

Mirjam Korporal
Dr. med.

T- Zelleexportfunktion des Thymus bei Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose

Geboren am 26.9.1975 in Berlin
Reifeprüfung am 7.6.1995 in Berlin
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis WS 2003/4
Physikum am 19.8.1998 in Berlin
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr an der Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexiko und Heidelberg
Staatsexamen am 19.11.2003 an der Universität Heidelberg

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

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine inflammatorische, autoimmunvermittelte, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die autoimmune Entzündungskaskade scheint in ihrer Entstehung maßgeblich von der Fehlfunktion der peripheren Immuntoleranz beeinflusst zu sein. Hier sind in diesem Kontext die homöostatischen Veränderungen des peripheren T-Lymphozytenpools untersucht worden. Dazu wurde in dieser Studie die thymische T- Zelleexportfunktion bei Patienten mit schubförmiger MS bestimmt, um diese Veränderungen der Zusammensetzung des T- Zellpools festzustellen.

Die thymische T- Zellproduktion kann indirekt durch Messen der T- Zell- Exzisionszirkel (TRECs) bestimmt werden. Dieser, aus zirkulärer DNA bestehende, intrinsische Marker für Recent Thymic Emigrants (RTEs) wird zur ihrer molekularen Bestimmung genutzt, da Oberflächenmarker nicht eindeutig sind.

46 bis zum Studieneinschluß unbehandelte Patienten mit schubförmig verlaufender MS im Alter zwischen 18 und 60 Jahren, die mit akutem Schub in die Neurologische Klinik aufgenommen wurden, sind in die Studie eingeschlossen worden. Ebenso wurden 49 alters- und geschlechtsgematchte gesunde Kontrollpersonen untersucht.

Die Niveaus der TREC- positiven CD4+ und CD8+ T- Lymphozyten waren bei den MS- Patienten signifikant erniedrigt. Insgesamt entsprachen die Mengen an TREC- positiven Zellen bei den MS- Patienten denen etwa 30 Jahre älterer Kontrollpersonen. Die durchschnittliche Konzentration an TRECs/ 10^6 CD4+ und CD8+ positiven T- Lymphozyten lag bei MS- Patienten bei $26 \times 10^3 / 10^6$ und $28 \times 10^3 / 10^6$ und bei den Kontrollpersonen bei $217 \times 10^3 / 10^6$ und $169 \times 10^3 / 10^6$ Zellen.

Um die Herkunft dieser Unterschiede genauer zuordnen zu können und besonders den Einfluß der peripheren Zellexpansion zu quantifizieren, wurden in unserer Arbeitsgruppe weiterhin die Telomerlänge und die Telomeraseaktivität bei 20 und 8 MS- Patienten und 20 und 16 Kontrollpersonen bestimmt. In beiden Untersuchungen wurde keine signifikante Differenz zwischen den Werten beider Gruppen gefunden.

Zusammengenommen zeigen diese Ergebnisse, daß die thymische Exportfunktion bei den Patienten signifikant alteriert ist. Die dadurch veränderte T- Zellhomöostase könnte in der Aufrechterhaltung der Immuntoleranz und somit in der Pathogenese der MS eine wichtige Rolle spielen.