

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen im peripheren Blut von Patienten mit aktiver MC-Erkrankung eine hochsignifikante Erhöhung des Spiegels des gelösten Interleukin-2-Rezeptors (sIL-2R) verglichen mit Patienten mit inaktiver MC-Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen.

Im Kontrast dazu konnten zwischen Patienten und Kontrollpersonen weder bezüglich der Gesamtexpression der T-lymphozytären Aktivierungsmarker CD25, CD71, CD49a und CD103 noch ihrer Verteilung auf die CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellsubpopulationen deutliche Unterschiede gefunden werden. Auch die proliferativen Antworten auf Stimulation mit Antigenen, Mitogenen und Interleukin-2 zeigten bei Patienten und Kontrollpersonen ähnliche Ergebnisse.

Der gelöste Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) im Plasma von MC-Patienten

Der sIL-2R Plasmaspiegel ist bei Patienten mit aktiver Erkrankung gegenüber Patienten mit inaktiver Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht. Die erhöhte sIL-2R Konzentration korreliert mit dem CDAI und den unspezifischen Entzündungsparametern Albuminkonzentration, CRP, Thrombozytenzahl, BSG und Hb-Konzentration. Zu der CD25 Expression und der Wachstumsreaktion auf rekombinantes IL-2 der PBL besteht jedoch keine signifikante Korrelation.

Die Ergebnisse bezüglich der Plasma sIL-2R Konzentration stimmen mit der vorhandenen Literatur überein. Es wird allgemein eine moderate Erhöhung des sIL-2R-Spiegels bei aktiver Erkrankung beschrieben (71-75). Die Größenordnung der Erhöhung erstreckt sich von etwa dem Doppelten (71, 72), wie auch in diesen Experimenten, bis zum Vierfachen (73). Nur eine Arbeitsgruppe fand auch bei inaktiver Erkrankung einen signifikanten Unterschied gegenüber Kontrollpersonen (73). Die Korrelationen zu den Aktivitätsindizes, üblichen Laborwerten und der Einfluss von Steroidtherapie werden unterschiedlich beschrieben (71-75).

Die meisten dieser Unterschiede sind vermutlich durch die Kriterien der Patientenauswahl und Varianten bei den experimentellen Durchführungen erklärbar. Für die Krankheitsaktivitätsbestimmungen wurden teilweise verschiedene Indizes eingesetzt (Harvey-Bradshaw, van Hees und CDAI), was die Vergleichbarkeit bezüglich der Aktivitätsgruppierungen der Patienten einschränkt. Der Konsens in der Grundaussage – einer moderaten Erhöhung des sIL-2R-Plasmaspiegels bei aktiver MC-Erkrankung - wird dadurch jedoch nicht in Frage gestellt.

Die Herkunft des sIL-2R ist nicht geklärt. Manche Autoren nehmen eine erhöhte IL-2R Expression der PBL als Quelle an. (71, 72). In dieser Arbeit konnten dafür keine Anhaltspunkte gefunden werden, die Aktivierungsmarker-Expression der PBL in unseren Experimenten zeigte keine entsprechenden Veränderungen (siehe Kap. 3.2). Weitere mögliche Quellen im PB wären nicht-T-lymphozytären CD25⁺-Zellen, wie beispielsweise B-Zellen oder Monozyten. Eher anzunehmen ist jedoch, dass der sIL-2R aus anderen Geweben in das PB ausgeschwemmt wird. Da er nicht zellgebunden ist, kann er sich unabhängig von der Migrationsregulation der Lymphozyten frei in der Zirkulation verteilen. Mögliche Herkunftsorte wären CD4⁺CD25⁺ regulatorische T-Zellen aus Lymphknoten oder Milz, die bei autoimmun-entzündlichen Prozessen vermehrt produziert werden (106) oder –am wahrscheinlichsten – die T-Lymphozyten der entzündeten Areale der intestinalen Mucosa. Dass dies prinzipiell der Fall sein kann, wurde in Experimenten gezeigt, bei denen bei florider mucosaler Entzündung eine deutlich erhöhte sIL-2R Konzentration in der Mesenterialvene im Vergleich zu peripheren Venen nachgewiesen werden konnte (76). Das große Verteilungsvolumen der Zirkulation begründet plausibel die nur moderate Erhöhung selbst bei massiver Entzündung

Die Expression von Aktivierungs- und T-Zell Subpopulationsmarkern auf PBL von MC-Patienten

Bezüglich der Expression der Aktivierungsmarker CD25, CD71, CD49a und CD103 sowie der T-Zell-Subpopulationsmarker CD4 und CD8 konnten keine Unterschiede zwischen MC-Patienten und Kontrollpersonen gefunden werden. Auch die Verteilung der Aktivierungsmarkerexpression auf die CD4⁺ und CD8⁺-T-Zell Subpopulationen der PBL von MC-Patienten zeigt weder bei inaktiver noch bei aktiver Erkrankung Veränderungen. Einzige Ausnahme ist die CD103⁺CD8⁺-Population, die bei inaktiver MC-Erkrankung signifikant verringert ist.

Die Literaturlage zur Oberflächenmarker-Expression der peripheren T-Lymphozyten bei MC ist widersprüchlich. Konsens besteht in allen Untersuchungen in Bezug auf eine unveränderte T-Zell-Subpopulationsverteilung bzw. CD4/CD8 Ratio (61, 64, 74, 83, 84, 88, 89, 90, 92, 102). Die T-Zell-Gesamtzahl war von manchen Autoren unverändert (75, 82, 88, 92), von anderen leicht erniedrigt gefunden (83, 89) was mit erhöhter intestinaler Rekrutierung begründet wurde. Deutliche Unterschiede bestehen jedoch bei den Daten zur Expression aktivierungsassoziierter Oberflächenmoleküle.

Einige Arbeitsgruppen fanden die Aktivierungsmarker Expression eindeutig und aktivitätskorrelierend erhöht (79-81, 85-87, 91). In anderen Veröffentlichungen werden tendenzielle Erhöhungen oder intraindividuell krankheitskorrelierende Verläufe ohne statistisch signifikante Gruppenunterschiede beschrieben (88, 91). Wieder Andere konnten keine unterschiedliche Expression aktivierungsabhängiger Oberflächenmoleküle bei MC-Patienten finden (74, 78, 84, 89). Auch der intrazelluläre IL-2 mRNA-Spiegel, der eine grundlegende Voraussetzung für die CD25-Expression auf der Zelloberfläche darstellt, wurde untersucht. Er war in den PBL, im Gegensatz zu hohen Werten in entzündeter Mucosa, niedrig und von Kontrollen nicht unterscheidbar (77).

Konsistente Erklärungen für die so unterschiedlichen Befunde sind nicht leicht zu finden. Ein wichtiger Punkt ist sicherlich die Sensitivität der angewandten Methode. Nur bei zwei Studien (78, 91) sind, wie in der vorliegenden Arbeit, die Bestimmungen durchgehend mit dem FACS-Analyzer durchgeführt worden. Aber auch diese Untersuchungen zeigen kontrastierende Ergebnisse. Die Verwendung verschiedener Aktivitätsindizes könnte infolge nur eingeschränkt vergleichbarer Krankheitsaktivitäts-Einschätzungen ebenfalls eine Rolle spielen. Dazu kann eine unscharfe Abgrenzung zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung, vor allem im mittleren Aktivitätsbereich, kommen. Die teilweise unterschiedliche Auswahl der Aktivierungsmarker reduziert ebenfalls die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die naheliegendste Erklärung der differierenden Befundlage wäre jedoch der Einfluss durch die Art und Weise der Lymphozytenpräparationen. Einerseits birgt eine starke Reinigung der T-Zellpopulationen das Risiko des Verlustes bestimmter Subfraktionen, andererseits schließt sie Monozyten oder B-Zellen als mögliche irrtümliche Quelle von Veränderungen aus.

