeitsgruppen wären die vorliegenden Ergebnisse in dieser Form nicht möglich gewesen. Besonders Christoph Loddenkemper möchte ich für die wunderbare Zusammenarbeit danken, aber auch Martin Hülsmeier, Paul Bowness, Andreas Thiel und Andreas Radbruch möchte ich für ihre Anregungen sehr danken.

Bei all dem Einsatz für den Beruf drohen immer die wichtigsten Menschen in den Hintergrund zu treten - die eigene Familie. Meiner Frau danke ich von Herzen für ihre fantastische Unterstützung, was bei zwei großzuziehenden kleinen Jungs sicher nicht immer einfach ist. Natürlich danke ich auch meinen Eltern für all ihre Unterstützung.

6. Erklärung

§4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- Mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift