

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Neue Therapieansätze in der Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa mit der autologen Immuntherapie -AHIT-®

von Dr. Horst Kief und Peter Dietz
Vortrag gehalten am 7. November 1997 anlässlich der Medizinischen Woche in Baden-Baden

Zusammenfassung:

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 15 Patienten mit Morbus Crohn sowie 20 Patienten mit Colitis ulcerosa / mucosa erfaßt. Bei fünf Patienten war das Datenmaterial unvollständig oder aus anderen Gründen nicht verwertbar.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach den Indices nach Truelove und Witts (3, 4, 5, 9), dem Aktivitätsindex nach Maier's (3, 6, 9) sowie Crohns disease activity Index nach Best (3, 8, 9). Diese etablierten Scores wurden in einem Summenscore zusammengefaßt und durch einen eigenen Schmerzscore ergänzt.

Wie bei früheren statistischen Erhebungen über die -AHIT-® tritt auch bei Morbus Crohn und Colitis ein Phänomen zu Tage, das in unserer Zeit der Kostenexplosion von besonderer Bedeutung sein dürfte: Die Langzeitremission, die auch nach Absetzen der Therapie anhält. Die in der vorliegenden Studie erfaßten Patienten waren durchschnittlich siebeneinhalb Jahre erkrankt. (Zeitdauer der Erstdiagnose bis zu Therapiebeginn).

Die Remissionsdauer nach Absetzen der Behandlung nach einer Behandlungsdauer von eineinviertel Jahren betrug annähernd dreieinviertel Jahre, limitiert durch den Zeitpunkt der Erhebung im November 1997. Die Ergebnisse waren hochsignifikant.

Chronic inflammatory Intestine Diseases

New therapy approach in the treatment of Morbus Crohn and Colitis Ulcerosa with the autologous immune therapy - AHIT-® .

Lecture fom 07. Novembre 1997 on the occasion of the Medical Congress in Badan Baden, Germany
by Dr. med Horst Kief and Peter Dietz
(Englsih translation)

In this retrospective study 15 patients suffering from Morbus Crohn as well as 20 patients suffering from Colitis Ulcerosa/Mucosa were recorded. The data of 5 patients was incomplete or not applicable for other reasons.

The statistical evaluation of the results was conducted according to the indices of Truelove and Witts (3,4,5,9), Maier's Activity Index, as well as Best's Crohns disease activity index (3,8,9). These established scores were summerized and completed by a separate pain score.

Similar to previous statistical surveys on the -AHIT-® therapy a phenomenon occurs, which might me of special interest in these days of constant cost increase:

The long term remission continues even after settling the therapy.

The average duration of disease prior the therapy was 7.5 years. Limited by the beginning date of the evaluation in November 1997, the remission continued approximtely 3.75 years after settling the treatment with the -AHIT-® after 1.25 years. The results were highly significant.

Die Colitis ulcerosa und der Morbus Crohn gehören zu den chronisch-rezidivierenden, schubweise verlaufenden, entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut, deren Inzidenz in den letzten Jahrzehnten ein ständiges, steiles Wachstum zeigte (1, 2, 10, 11, 12). Sie betreffen das größte immunologische Kompartiment des Körpers, das intestinale mucosaassoziierte Immunsystem (MALT) (1, 12).

Die nachfolgende Differentialdiagnostische Zusammenfassung spezifischer Merkmale erlaubt eine relative Differenzierung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (10, 61, 62).

Tab. 1

| Befunde | Colitis ulcerosa | Morbus Crohn |
|--------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| Klinik: | | |
| - Beteiligung des Rektums | immer | selten (ca. 20 %) |
| - blutige Stühle | häufig | selten |
| - Abdominalschmerzen | selten | häufig |
| - perianale Läsionen | selten | häufig |
| Endoskopie | | |
| - Aphten | nein | häufig |
| - längsgestellte Ulcera | nein | häufig |
| - kontinuierlicher Befall | regelmäßig | selten |
| - Befall des terminalen Ileums | nein | häufig (80%) |
| Radiologie | | |
| - Erkrankungsmuster | kontinuierlich (einschließlich Rektum) | diskontinuierlich (ausschließlich Rektum) |
| Komplikationen | | |
| - toxisches Megacolon | in 3 - 20 % | in 0 - 16 % |
| - Striktur, Stenose | selten | häufig |
| - Fistelbildung | selten | häufig |

Wie schwer trotz modernster Diagnostik die exakte Diagnose bei Morbus Crohn zu fällen ist, ist dem Hinweis von Riemann zu entnehmen, daß die endgültige Diagnose des Morbus Crohn erst nach einer mindestens sechsmonatigen Verlaufsbeobachtung zu stellen ist (2).

Das derzeit übliche medikamentöse Vorgehen bei Morbus Crohn ist der folgenden Tabelle zu entnehmen (63).

Tab. 2

Medikamentöse Basistherapie bei Morbus Crohn

| | |
|---------|-----------------------|
| 1. Wahl | Glucocorticoide |
| | Sulfasalazin |
| | 5 - Aminosalicylsäure |
| | |
| 2. Wahl | Metronidazol |
| | Azathioprin |
| | 6 - Mercaptopurin |

Basistherapie des Morbus Crohn in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität

| | | |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| leichter bis | Kolitis | ∏3 g/d Sulfasalazin* |
| mittel-schwerer Schub | Ileokolitis | ↗ ↘ |
| | Ileitis | ∏0,5 - 1 mg/ kg * d Prednisolon |
| schwerer Schub | zusätzlich enterale oder parenterale Ernährung, Substitution | |
| Intervalltherapie, ausschleichende Behandlungsphasen | | |

* bei Versagen evtl. Metronidazol, Immunsuppressiva

Es ist unbestritten, daß eine hochgradige Aktivierung von darmassoziierten Immunzellen einen wesentlichen Aspekt in der Pathophysiologie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa darstellen (1, 12, 19, 20, 64, 65). Die regulatorischen Vorgänge, die dabei die Interaktion zwischen einer Vielzahl von Mediatoren außerhalb der Zellen sowie von intrazellulären Mechanismen der molekularen Immunregulation betreffen, sind außerordentlich komplex. Ihre stückweise Entschlüsselung lassen einen Ausblick auf das Verständnis der wesentlichen Elemente chronischer Entzündungen in den kommenden Jahren erwarten (1, 10).

Immunologie und Immunpathogenese:

Zwar konnten in der Vergangenheit Regionen auf einigen Chromosomen identifiziert werden, die eine genetische Mitbeteiligung sehr wahrscheinlich machen (13, 14, 15, 16, 17, 18), doch ist die Pathogenese der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ein sehr komplexes Feld, bei dem noch eine ganze Reihe anderer epigenetischer Komponenten zur Manifestation beitragen (12).

Trotz intensiv vorangetriebener Forschung bleiben bis heute die grundlegenden ätiologischen Mechanismen weitgehend im Dunkeln, während unsere Vorstellungen über die Pathophysiologie, die den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zugrunde liegt, sehr viel genauer sind.

So spielt hierbei das GALT, das "gut associated lymphoid tissue" eine wesentliche Rolle: Es ist Teil des bereits erwähnten MALT (mucosa associated lymphoid tissue) und mithin eng verbunden mit der Bronchialschleimhaut, dem Urogenitaltrakt sowie den Milchdrüsen (12, 19, 20).

Es setzt sich aus den Folliculi lymphatici aggregati, also dem Peyer'schen Plaque, aus solitären Lymphfollikeln und diffus in der Lamina propria (der Mucosa) verteilten lymphatischen Zellen zusammen. Das kompartimentierte lymphatische Gewebe ist dabei als der afferente Schenkel der Immunantwort des GALT anzusehen (21), d.h. hier erfolgt der initiale Kontakt mit den Antigenen des Darmlumens. Die diffus in der Mucosa verteilten lymphatischen Zellen hingegen entsprechen vor allem dem Effektorschlenkel der gastrointestinalen Immunität, die eine Immunantwort an der mucosalen Oberfläche der Darmschleimhaut ausführt (21).

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen weisen sämtliche Immunzellpopulationen eine vermehrte immunologische Aktivierung auf. So finden sich im akuten Schub in der Lamina propria zahlreiche Granulozyten, die durch Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Proteasen sowie anderen entzündlich wirkenden Mediatoren offenbar direkt eine Gewebsschädigung hervorrufen können (1, 2, 3, 13, 17).

Im Regelfall stehen sich in der normalen Schleimhaut die proinflammatorischen Zyto-

kine $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1-}\beta$, IL-8 (und in Teilaspekten auch IL-6 als sekundärer Mediator, der die Synthese von Akutphasenproteinen (CRP) induziert) mit ihren auf die entzündliche Wirkung bezogenen Gegenspielern IL-4 , IL-10 und IL-13 , welche die immunologische Aktivierung herunterregeln, in einem Gleichgewicht gegenüber (1, 27, 31, 38, 42, 44). Dieses Gleichgewicht, das sowohl auf der Monozyten-Makrophagen-Ebene als auch auf der Ebene der T-Zellen (hier im Verhältnis (T-Helfer-1-/T-Helfer-2-Zellen) zu finden ist, ist für den Erhalt eines normalen, nicht entzündlichen Funktionszustandes der Schleimhäute von entscheidender Bedeutung.

Mononukleäre Phagozyten, Epithelzellen und Fibroblasten vermögen während einer entzündlichen Reaktion nicht nur die o.g. proentzündlichen Mediatoren $\text{IL-1-}\beta$ und $\text{TNF-}\alpha$ zu produzieren und die immunaktivierenden Zytokine IL-6 und IL-8 auszuschütten, sondern darüber hinaus auch potentiell antientzündlich wirksame Faktoren, wie bspw. Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1-ra) und lösliche Interleukin-Rezeptoren, bereitzustellen (25, 26). Diese sind in der Lage, mit proentzündlichen Entzündungsmediatoren zu interagieren und sie entweder in Lösung oder während der Bindung an den zugehörigen Rezeptor zu inhibieren.

Verschiebt sich das Verhältnis nun, so sind bspw. bei einem geringeren molekularem Koeffizient von IL-1ra/IL-1 entzündungsfördernde Phänomene zu beobachten (1). Auffällig ist auch, daß eine Resistenz gegen die durch IL-4 gesteuerte Abregulierung der Entzündung nicht nur mit dem Ausmaß derselben korreliert (28, 43), sondern dadurch auch die Chronifizierung entzündlichen Geschehens, gleich welcher Genese, erklärt werden könnte.

Bei der Induktion von Lymphozytenaktivierung nehmen die CD4^+ -T-Zellen (phänotypische Helfer/Inducer-Zellen) möglicherweise eine besondere Rolle ein (48, 49, 50, 51): Während in vitro normalerweise hauptsächlich CD8^+ -Zellen (Suppressor / zytotoxische T-Zellen) von den Epithelzellen aktiviert werden, findet bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen insbesondere eine erhebliche Immunaktivierung von CD4^+ -Zellen statt (hier hauptsächlich

CD4⁺Leu8⁻-Zellen), die wiederum die Aktivierung von B- und T-Zellen in der Lamina propria erheblich fördern können (56, 57). Die intestinalen B-Zellen zeigen eine gesteigerte Antikörperproduktion, wobei anstelle von mucosaprotektivem IgA der Isotyp der gebildeten Antikörper in Form von IgG sezerniert wird, der potentiell das Komplement aktivieren kann (58, 59, 60).

Funktionelle Untersuchungen an immun-kompetenten Zellen der intestinalen Lamina propria konnten diese morphologischen Beobachtungen bestätigen. Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sezernieren die intestinalen B-Zellen die 10- bis 20fache Menge an IgG, wobei IgG₁ und IgG₃ bei der Colitis weit überwiegen und im Gegensatz dazu beim Morbus Crohn die IgG₂-Fraktion stark erhöht ist (12, 47). Die Immunglobuline binden dann wahrscheinlich an Tropomyosin als Zielantigen und führen über Komplementaktivierung zu den lokalen gewebserstörenden Entzündungserscheinungen.

Es deutet insgesamt also einiges auf eine primäre Rolle dieser T-Zell-Subpopulation in der Pathogenese der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen hin (52, 53, 54, 55), was impliziert, daß durch das Fehlen von Suppressorzellen und einer mangelnden Hemmung bestimmter Lymphozyten-subpopulationen solche abnormen Immunreaktionen im Sinne einer Autoimmunerkrankung ausgelöst werden könnten.

Letztendlich kommt es bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch enzymatische Abspaltungen und die angesprochenen Folgereaktionen, korrespondierend zur Schwere der akuten Entzündung (24, 32, 33, 34), zur Freisetzung von Aktivierungsmarkern, die sich auch im peripheren Blut nachweisen lassen (27, 29, 30, 31, 38, 42, 44). An erster Stelle ist hier der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) zu nennen, der von den LpMNC (den intestinalen mononukleären Zellen der Lamina propria) gebildet wird. Er läßt sich jedoch auch bei anderen intestinalen Entzündungsreaktionen unterschiedlicher Genese nachweisen, so daß die Aktivierung von T-Zellen nur eine gemeinsame Endstrecke zu sein scheint (41).

An dieser Stelle sei noch kurz auf die Rolle der mechanischen Integrität der Mucosa bzw. die Bedeutung des Epithels eingegangen: Auch wenn eine primäre Permeabilitätssteigerung eher unwahrscheinlich erscheint (22, 23, 39, 46), so verhindert eine geschlossene Zellschicht als sogenannte mucopropulsive Funktionseinheit zusammen mit anderen Faktoren doch die unregelmäßige Invasion einer Vielzahl von bakteriellen oder viralen, diätetischen oder anderen luminalen Antigenen (36, 45). Wahrscheinlich sekundär, bedingt durch Entzündungsmediatoren (O₂-Radikale, TNF- α , IL-1 β und andere), kommt es unmittelbar vor und während eines Schubes bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu einem Defekt in der Epithelbarriere, was eine erhöhte intestinale Permeabilität für Makromoleküle zur Folge hat (22, 23, 39, 46).

Doch nicht nur der mechanischen Barriere kommt eine wichtige Rolle zu, denn das intestinale Epithel nimmt wahrscheinlich auch durch Präsentation von Antigenen Einfluß auf das entzündliche Geschehen. Normale Epithelien zeigen in der Regel vor allem MHC-Klasse-1-Moleküle auf ihren Oberflächen und induzieren dadurch suppressiv wirkende zytotoxische T-Zellen, während bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zusätzlich auch MHC-Klasse-2-Moleküle exprimiert werden, durch deren Antigenpräsentation eine Induktion von CD4-T-Helferzellen initiiert wird (1, 66, 67). Angesichts des Charakters von Autoimmunerkrankungen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verwundert es, daß sich noch keine Immuntherapie - in engerem Sinn des Wortes - bei diesen Indikationen etablieren konnte.