In Bezug auf die CD25 Expression der PBL von MC-Patienten lässt sich anmerken, dass die generelle Größenordnung der gezeigten Expressionsunterschiede in der Literatur meist nicht allzu hoch ist. Auch bei einigen Untersuchungen ohne signifikante Unterschiede gab es eine Tendenz zu leichter Erhöhung der Aktivierungsmarker (88). So war auch in dieser Arbeit die CD25-Expression (vor allem der CD4+Fraktion) bei aktiver Erkrankung tendenziell gesteigert, was bei höheren Fallzahlen ein statistisches Signifikanzniveau hätte erreichen können. Ähnliches gilt für CD71. Diskutabel ist dabei die Relevanz solch geringfügiger Veränderungen, die auch durch viele unspezifische Faktoren oder indirekt infolge erhöhter Mediatorspiegel hervorgerufen sein könnten.

Die Reduktion der CD103+CD8+ Fraktion bei aktiver und inaktiver Erkrankung fällt im Rahmen der sonst kaum veränderten Expressionsmuster auf und müsste mit höheren Fallzahlen in angereicherten Fraktionen überprüft werden. Dieses Ergebnis könnte auf eine Reduktion der von *Uss et al.* (130) postulierten Alloantigen-induzierten CD103CD8+ regulatorische T-Zell Population bei MC-Patienten hinweisen. Es wäre auch eine Ergänzung des Befundes reduzierter CD8+ regulatorischer Zellen in der Mucosa bei IBD-Patienten (6).

Proliferation der PBL von MC-Patienten auf mitogene, antigene und lymphokine Stimulation

Die PBL von MC-Patienten zeigen im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen ein nur geringfügig verändertes Wachstumsverhalten. Bei den Reaktionen auf mitogene Stimulation sowie auf rekombinantes Interleukin-2 (rIL-2) konnten zwischen den drei beobachteten Gruppen (MC Patienten mit aktiver Erkrankung-inaktiver Erkrankung-gesunde Kontrollpersonen) keine Unterschiede gefunden werden. Bei antigener Stimulation war die Antwort auf Tuberkulin ebenfalls nicht verändert, die auf Tetanustoxoid bei aktiver und inaktiver MC-Erkrankung jedoch reduziert. Die Spontanproliferation (ohne Stimulation) war bei aktiver Erkrankung verringert. In der Literatur werden von einigen Autoren reduzierte Antworten auf mitogene in vitro Stimulation (97, 98, 103) beschrieben, andere fanden keine Veränderungen auf mitogene (93, 95, 96, 99, 102) bzw. antigene (95, 101) Stimulation oder nur bei bestimmten Konzentrationen (92) oder einzelnen Patienten-Untergruppen (100, 104). Die Ergebnisse sind also ähnlich heterogen wie die der Aktivierungsmarkerexpressionen. Bemerkenswert ist, dass die einzigen berichteten Veränderungen ein verringertes Wachstum beschreiben, was mit den eher erhöhten Aktivierungsmarker-Befunden kontrastiert (93-104).

Auch für diese Publikationsunterschiede gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. Kritische Punkte sind, wie schon zuvor beschrieben, methodische Differenzen bei der Lymphozytengewinnung und -aufbereitung sowie die Patientenauswahl. Dazu kommt das sensible proliferative Echo auf Mangelernährung oder veränderte Hydrierung, welches für die reduzierten proliferativen Reaktionen verantwortlich gemacht werden kann (95). Es fällt auf, dass die deutlichen Hyporesponsivitäten eher in den früheren Arbeiten beschrieben werden. Es ist denkbar, dass sie aufgrund besser abgestimmter Therapien später nicht mehr so deutlich auftraten. Ein weiterer möglicher Grund wären pharmakologische Interferenzen. Die zelluläre Proliferation kann von vielen exogenen und endogenen Faktoren beeinflusst werden und zeigt eine hohe individuelle Variabilität in Bezug auf die optimale Stimulationskonzentration (98).

