

Bettina Balint  
Dr. med.

## Einfluss der Langzeittherapie mit immunmodulatorischen Substanzen auf die Funktion und Homöostase natürlicher immunregulatorischer T-Zellen bei Patienten mit Multipler Sklerose

Promotionsfach: Neurologie  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Brigitte Wildemann

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass ein Effekt immunmodulatorischer Therapie bei schubförmiger MS auf der Besserung der suppressiven Kapazität von regulatorischen T-Zellen beruht, wie longitudinal unter Therapie in Proliferationsassays gezeigt. Ein wesentlicher Wirkmechanismus hierfür dürfte u.a. in der Regulation der bei MS-Patienten gestörten T-Zell-Homöostase bestehen, wobei speziell der Anteil der immunregulatorisch bedeutsamen RTE-T<sub>reg</sub> erhöht wird. Diese Befunde zeigten sich deutlicher bei Interferon- $\beta$  als bei Glatirameracetat.

Serielle Untersuchungen der suppressiven Kapazität der T<sub>reg</sub> bei unbehandelten MS-Patienten ergaben gleichbleibende Resultate und schließen aus, dass die unter Therapie beobachteten Veränderungen dem natürlichen Verlauf bei Multipler Sklerose entsprechen.

Weiterhin belegen die Kreuzexperimente, dass der funktionelle Defekt in den regulatorischen T-Zellen selbst und nicht bspw. einer schlechteren Hemmbarkeit der Effektor-T-Zellen geschuldet ist.

Die Ergebnisse fügen sich in die bisherige Literatur zu dem Thema ein, jedoch hat die Studie auch einige Limitationen: Da es sich um ein kleines Studienkollektiv handelt und die individuellen Ausgangswerte recht breit gestreut sind, sind die statistischen Auswertungen insbesondere von Mittelwerten nur eingeschränkt verwertbar. Dagegen ist der intraindividuelle, longitudinale Vergleich aussagekräftiger. Auch hier fanden sich Einzelverläufe, die sich von dem allgemein beobachteten Bild unterscheiden; dies mag mitunter mit der Tatsache korrelieren, dass die immunmodulatorischen Therapeutika nicht bei jedem MS-Patienten gleichermaßen wirksam sind und sich auch sogenannte Therapieversager oder Nonresponder finden. Während der Studienteilnahme blieben die Patienten schubfrei, und durch den kurzen Beobachtungszeitraum konnte keine Korrelation der untersuchten Parameter mit dem klinischen Verlauf und dem Therapieansprechen der Patienten ermittelt werden. Weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv bestätigten diese Ergebnisse jedoch und führten zur Veröffentlichung der Daten (Korporal et al., Arch Neurol. 2008; Haas et al., J Neuroimmunol. 2009).