Obige Ausführungen über immunologische Hintergründe der Erkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa lassen einige Vorgänge und Merkmale erkennen, die den Einsatz der -AHIT-[®] bei diesen Indikationen rechtfertigen.

1. So kommt es im Rahmen dieser Erkrankung zu einer Erhöhung der Interleukin 2 - Rezeptoren (1, 35, 37, 40, 41). Durch den -AHIT-[®] - Fertigungsprozess kommt es sowohl in den Präparaten als auch im Blut der damit behandelten Patienten zu einem signifikanten Absinken der IL 2 - Rezeptoren. Man kann daher von einem immunregulativen therapeutischen Ansatz durch die -AHIT-[®] sprechen (68).

2. In vitro werden durch Epithelzellen in erster CD 8 - Zellen (Suppressor-, cytotoxische Zellen) aktiviert. Im Gegensatz dazu müssen wir bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung eine Immunaktivierung von CD 4 + Zellen annehmen (1). Seit den Erfolgen bei der Neurodermitis wissen wir, daß die -AHIT-® in der Lage ist, selektiv CD 8 + Zellen zu aktivieren (69). Somit darf angenommen werden, daß der Effekt der -AHIT-® bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn auf einem ähnlich gelagerten Prozeß mit immunregulativem Therapieansatz beruht. Der Heilungsprozeß, wie er durch die -AHIT-® bei dieser Erkrankungsgruppe eingeleitet wird, ist sicherlich komplexer. Dafür spricht die Neigung zu Erstverschlimmerungen, der mit einer sehr niedrigen Initialdosierung der autologen Präparate und minutiös gesteuerter und kontrollierter Dosissteigerung begegnet wird (70, 71).

Im Laufe der Jahre hat sich ein Behandlungsschema herauskristallisiert, das nachfolgend wiedergegeben ist:

Das individuell gefertigte Präparat nach dem -AHIT-® Verfahren trägt den Fertigungscode 02/4.

Es wird subcutan (unter die Haut) gespritzt. Bei jeder Spritze kann ein Lokalanästheticum (z.B. Procain 1% oder Xyloneural) zu gleichen Teilen mit aufgezogen werden, damit die Injektion schmerzfrei ist.

Dosierungsplan: (kann individuell - je nach Klinik - variiert werden)

| | | |
|----------|------------|------------------|
| 1. Woche | Montag | 0,1 ml D6 |
| | Donnerstag | 0,1 ml D6 |
| 2. Woche | Montag | 0,2 ml D6 |
| | Donnerstag | 0,2 ml D6 |
| 3. Woche | Montag | 0,3 ml D6 |
| | Donnerstag | 0,3 ml D6 |
| 4. Woche | Montag | 0,4 ml D6 |
| | Donnerstag | 0,4 ml D6 |
| 5. Woche | Montag | 0,5 ml D6 |
| | Donnerstag | 0,5 ml D6 |
| 6. Woche | Montag | 0,6 ml D6 |
| | Donnerstag | 0,6 ml D6 |

Weitere Steigerung in gleicher Weise bis 2,0 ml. 2,0 ml ist die Höchstdosis.

Jede Verdünnungsstufe wird so lange gesteigert, bis

- a) das Fläschchen leer ist (meist bei 1,0 ml oder 1,2 ml)
- b) die 2,0 ml erreicht sind (dann wird solange 2,0 ml gespritzt, bis die Flasche leer ist)
- c) eine Verschlimmerung der Symptomatik auftritt-!

Wird das Präparat gut vertragen, geht man nach **D6** auf die Verdünnungsstufe **D5** über. Man beginnt wieder mit 0,1 ml und steigert die Menge wie oben bereits bei **D6** beschrieben. Nach **D5** verfährt man in gleicher Weise mit **D4, D3, D2, und D1**. Das unverdünnte Präparat **D0** wird für Nachverdünnungen beim Hersteller gelagert.

Tritt keine Verbesserung der Symptomatik auf, so kann auch drei- bis fünfmal pro Woche gespritzt werden, jedoch nur **bei guter Verträglichkeit**.

Durch die langsame Steigerung über verschiedene Verdünnungsstufen wird allmählich das ursprüngliche über Kultur körpereigener immunkompetenter Zellen gewonnene Serum erreicht. Zwei Kriterien gilt es dabei besonders zu beachten:

1. Vorsichtige, herantastende Dosissteigerung und
2. die Injektion autologen Serums an neuraltherapeutisch relevante Punkte.

Die Beachtung der Neuraltherapie bei diesem Therapieregime ist ein deutlicher nicht zu unterschätzender Vorteil, nicht selten verbunden mit einer schlagartigen Besserung bei der Wahl der richtigen Injektionspunkte. Auch Magenakupunkturpunkte bieten sich zur Wirkungssteigerung an, bspw. Magen 36 bis 40 oder Punkte des Konzeptionsgefäßes, Magen - Darm - Alarmpunkte oder Zustimmungspunkte auf dem Blasenmeridian. Bei der Neuraltherapie kommen besonders die sogenannten Vogler'schen Punkte im Oberbauch in Betracht. Die Aufbereitung der autologen Lysate zur oralen Gabe ist von nicht zu unterschätzender Bedeutung und bedarf des gleichen vorsichtigen Therapieregimes wie die parenterale Applikation gemäß obigem Schema.. Auch wenn die orale Gabe autologer eiweißhaltiger Präparate nicht unumstritten scheint, ist der Effekt nicht selten so

nachhaltig, daß der der es einmal probiert hat keinen Zweifel der nachhaltigen Wirkung am Ort des Geschehens hat.

Statistische Auswertung:

Tab. 3

| MORBUS CROHN/ COLITIS MUCOSA + ULCEROSA Deskriptive Statistik | | | | |
|------------------------------------------------------------------|--------------|------|---------------------------|------|
| | Morbus Crohn | | Colitis ulcerosa + mucosa | |
| | N | % | N | % |
| Summe | 15 | 100% | 20 | 100% |
| männlich | 9 | 60% | 9 | 45% |
| weiblich | 6 | 40% | 11 | 55% |

Tab. 4

| MORBUS CROHN/ COLITIS MUCOSA + ULCEROSA Deskriptive Statistik | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------|--------------|------|------------------|------|----------------|------|
| | Diagnose | | | | | |
| | Morbus Crohn | | Colitis ulcerosa | | Colitis mucosa | |
| | N | % | N | % | N | % |
| Summe | 15 | 100% | 20 | 100% | 20 | 100% |
| männlich | 9 | 60% | 9 | 45% | 9 | 45% |
| weiblich | 6 | 40% | 11 | 55% | 11 | 55% |

In die statistische Auswertung einbezogen wurden insgesamt 15 Patienten mit der Diagnose Morbus Crohn sowie 20 Patienten mit der Diagnose Colitis. Das entspricht bei Morbus Crohn einem Verhältnis männlich zu weiblich von 60 : 40 oder in absoluten Zahlen ausgedrückt: 9 von 15 bzw. 6 von 15. Bei der Colitis war dieses Verhältnis 45 : 55 Prozent, oder in absoluten Zahlen ausgedrückt: 9 von 20 bzw. 11 von 20. Von den Patienten mit der Diagnose Colitis litten 15 (=75%) an Colitis ulcerosa sowie weitere 5 (=25%) an der Diagnose Colitis mucosa.