Wenn nicht zeitaufwendige Kinetiken gemacht werden, trifft man lediglich eine Aussage zu einer bestimmten Konzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt. Krankheitsspezifische Veränderungen müssten sehr ausgeprägt sein, wenn sie klar und reproduzierbar hervortreten sollten.

Die reduzierte Reaktion auf Tetanustoxoid und die verringerte Spontanproliferation bei Patienten mit inaktiver Erkrankung könnte als Ausdruck regulierender Mechanismen der latenten Entzündung interpretiert werden. Es wäre denkbar, dass bei kontrolliertem Entzündungszustand die Antwort auf die physiologische Antigenpräsentation suppressorischen Einflüssen unterliegt, die Wege der mitogenen und lymphokinen Stimulation von dieser Regulation aber nicht betroffen sind. Es ist jedoch fraglich, ob Veränderungen in dieser geringen Größenordnung nicht völlig unspezifisch und alleine aus der Situation der chronischen Allgemeinerkrankung erklärbar sind.

Die Daten unserer Experimente sind dahingehend zu interpretieren, dass bei Patienten mit MC keine kontinuierliche Erhöhung des Aktivierungszustandes peripherer Lymphozyten in einer relevanten Größenordnung vorliegt. Weder ist die zelluläre Expression von Aktivierungsmarkern zuverlässig gesteigert noch besteht eine substanziiell veränderte Proliferationsneigung. Die dezenten Unterschiede bezüglich einzelner Merkmale scheinen eher unspezifische Folgeerscheinungen des chronischen Entzündungsprozesses zu sein.

Es ist wichtig zu bedenken, dass der Morbus Crohn ein heterogenes und enorm variables Krankheitsbild ist. Durch verschiedenartige Befallsmuster, extraintestinale Manifestationen, Neben- und Folgeerscheinungen von Mangelernährung bis zur Einbeziehung von Nachbarorganen kann es sich zu äußerst unterschiedlichen und schwer gruppierbaren Gesamtbildern zusammensetzen (siehe Kap.1). In Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit sollte erwogen werden, dass neben der primären mucosalen Entzündung auch sekundäre Veränderungen des Immunsystems hervorgerufen werden, deren Merkmale mit den primären in verschiedene Wechselwirkungen treten können und zu einem unübersichtlichen, widersprüchlichen und schwer interpretierbaren immunologischen Gesamtbild führen können.

Es ist denkbar und nach heutigen Erkenntnissen sogar wahrscheinlich, dass die für die mucosale Entzündung verantwortlichen Lymphozyten aufgrund der Migrationsregulation überwiegend in ihrem intestinalen Kompartiment verbleiben (21, 145). Gelöste Moleküle wie der sIL-2R oder auch der sIL-6R (75, 150) können sich jedoch frei in Lymph- und Blutbahnen verteilen.

Dies schließt natürlich nicht aus, dass im Verlauf der chronischen, verschiedene immunologische Phasen durchlaufenden (siehe Kap. 1), Entzündung Zeiträume erhöhter peripher-lymphozytärer Aktivierung vorübergehend vorkommen könnten. Eine grundsätzliche Klärung der Situation unabhängig von pharmakologischen Einflüssen und ethischen Einschränkungen wäre über Untersuchungen des peripheren Blutes in den tierexperimentellen Colitis-Modellen denkbar.

