

**Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Abteilung Toxikologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Martin Paul**

**Wirkungen von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-para-dioxin
(TCDD) und 3,3',4,4',5-Pentachlorbiphenyl (PCB 126)
auf das Thymusepithel des Menschen in vitro**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches
Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

**vorgelegt von André Schmidt
aus Mainz
2002**

Referent Professor Dr. med. Ralf Stahlmann
Koreferent Professor Dr. med. Helmut Maxeiner

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am 11. April 2003

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Dioxine und „dioxinähnliche Substanzen“	1
1.1.1. Bezeichnung und Struktur	1
1.1.2. Toxizitätsäquivalenzfaktoren (TEF) und Toxizitätsäquivalente (TEQ)	4
1.1.3. Entstehung und Exposition	7
1.1.4. Wirkungsmechanismus.....	15
1.1.5. Toxische Effekte von TCDD und ähnlichen Verbindungen	17
1.2. 3,3',4,4',5 – Pentachlorbiphenyl (PCB 126)	18
1.3. Thymus	19
1.3.1. Anatomie	19
1.3.2. Aufgabe	20
1.4. Integrine.....	21
1.4.1. β_1 -Integrine	22
1.4.2. β_2 -Integrine	22
1.4.3. β_3 -Integrine	23
1.4.4. β_4 -Integrine – β_8 -Integrine.....	24
1.4.5. Funktion.....	24
1.5. Adhäsionsmoleküle der Immunglobulin-Familie	25
1.6. TE-Antikörper	27
2. Material & Methoden	29
2.1. Chemikalien.....	29
2.1.1. Testsubstanzen	29
2.2. Thymusepithelzellkulturen	29
2.2.1. Thymusepithel vom Menschen	29
2.2.3. Kulturmedium	30
2.2.4. Arbeitsvorschrift: Präparation von Gewebe zur Kultivierung von Thymusepithel	31
2.3. Behandlung der Zellkulturen.....	32

2.3.1	Humanes Thymusepithel	33
2.4.	Zellzählung	34
2.5.	Antikörper	34
2.5.1.	Primäre Antikörper	34
2.5.2.	Sekundäre Antikörper	35
2.5.1.	Immunmarkierung membranständiger Antigene	37
2.5.2.	Immunmarkierung intrazellulärer Antigene	37
2.5.3.	Arbeitsvorschrift zur Immunmarkierung von Thymusepithelzellen	38
2.6.	Zytokeratinfärbung	39
2.7.	Vitalitätstest	40
2.8.	Durchflusszytometrische Analyse	40
2.8.1.	Allgemeine Angaben	40
2.8.2.	Messung	43
2.9.	Statistische Auswertung	43
2.10.	Mikroskopie	44
2.10.1.	Lichtmikroskopie	44
2.10.2.	Elektronenmikroskopie	44
3.	Ergebnisse	45
3.1.	Allgemeine Angaben	45
3.2.	Zellvitalität und Zellzahl	45
3.3.	Elektronenmikroskopie	47
3.4.	Zytokeratinfärbung	49
3.5.	Integrinexpression	50
3.6.	Expression von Adhäsionsmolekülen vom Immunglobulin-Typ	53
3.7.	Expression der Differenzierungsmarker TE-8 und TE-16	56
4.	Diskussion	58
4.1.	Akute und chronische Toxizität von TCDD und verwandten Verbindungen	58
4.2.	Immuntoxizität	60
4.3.	Wirkungsmechanismus	61
4.4.	Thymusatrophie	65

5. Zusammenfassung	69
6. Literatur	71
7. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	92
Danksagungen	93
Lebenslauf.....	94