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem abgebildeten Fragebogen (siehe Anlage), der drei renommierte, bereits etablierte Indizes zur Bewertung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zusammenfaßt:

1. Einteilung nach Truelove und Witts

2. Aktivitätsindex nach Maier

3. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach Best

Aktivitätsindex (Liste)

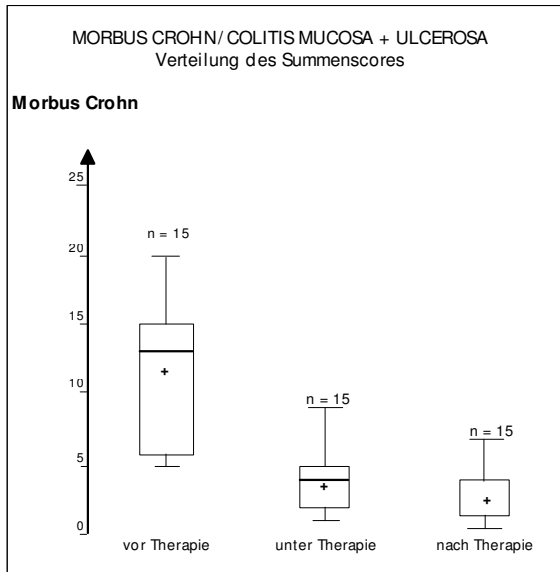
Bei Punktwerten bis 2 gilt hierbei die Diagnose einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung als sehr unwahrscheinlich, bei einem Score von 2 - 3 als fraglich, in der Größenordnung von 3 - 5 als wahrscheinlich und größer 5 kann sie als gesichert angesehen werden.

Tab. 5

| MORBUS CROHN/ COLITIS MUCOSA + Summenscore | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------|-------------|----|-------|------|------|------|------|-------|-------|
| Diagnose | Termin | N | Mean | STD | Med | aMin | Q1 | Q2 | Max |
| | | | | | | | | | |
| Morbus Crohn | unter Ther. | 15 | 3,87 | 2,42 | 4,00 | 1,00 | 2,00 | 5,00 | 9,00 |
| | nach Ther. | 15 | 2,40 | 2,32 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 4,00 | 7,00 |
| Colitis ulc. + mucosa | vor Ther. | 20 | 11,30 | 5,32 | 9,50 | 2,00 | 7,00 | 16,50 | 19,00 |
| | unter Ther. | 20 | 5,45 | 4,07 | 4,00 | 1,00 | 3,00 | 7,50 | 18,00 |
| | nach Ther. | 20 | 3,20 | 4,31 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 3,50 | 18,00 |

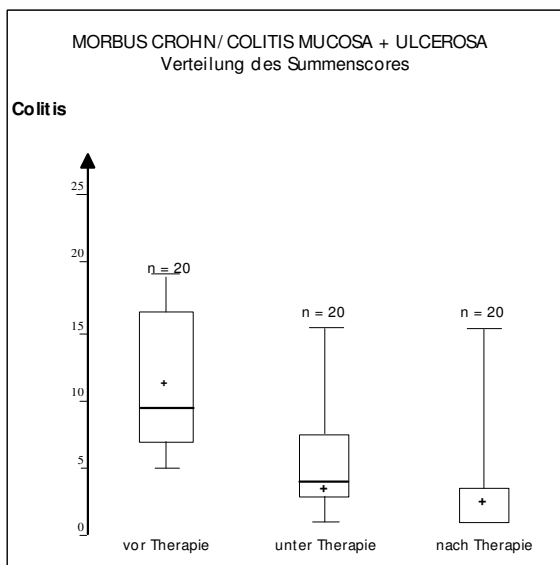
Die Patienten mit der Diagnose Morbus Crohn zeigten vor Therapie einen mittleren Summenscore von ca. 12 bei einer Standardabweichung von 5, der kleinste gemessene Wert war hierbei 5, der größte gemessene Wert 20. Unter der Therapie sanken diese Werte im Mittel auf 3,8 bei einer Standardabweichung von 2,4, wobei der kleinste gemessene Wert 1, der größte gemessene Wert 9 betrug. Nach der Therapie zeigten sich diese Verhältnisse mit einem Mittelwert von 2,4 bei einer Standardabweichung von 2,3 noch positiver. Der kleinste gemessene Wert betrug 0, der größte gemessene Wert 7.

Graphik 1



Ähnliche Verhältnisse findet man bei den Colitis-Patienten, die vor Therapie einen Mittelwert von 11,3 bei einer Standardabweichung von 5,3 aufwiesen. Der kleinste gemessene Wert betrug hierbei 2, der Maximalwert 19 Zähler. Unter der Therapie sanken diese Werte auf im Mittel 5,5 bei einer Standardabweichung von ca. 4, der kleinste gemessene Wert war 1, der höchste gemessene Wert allerdings immer noch 18. Auch nach Therapie findet sich eine weitgehende Besserung, der Mittelwert betrug 3,2 bei einer Standardabweichung von 4,3. Der kleinste gemessene Wert war hier ebenfalls 1 bei einem Maximalwert von 18 Zählern.

Graphik 2

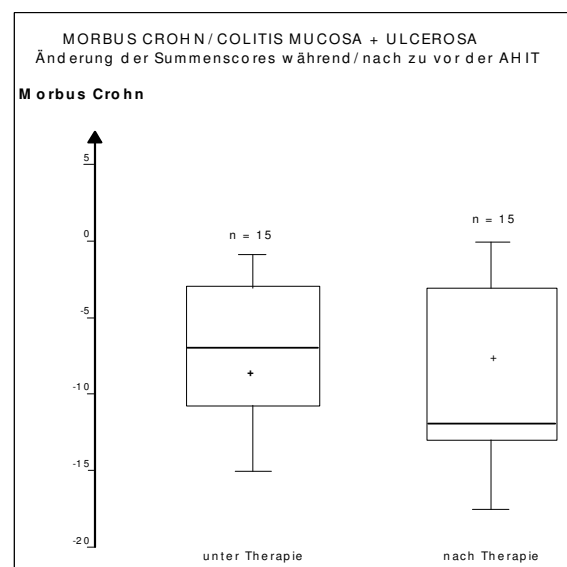


Tab. 6

| MORBUS CROHN/ COLITIS MUCOSA + ULCEROSA | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------|-------------|----|-------|------|--------|--------|--------|-------|-------|---------|
| Änderung des Scores | | | | | | | | | | |
| Diagnose | Termin | N | Mean | STD | Medi | M | Q | Q | Ma | P-value |
| Morbus Crohn | unter Ther. | 15 | -8,07 | 4,27 | -7,00 | -16,00 | -11,00 | -5,00 | -1,00 | 0,00006 |
| | nach Ther. | 15 | -9,53 | 4,55 | -12,00 | -14,00 | -13,00 | -5,00 | 0,00 | 0,00012 |
| Colitis ulc. + mucosa | unter Ther. | 20 | -5,85 | 5,15 | -5,50 | -16,00 | -9,00 | -3,00 | 6,00 | 0,00014 |
| | nach Ther. | 20 | -8,10 | 5,08 | -6,50 | -18,00 | -12,00 | -5,00 | 1,00 | 0,00001 |

Betrachtet man die Änderung des Scores, so findet man eine Abnahme des Aktivitätsindex vor der Therapie zu dem während der Therapie um ca. 8 Zähler und von einem vor der Therapie zu einem nach der Therapie um 9,5 Zähler. Dementsprechend reduziert sich der Score bei den Colitis-Patienten von „vor“ zu „während“ (der Therapie) um ca. 5,9 Punkte und von „vor der Therapie“ zu „nach der Therapie“ um 8,1 Zähler. Die höchste gemessene Verminderung unter der Therapie belief sich bei Patienten mit Morbus Crohn auf 16 Punkte im Vergleich zu nach der Therapie um 14 Punkte, bei Colitis-Patienten finden sich ähnliche Verhältnisse: unter der Therapie 16 und nach der Therapie 18 Punkte. Alle diese Werte erweisen sich mit P-Werten $\leq 0,05$ als statistisch hochsignifikant.