In diesem Kontext gibt es einige kritische Stimmen, die generell die Sinnhaftigkeit, die Lymphozyten des peripheren Blutes als Parameter für immunologische Prozesse in anderen Organen zu betrachten, hinterfragen (23, 146-148). Auch wenn es aus klinisch-praktischem Aspekt attraktiv erscheint, anhand von Lymphozyten des peripheren Blutes Aussagen über Entzündungsprozesse in schwerer zugänglichen Geweben zu machen, muss bedacht werden, dass die Verteilung der Lymphozyten über den Körper komplex ist und die Regelungsmechanismen der Migration nur ansatzweise geklärt sind (23, 148, 149).

Im Gegensatz zur unidirektionalen Wanderung durch die Gewebe und der relativ einheitlichen Lebensdauer der Erythrozyten und Granulozyten werden Lymphozyten an verschiedenen Orten produziert und haben viele Reservoirs im Körper, die in ständigem dynamischem Austausch mit dem PB stehen. Im Blut befindet sich nur etwa 2% des Gesamtpools der Lymphozyten. Die einzelne Zelle bleibt nur jeweils etwa 30 min in der Zirkulation, sodass es im Laufe eines Tages von 250×10^9 Zellen durchlaufen wird (147). Dazu kommt die sehr unterschiedliche Lebenszeit der Lymphozyten, die von Stunden bei Effektorzellen bis zu vielen Jahren bei Memoryzellen reichen kann. Es gibt deutliche physiologische Einflussgrößen auf das Migrationsverhalten wie z.B. Tageszeit, Alter, Bewegung und Stress (147, 149). Wie sich pathologische Zustände auswirken ist unklar.

Reife Zellen nach Antigenkontakt, die am ehesten Auskünfte über spezifische Entzündungsprozesse geben könnten, bleiben vorzugsweise -nach einem Durchlauf durch die Zirkulation- in „ihren“ Geweben (Homing), da sich das Migrationsverhalten nach Ag-Kontakt substantiell ändert (23, 149). Naive und Memoryzellen sind wesentlich wanderungsfreudiger (auf der Suche nach einem Antigen) aber gerade in die aktuellen spezifischen Prozesse eher nicht involviert (29, 147).

Insofern sind die PBL ein indirekter und wenig berechenbarer Parameter. Sie zeigen einen kleinen mobilen Ausschnitt des Immunsystems und reflektieren oft nicht zuverlässig Veränderungen anderer Bereiche, selbst wenn es sich um ein so großes lymphatisches Organ wie das GALT handelt (23, 25, 146, 147, 148).

Die alltägliche Verwendbarkeit der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse in der klinischen Aktivitätsbeurteilung des MC ist fraglich. Die Konzentration sIL-2R könnte zur Beschreibung der Entzündungssituation ergänzend zu den konventionellen laborchemischen Parametern herangezogen werden. Im Vergleich mit diesen ist jedoch aus den vorliegenden Daten kein wirklich überzeugender Vorteil erkennbar. Die Streubreite der sIL-2R Werte ist so groß, dass pathologische Werte von normalen nicht sicher unterschieden werden können. Es besteht keine Krankheitsspezifität. Komplikationen wie EIM oder Fisteln zeigen keinen signifikanten Einfluss, ebensowenig das Befallsmuster oder die Applikation antiinflammatorischer Therapie. Die in der Zwischenzeit etablierte fäkale Calprotectin-Bestimmung scheint als Parameter für entzündliche Prozesse des unteren Intestinaltraktes zuverlässiger und praktikabler zu sein (45, 46). Generell bleibt die Einschätzung der Krankheitsaktivität eine Balance aus klinischem Bild, endoskopischem Befund sowie serologischen und fäkalen Entzündungsparametern.

Schlussfolgerungen

Der Aktivierungszustand der peripheren Lymphozyten bei MC-Patienten ist nicht erhöht. Weder die Expression von Aktivierungsmarkern noch die Reaktion auf mitogene, antigene und lymphokine Stimulation ist bei MC-Patienten im Vergleich mit Kontrollpersonen signifikant verändert.