Graphik 3

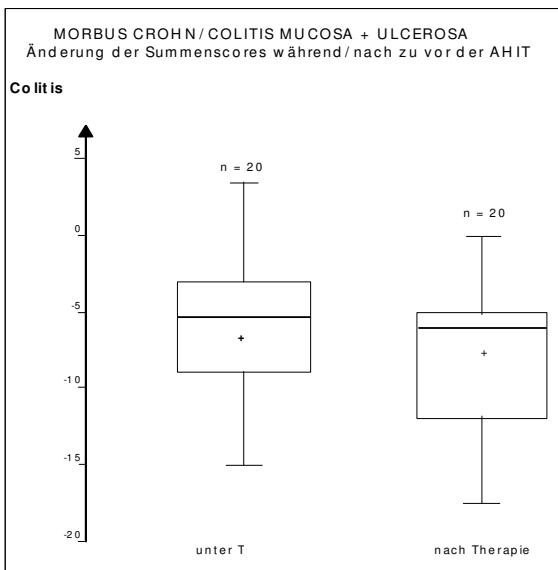


Tab. 7

| MORBUS CROHN/ COLITIS MUCOSA + | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|----|-------|------|--------|-------|-------|------|------|---------|
| Änderung des Scores [3-2] | | | | | | | | | | |
| Diagnose | Termin | N | Mean | SD | Median | Min | Q1 | Q2 | Max | P-value |
| Morbus Crohn | nach Therapie | 15 | -1,47 | 2,75 | -1,00 | -9,00 | -2,00 | 0,00 | 3,00 | 0,03516 |
| Colitis ulc. + mucosa | nach Therapie | 20 | -2,25 | 2,51 | -2,00 | -8,00 | -3,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00031 |

Betrachtet man die Änderungen, die sich unter der Therapie bis Abschluß ergeben, finden sich geringere Abnahmen der Punktzahlen, die sich jedoch sämtlich noch im statistisch signifikanten Bereich bewegen. Insgesamt kann man davon ausgehen, daß das Ansprechen der Therapie zu Beginn wesentlich stärker und positiver ist als in der letzten Phase der Therapie, die mehr zur Stabilisierung des Gesundheitszustandes beizutragen scheint.

Graphik 4



Tab. 8

| MORBUS CROHN/ COLITIS MUCOSA + | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------|-------|----------|-------|----|---------------------------|----|----------|----|-------|----|
| subjektiver | | | | | | | | | | | |
| | Diagnose | | | | | | | | | | |
| | Morbus Crohn | | | | | Colitis ulcerosa + mucosa | | | | | |
| | Termin | | Therapie | | | Termin | | Therapie | | | |
| | vor | | | | | | | | | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N |
| Summe | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 | 20 |
| gut | | | 4 | 26,7 | 10 | 66,7 | 1 | 5,0 | 7 | 35,0 | 15 |
| mässig | 2 | 13,3 | 11 | 73,3 | 5 | 33,3 | 5 | 25,0 | 10 | 50,0 | 3 |
| schlecht | 12 | 80,0 | | | | | 13 | 65,0 | 2 | 10,0 | 2 |
| sehr schlecht | 1 | 6,7 | | | | | 1 | 5,0 | | | |
| unerträglich | | | | | | | 1 | 5,0 | | | |

Betrachtet man die einzelnen Kriterien des Aktivitätsindex getrennt, so findet man, daß immerhin 80 % der Morbus Crohn-Patienten vor der Therapie ihren subjektiven Allgemeinzustand mit schlecht bewerteten, während diese Einschätzung unter der Therapie bereits 73 % mit mäßig, und nach der Therapie knapp 67 % als gut bezeichneten. Gleichartiges läßt sich auch für Colitis-Patienten sagen, die vor der Therapie zu 65 % ihren subjektiven Allgemeinzustand als schlecht, während der Therapie zu 50 % als mäßig und nach der Therapie zu 75 % als gut beurteilten.

Tab. 9

| MORBUS CROHN/ COLITIS MUCOSA + ULCEROSA | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------|--------------|-------|----------|-------|----|---------------------------|----|----------|----|-------|----|
| Deskriptive Statistik | | | | | | | | | | | |
| Stuhlfrequenz | | | | | | | | | | | |
| | Diagnose | | | | | | | | | | |
| | Morbus Crohn | | | | | Colitis ulcerosa + mucosa | | | | | |
| | Termin | | Therapie | | | Termin | | Therapie | | | |
| | vor | | | | | | | | | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N |
| Summe | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 | 20 |
| normal | | | 4 | 26,7 | 10 | 66,7 | 1 | 5,0 | 7 | 35,0 | 15 |
| 2-3 mal täglich | 2 | 13,3 | 11 | 73,3 | 5 | 33,3 | 5 | 25,0 | 10 | 50,0 | 3 |
| 3-6 mal täglich | 12 | 80,0 | | | | | 13 | 65,0 | 2 | 10,0 | 2 |
| 6-10 mal täglich | | | | | | | | | 1 | 5,0 | |
| > 10 mal täglich | 1 | 6,7 | | | | | | | | | |

Die Stuhlfrequenz geben von den Morbus Crohn-Patienten über 70 % zwischen 3 und 10 pro Tag vor Therapie an. Sie sinkt unter der Therapie bei etwa dem gleichen Prozentsatz auf Werte von 2 bis 6. Nach der Therapie haben 60 % einen normalen und insgesamt 80 % einen Stuhlgang, der 2 bis 3 Stuhlentleerungen pro Tag nicht überschreitet. Ähnliche Werte lassen sich auch bei Colitis aus Tabelle 7 ersehen.

Tab. 10

| MORBUS CROHN/ COLITIS MUCOSA + ULCEROSA | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------|--------------|-------|----------|-------|----|---------------------------|----|----------|----|-------|----|
| Deskriptive Statistik | | | | | | | | | | | |
| Stuhlkonsistenz | | | | | | | | | | | |
| | Diagnose | | | | | | | | | | |
| | Morbus Crohn | | | | | Colitis ulcerosa + mucosa | | | | | |
| | Termin | | Therapie | | | Termin | | Therapie | | | |
| | vor | | | | | | | | | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N |
| Summe | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 | 20 |
| gut geformt | 1 | 6,7 | 2 | 13,3 | 2 | 13,3 | 1 | 5,0 | 4 | 20,0 | 13 |
| weich | 8 | 53,3 | 8 | 53,3 | 3 | 20,0 | 9 | 45,0 | 12 | 60,0 | 6 |
| wäßig | 6 | 40,0 | 1 | 6,7 | 1 | 6,7 | 9 | 45,0 | 1 | 5,0 | 1 |

Gemäß der vorstehenden Tabelle ist eine kontinuierliche Verbesserung der Stuhlkonsistenz deutlich ersichtlich. Immerhin geben 60 % der Morbus Crohn-Patienten nach Therapie einen gut geformten Stuhlgang an, bei den Colitis-Patienten sogar 65 %.

Bemerkenswert ist, daß anamnestisch angegebene Gelenkbeschwerden sowohl bei Morbus Crohn- als auch bei Colitis-Patienten nach der Therapie als nicht mehr vorhanden angegeben werden. Ebenso nimmt die Neigung zur Fistelbildung bei Morbus Crohn-Patienten drastisch ab.

Der „Tastbefund einer Walze im Unterbauch“ und das Entzündungsausmaß bei endoskopischen Kontrollen bzw. histologischen Befunden waren in der erfaßten Population statistisch nicht zu erfassen, da sie entweder zu selten nachweisbar waren oder aber eine Nachkontrolle nicht möglich war. Die Gründe dafür waren sehr einfacher Natur: Ein Patient mit einem Leidensweg über sechs Jahre, der zum ersten Mal beschwerdefrei ist, ist in der Regel nicht zu bewegen, nochmals eine endoskopische Nachkontrolle zur Verifizierung der vollständigen Abheilung seines Leidens über sich ergehen zu lassen. Es sei jedoch vermerkt, daß da, wo dies möglich war, sowohl bei Colitis als auch bei Morbus Crohn nur noch narbige Strukturen eine abgelaufene Colitis oder einen Morbus Crohn zu erkennen waren. Die nachfolgend wiedergegebenen Röntgenkontrollen eines Morbus Crohn und einer Colitis ulcerosa bestätigen im Prinzip oben geschilderten Sachverhalt.

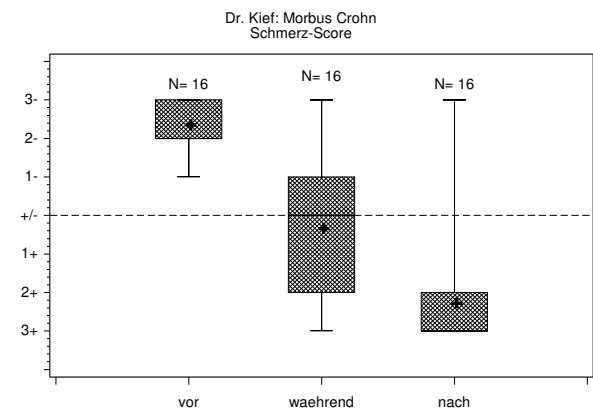
Tab. 11

| MORBUS CROHN/ COLITIS MUCOSA + ULCEROSA | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------|--------------|-------|--------|-------|--------|-------|---------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|
| Deskriptive Statistik | | | | | | | | | | | | |
| Sonstige Symptome | | | | | | | | | | | | |
| | Diagnose | | | | | | | | | | | |
| | Morbus Crohn | | | | | | Colitis ulcerosa + mucosa | | | | | |
| | Termin | | Termin | | Termin | | Termin | | Termin | | Termin | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Summe | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 |
| Gelenkbeschwerd | | | | | | | | | | | | |
| nein | 11 | 73,3 | 13 | 86,7 | 15 | 100,0 | 16 | 80,0 | 17 | 85,0 | 20 | 100,0 |
| ja | 4 | 26,7 | 2 | 13,3 | | | 4 | 20,0 | 3 | 15,0 | | |
| Augenerschein. | | | | | | | | | | | | |
| nein | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 19 | 95,0 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 |
| ja | | | | | | | 1 | 5,0 | | | | |
| Hauterscheinungen | | | | | | | | | | | | |
| nein | 14 | 93,3 | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 19 | 95,0 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 |
| ja | 1 | 6,7 | | | | | 1 | 5,0 | | | | |
| anale Läsionen | | | | | | | | | | | | |
| nein | 13 | 86,7 | 15 | 100,0 | 15 | 100,0 | 19 | 95,0 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 |
| ja | 2 | 13,3 | | | | | 1 | 5,0 | | | | |
| Fistelbildung | | | | | | | | | | | | |
| nein | 10 | 66,7 | 12 | 80,0 | 13 | 86,7 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 | 20 | 100,0 |
| ja | 5 | 33,3 | 3 | 20,0 | 2 | 13,3 | | | | | | |

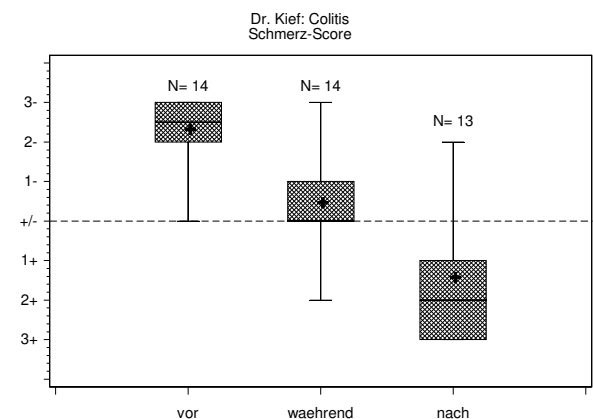
Seltsamerweise werden weder in den Scores nach Truelove und Witts, noch im Aktivitätsindex nach Maier oder im CDAI so wichtige Aspekte wie die Neigung zu Schmerzen und Tenesmen miteinfaßt. Gerade aber krampfartige Schmerzen dürften den größten Raum einnehmen bei der Beurteilung der Lebensqualität. Daher wurden sie in einem eigenen Score erfaßt, der von uns wie folgt aufgeteilt wurde:

- Vollständig schmerzfrei 3+
- Sporadisch leichte Schmerzen 2+
- Saisonal leichte Schmerzen u. Krämpfe 1+
- Phasen von Schmerzen und Krämpfen wechseln mit Phasen weitestgehender Schmerzfreiheit +/-
- Phasen mit Schmerzen und Krämpfen überwiegen deutlich 1-
- Es besteht im wesentlichen Dauerschmerz mit kurzen Phasen von Schmerzfreiheit 2-
- Dauerschmerz, der sich zeitweise zu starken Krämpfen steigert 3-

Die Ergebnisse unserer Erhebung sind in den nachfolgenden Graphiken wiedergegeben. Wie aus dem zweiten Diagramm ersichtlich, ist die Verbesserung des Schmerzscore während und nach der Therapie als signifikant anzusehen. Graphik 5



Graphik 6

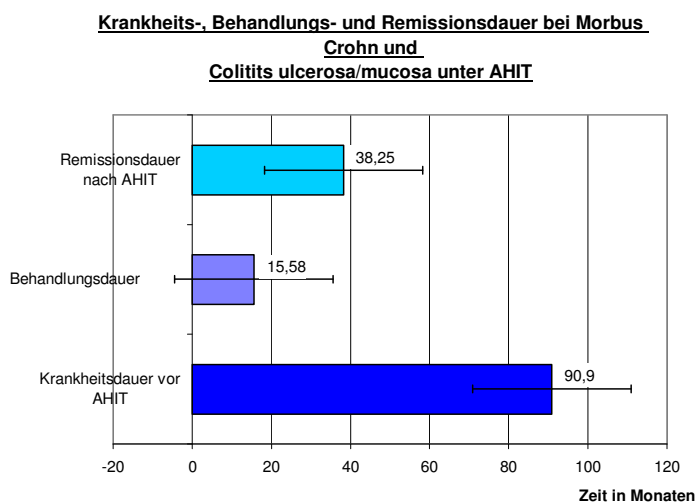


Wie bei anderen Indikationen im Rahmen der autologen Immuntherapie kommt es auch bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu einem Phänomen, das schlecht in den Erfahrungsschatz bisheriger konventioneller Therapieansätze bei diesen Erkrankungen einzuordnen ist:

Nach Therapieende kommt es zu einer Langzeitremission, das heißt die Patienten bleiben auch nach Absetzen der Therapie in der Regel beschwerdefrei oder zumindest in der Symptomatik erheblich gebessert. Bei der hier ermittelten Remissionsdauer von durchschnittlich etwa 3 ¼ Jahren muß darüber hinaus noch berücksichtigt werden, daß die Dauer der Remissionsphase bedingt ist durch den Zeitpunkt der retrospektiven Erhebung.