Ein lymphozytäres Aktivierungsmerkmal jedoch, die sIL-2R Konzentration, ist im peripheren Blut von MC-Patienten mit aktiver Erkrankung signifikant erhöht. Die Quelle dieser gelösten Rezeptoren scheinen aber nicht die PBL, sondern die Lymphozyten der intestinalen Mucosa zu sein. Die sIL-2R Plasma-Konzentration korreliert mit den unspezifischen Entzündungsparametern und mit dem CDAI, allerdings ist der Anstieg auch bei hoher Krankheitsaktivität nur moderat.

Einflüsse durch antiinflammatorische Therapie, intestinales Befallsmuster und Komplikationen wie extraintestinale Manifestationen oder Fisteln konnten nicht gefunden werden.

In Bezug auf eine sinnvolle klinische Verwendbarkeit erscheint der sIL-2R als alleiniger Parameter nicht zuverlässig genug. Durch den nur moderaten Anstieg und die nicht unerhebliche Streuung zeigt sich ein fließender Übergang von normalen zu pathologischen Werten. In allen Patientengruppen kommen auch unauffällige Werte vor. Ob durch seine Bestimmung im Zusammenspiel mit anderen Kriterien vertiefende oder ergänzende Informationen gewonnen werden können, müsste weiter untersucht werden. Aus den vorliegenden Daten ist nicht zu erkennen, unter welchen Gesichtspunkten er sich von den üblicherweise bestimmten laborchemischen Entzündungsparametern differenzieren könnte. Der Plasma-sIL-2R-Konzentration

überlegen scheint der fäkale Calprotectin-Spiegel zu sein. Dieser ist zwar ebenfalls nicht krankheitsspezifisch, jedoch ein zuverlässiger, nicht invasiv zu gewinnender Parameter für Prozesse des unteren Intestinaltraktes, der gut mit dem Entzündungszustand der Mucosa korreliert. Eine praktische Relevanz der sIL-2R Bestimmung bleibt daher fraglich.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung unbekannter Genese deren klinische Aktivitätseinschätzung noch nicht zufriedenstellend gelöst ist. Da davon auszugehen ist, dass immunologische Prozesse eine entscheidende pathogenetische Rolle spielen, stellt sich die Frage, ob spezifische immunologische Parameter die Aktivitätsbeurteilung weiter präzisieren könnten. Da der finale Entzündungsprozess weitgehend T-Zell vermittelt ist, sollte in dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit sich die mucosale Entzündung auch auf peripheren T-Zellen widerspiegelt. Dazu wurden die PBL unter der Fragestellung eines erhöhten Aktivierungszustandes phänotypisch und funktionell mit besonderem Focus auf dem IL-2/IL-2R-System untersucht. Die Expression und T-Zell-Subpopulationsverteilung von lymphozytären Aktivierungsmarkern, die proliferativen Antworten auf verschiedene Stimulantien, sowie die Konzentration des gelösten Interleukin-2-Rezeptors im Plasma wurden bestimmt.

Methoden: Lymphozyten wurden aus dem peripheren Blut von 23 MC Patienten (14 mit aktiver Erkrankung, 9 mit inaktiver Erkrankung) sowie von 22 gesunden Kontrollpersonen über Dichtegradientenzentrifugation isoliert und nach Anfärbung mit fluoreszenzmarkierten monoklonalen Antikörpern die Expression der Oberflächenmarker CD25, CD71, CD49a und CD103 auf T-Zellen sowie auf CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellsubpopulationen mittels Durchflusszytofluorometrie untersucht. Weiterhin wurden die Lymphozyten mit ConA, PHA, rIL2, Tuberkulin und Tetanustoxoid stimuliert und die induzierte Proliferation über den ³H-Thymidin Einbau in die DNA mit Hilfe der Flüssigkeitszintillationsmethode gemessen. Zusätzlich wurde aus dem Plasma von 42 Patienten (23 mit aktiver Erkrankung und 19 mit inaktiver) die Konzentration des gelösten IL-2R über einen Sandwich-ELISA bestimmt.