Ein weiteres Phänomen verdient Beachtung. Die Standardbehandlungszeit unter -AHIT[®] beträgt im Allgemeinen 12 Monate. Bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde jedoch eine Standardbehandlungszeit von annähernd einem Jahr und vier Monaten ermittelt. Der therapeutische Aufwand mit -AHIT[®] ist also in der Regel höher als etwa bei der Neurodermitis. Bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer vor -AHIT[®] von etwa 7 ½ Jahren dürfte es sich allerdings gelohnt haben.

Graphik 7



Anschrift d. Verfasser:

Dr. med. Horst Kief
 Arzt f. Allgemeinmedizin
 Londoner Ring 107
 67069 Ludwigshafen

Peter Dietz
 Arzt
 Wielandtstr. 1
 69120 Heidelberg

Literaturverzeichnis

- (1) Schreiber S, Stange EF (1997) Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Neue Erkenntnisse zur Immunpathogenese, Dt. Ärzteblatt 94, A 1263-1267
- (2) Riemann JF: Der chronisch entzündliche Darm, Fortschr. Med. 106, 191/35-194/38
- (3) Fischbach W: Aktuelle Diagnostik von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Fortschr. Med. 111
- (4) Goebell H, Eigler FW (1992) Langzeittherapie und Zeitpunkt der chirurgischen Intervention bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Chirurg 63, S. 8-12
- (5) Truelove SC, Witts LJ (1959) Cortisone and corticotropine in ulcerative colitis, Brit. med. J. I, S. 387
- (6) Maier K, Gausberger U v., Kraus B (1988) Colitis ulcerosa, Schweiz. med. Wschr. 118, S. 763-766
- (7) Kunert M (1987) Aktuelle Aspekte zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Sandorama IV, S. 5-10
- (8) Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F jr. (1976) Development of a Crohn's Disease activity index, National cooperative Crohn's disease Study, Gastroenterology 70, S. 439-444
- (9) Gerber P, Wicki O (1995) Stadien und Einteilungen in der Medizin, Stuttgart, New York, S. 52-68
- (10) Kunert M, Kunert K (1987) Aktuelle Aspekte zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Sandorama III, S. 35-40
- (11) Schmidt G, Börsch G, Wegener M (1985) Wie oft werden aus chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Karzinome? Med. Klin. 80, S. 140
- (12) Koldehoff M (1994) Aspekte zur Ätiopathogenese des Morbus Crohn, Biolog. Med. 6, S. 311-321
- (13) Kobayashi K, Brown WR, Brennan PJ, Blaser, MJ (1988) Serum antibodies to mycobacterial antigens in active Crohn's disease, Gastroenterology 94, S. 1404-1411
- (14) Kirsner JB (1973) Genetic aspects of inflammatory bowel disease, Clin. Gastroenterol. 2, S. 557-575
- (15) Purmann J, Zeidler H, Bertrams J, Juli E, Cleveland S, Berges W, Gemsa R, Specker C, Reis HE (1988) HLA Antigen in ankylosing spondylitis associated with Crohn's disease, Increased frequency of the HLA phenotype B27, B44, J. Rheumatology 15, S. 1658-1661
- (16) Purmann J, Bertrams J, Cleveland S, Gemsa R, Berges W, Strohmeyer G (1988) Association of Crohn's disease with the HLA-phenotype B44, CW5, Z. Gastroenterol. 26, S. 658-662
- (17) Yagita A, Kobayashi K, Sekiguchi S, Konoeda Y, Hirahara T, Ito H, Tatekawa I (1988) Serological and southern hybridization analysis of HLA in Crohn's disease and ulcerative Colitis, Dig. Dis. Sci.
- (18) Sedlmayer A, Hajek A, Kiss A, Gangl A, Lochs H (1988) Is Crohn's disease associated with HLA DQw2 antigen? Dig. Dis. Sci.
- (19) Dancygier H (1989) Bakterien und intestinales Immunsystem, Internist 30, S. 370-381
- (20) Doe WF (1989) The intestinal immune system, Gut 30, S. 1679-1685
- (21) Auer IO (1990) Der Dünndarm als Immunorgan, Fortschr. Med. 15, S. 292-296
- (22) Bjarnason I, McPherson A, Hollander D (1995) Intestinal permeability, an overview, Gastroenterology 108, S. 1566-1581
- (23) Bjarnason I (1994) Intestinal permeability, Gut 35, S. 18-22
- (24) Crabtree JE, Juby LD, Heatly RV, Lobo AJ, Bullimore DW, Axon ATR (1990) Soluble Interleukin-2-Receptor in Crohn's Disease, Relations of Serum Concentrations to Disease Activity, Gut 31, S. 1033-1036
- (25) de Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo M-G, Spits H, de Vries JE (1992) Interleukin 10, Curr. Opin. Immunol. 4, S. 314-322
- (26) Dinarello CA (1991) Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism, Blood 77, S. 1627-1652
- (27) Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Gossuin AV, Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives, Orhoim M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G (1996) Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on Chromosom 16, Nature 379, S. 821-823
- (28) Kopp E, Ghosh S (1994) Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin, Science 265, S. 956-959
- (29) Lewin J, Dhillon AP, Sim R, Mazure G, Ponder RE, Wakefield AJ (1995) Persistent measles virus infection of the intestine, confirmation by immunogold electron microscopy, Gut 36, S. 564-569
- (30) MacDonald TT, Hutchings P, Choy MY, Murch S, Cooke A (1990) Tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine, Clin. Exp. Immunol. 81, S. 301-305
- (31) MacDonald TT, Chalacombe SJ, Bland PW, Stokes CR, Heatley RC, Movat AM, eds. (1990) Advances in Mucosal Immunology, Boston, Kluwer, S. 683-690
- (32) Mahida YR, Gallagher A, Kurlak L, Hawkey CJ (1990) Plasma and tissue interleukin-2 receptor levels in inflammatory bowel disease, Clin. Exp. Immunol. 82, S. 75-80
- (33) Malizia G, Calabrese A, Cottone M, Raimondo M, Trejdosiewicz LK, Smart CJ, Oliva L, Pagliaro L (1991) Expression of leukocyte adhesion molecules by mucosal mononuclear phagocytes in inflammatory bowel disease, Gastroenterology 100, S. 150-159
- (34) Mosmann TR (1991) Regulation of immune responses by T cells with different cytokine secretion profiles, Role of a new cytokine, cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10), Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 94, S. 110-115
- (35) Nikolaus S, Schindler U, Gionchetti P, Lochs H, Schreiber S (1996) Enhanced Secretion of Pro-Inflammatory Cytokines by IBD Polymorphonuclear Neutrophils and Regulation by Interleukin-10, Gastroenterology submitted
- (36) Panja A, Blumberg RS, Balk SP, Mayer L (1993) CD1d is involved in T cell-intestinal epithelial cell interactions, J. Exp. Med. 178, S. 1115-1119
- (37) Powrie F, Leach MW, Mauze S, Menon S, Caddle LB (1994) Inhibition of TH1 responses prevents inflammatory disease in SCID mice reconstituted with CD45RB(high)CD4 T cells, Immunity 1, S. 553-562
- (38) Raedler A, Fraenkel S, Klose G, Seyfarth K, Thiele HG (1985) Involvement of the immune system in the pathogenesis of crohn's disease, Expression of the T9 antigen on peripheral immunocytes correlates with the severity of the disease, Gastroenterology 88, S. 978-983
- (39) Robijn RJ, Bloemendal H, Jainandunsing S, Wiegman LJ, Van Berge-Henegouwen GP, Logtenberg T, Koningsberger JC (1993) Phenotypic and molecular characterization of human monoclonal TCR gamma / delta T cell lines from jejunum and colon of healthy individuals, Scand. J. Immunol. 38, S. 247-253

- (40) Schreiber S, Heinig T, Panzer U, Reinking R, Bouchard A, Stahl PD, Raedler A (1995) Impaired response of activated mononuclear phagocytes to interleukin 4 in inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* 108, S. 21-33
- (41) Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, Raedler A (1995) Immunoregulatory Role of Interleukin 10 in Patients with Inflammatory Bowel Disease, *Gastroenterology* 108, S. 1434-1444
- (42) Schreiber S, Koop I, Bauditz J, Nikolaus S, Lochs H, Raedler A (1995) Increased secretion of pro-inflammatory cytokines by LPMNC is a predictor for relapse of IBD, *Gastroenterology* 108, A 913
- (43) Schreiber S, Raedler A, Conn AF, Rombeau JL, MacDermott RP (1992) Increased Release of Soluble Interleukin-2 Receptor by Colonic Lamina Propria Mononuclear Cells in Inflammatory Bowel Disease, *Gut* 32, S. 236-239
- (44) Stevens C, Walz G, Singaram C, Lipman ML, Zanker B, Muggia A, Antonioli D, Peppercorn MA, Strom TB (1992) Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin 6 expression in inflammatory bowel disease, *Dig. Dis. Sci.* 37, S. 818-826
- (45) Trier JS (1991) Structure and function of intestinal M cells, *Gastroenterol Clin. North Am.* 20, S. 531-547
- (46) Wyatt J, Vogelsang H, Hubl W, Waldhoer T, Lochs H (1993) Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease, *Lancet* 341, S. 1437-1439
- (47) MacDermott RP, Nash GS, Auer IO, Shlien R, Lewis BS, Madassory J, Nahm MH (1989) Alterations in serum immunoglobulin G subclasses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, *Gastroenterology* 96, S. 764-769
- (48) Auer IO, Ziemer E, Sommer H, Malchow H, Ehms H (1977) Der zelluläre Immunstatus bei Patienten mit Morbus-Crohn, *Verhandl. dtsh. Gesell. Inn. Med.* 83, S. 841-844
- (49) Selby WS, Jewell DP (1983) T lymphocyte subsets in inflammatory bowel disease, peripheral blood, *Gut* 24, S. 99-105
- (50) Strickland RG, Husby G, Black WC, Williams RC (1975) Peripheral blood and intestinal lymphocytes subpopulations in Crohn's disease, *Gut* 16, S. 847-853
- (51) Goronzy J, Weyand CM, Waase I (1985) T cell subpopulation in inflammatory bowel disease, evidence for a defective induction of t8+ suppressor/cytotoxic T lymphocytes, *Clin. Exp. Immunol.* 81, S. 593-600
- (52) Holdstock G, Chastenay BF, Krawitt EL (1982) Functional suppressor T cell in Crohn's disease and effects of sulphasalazine, *Clin. Exp. Immunol.* 48, S. 619-624
- (53) Janossy B, Tidman H, Selby WS, Thomas JA, Granger S (1980) Human T lymphocytes of inducer and suppressor type occupy different microenvironment, *Nature* 288, S. 81-84
- (54) Purrmann J, Hengels KJ, Cleveland S, Gemsa R, Koldehoff M, Strohmeyer G (1990) Subpopulationen von T-Lymphozyten im peripheren Blut bei Patienten mit M.Crohn, *Z. Gastroenterol.* 28, S. 242-246
- (55) Roitt IM, Brostoff J, Male DK (1987) *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*, Stuttgart, New York, S. 261-271
- (56) Fiocchi C, Battisto .R, Farmer RG (1979) Gut mucosal lymphocytes in inflammatory bowel disease, isolation and preliminary functional characterization, *Dig. Dis. Sci.* 24, S. 705-717
- (57) Eade OE, Andre-Ukena SS, Moulton C, MacPherson B, Beeken WL (1980) Lymphocyte subpopulations of intestinal mucosa in inflammatory bowel disease, *Gut* 21, S. 675-682
- (58) Witmer MD, Steinmann RM (1984) The anatomy of peripheral lymphoid organs with emphasis on accessory cells, light-microscopic immunohistochemical studies of mouse spleen, lymph node and Peyer's patches, *Am. J. Anat.* 170, S. 465
- (59) Murata Y, Takahashi O, Kuroe K, Yoshida Y (1988) Low immunoglobulin secretion in T-cell phenotypes of mononuclear cells from human Peyer's patches, *Gastroenterology* 94, S. 317
- (60) Auer IO (1990) Magen-Darm-Erkrankungen mit Autoimmunmarker, *Internist* 31, S. 40-49
- (61) Malchow H, Daiss W (1984) Diagnostik des Morbus Crohn, *Dtsch. med. Wschr.* 109, S. 1770
- (62) Remmele W (1984) *Pathologie*, Berlin, Heidelberg, New York, S. 399-430
- (63) Riemann JF (1989) Therapie des Morbus Crohn, *Dtsch. med. Wschr.* 114, S. 1620-1622
- (64) Fubara ES, Freter R (1973) Protection against enteric bacterial infection by secretory IgA antibodies, *J. Immunology* 111, S. 395-403
- (65) Whorell PJ, Holdstock G, Whorwell GM, Wright R (1979) Bottle feeding, early gastroenteritis, and inflammatory bowel disease, *Brit. Med. J.* 1, S. 382
- (66) Pallone F, Fais S, Squarcia O, Biancone L, Pozzilli P, Boivirant M (1987) Activation of peripheral blood and intestinal lymphocytes in Crohn's disease, In vivo state of activation and in vitro response to stimulation as defined by the expression of early activation antigens, *Gut* 28, S. 745-753
- (67) Panja A, Barone A, Mayer L (1994) Stimulation of lamina propria lymphocytes by intestinal epithelial cells, evidence for recognition of nonclassical restriction elements, *J. Exp. Med.* 179, S. 943-950
- (68) Kief H (1993) *Das Verhalten der Zytokine unter AHIT*, Monographie (Literatur beim Verfasser)
- (69) Kief H (1989) Die Behandlung der Neurodermitis mit autohologer Immuntherapie (AHIT), *Erfahrungsheilkunde* 1, S. 9-18
- (70) Kief H (1993) Die Behandlung der Neurodermitis mit AHIT, *Erfahrungsheilkunde* 42, S. 165-189
- (71) Kief H (1991) Die Behandlung der Neurodermitis bei Kleinkindern mit autohologer Immuntherapie (AHIT), *Naturheilpraxis* 3, S. 240-248
- (72) Fischbach W (1993) Aktuelle Diagnostik von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, *Fortschr. Med.* 6, S. 81-86