Ergebnisse: Die sIL-2R-Konzentration ist bei aktiver Erkrankung gegenüber Patienten mit inaktiver Erkrankung und gesunden Kontrollpersonen erhöht. Sie korreliert mit unspezifischen Entzündungsparametern (Albumin- und Hämoglobinkonzentration, BSG, CRP, Thrombozytenzahl) und dem CDAI.

Im Kontrast dazu liegt bei den zellgebundenen phänotypischen und funktionellen Untersuchungen kein Unterschied zwischen MC-Patienten und Kontrollpersonen vor. Bei der Häufigkeit der Expression der Aktivierungsmarker CD71, CD49a und CD103 sowie der CD4⁺/CD8⁺ Ratio sind keine signifikanten Differenzen zu finden.

Auch die Verteilung der Aktivierungsmarker auf die T-Zell-Subpopulationen unterscheidet sich nicht beim Vergleich von MC-Patienten und Kontrollpersonen. Die einzige Ausnahme ist eine Verringerung der CD103+CD8+Population bei inaktiver Erkrankung, was auf die Reduktion einer vielleicht regulatorisch relevanten Zellpopulation hinweisen könnte.

Die Versuche zur zellulären Proliferation unter verschiedenen Stimulationsbedingungen zeigen ebenfalls keine deutlichen Veränderungen zwischen MC-Patienten und Kontrollpersonen. Bezüglich des Wachstums auf Stimulation mit Mitogenen (ConA und PHA) sowie mit rIL-2 und Tuberkulin sind keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden. Die Reaktion auf Tetanustoxoid ist bei inaktiver und aktiver Erkrankung reduziert, die Spontanproliferation nur bei aktivem MC.

Diskussion: Die Befunde der vorliegenden Arbeit zeigen, dass der Aktivierungszustand der PBL bei MC-Patienten nicht substanziell verändert ist und die mucosale Entzündung von den PBL nicht verlässlich widerspiegelt wird. Offenbar intervenieren zu viele andere Einflussfaktoren des chronischen Entzündungszustandes. Vor allem ist anzunehmen, dass die lymphozytäre Migrationsregulation der Auswanderung reifer intestinaler Lymphozyten ins PB entgegenwirkt.

Die sIL-2R Konzentration des Plasma hingegen ist bei aktivem MC signifikant erhöht. Sie korreliert mit der Krankheitsaktivität und auch mit den unspezifischen laborchemischen Entzündungsparametern. Der sIL-2R ist nicht zellulär gebunden, bleibt daher von der Migrationsregulation unbeeinflusst und kann aus der Mucosa oder aus sekundären lymphatischen Organen in die Zirkulation ausgeschwemmt werden. Als Quelle kommen aktivierte mucosale T-Zellen und/oder regulatorische T-Zellen in Frage. Die entfernteren Entstehungsorte können das nur mäßige aber stabile Ausmaß der Konzentrationserhöhung erklären.

Was die klinisch-praktische Verwendbarkeit anbetrifft weisen die Korrelationen mit den anderen Laborparametern darauf hin, dass der sIL2R-Plasmaspiegel sich nicht grundsätzlich von ihnen unterscheidet. Komplikationen wie EIM oder Fisteln beeinflussen ihn nicht, ebenso wenig das Befallsmuster oder die Einnahme antiinflammatorischer Therapie. Die Größenordnung des Anstieges ist bei der gegebenen Streubreite nicht hoch genug, um ihn sicher von Normalwerten abgrenzen zu können. Vorteile, wie beispielweise ein frühzeitigerer, spezifischerer oder deutlicherer Anstieg, sind aus den vorliegenden Daten nicht zu erkennen und müsste gesondert untersucht werden. Derzeit erscheint die Eignung zur alltäglichen klinische Aktivitätsbeurteilung fraglich.