

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik I für Innere Medizin
Komm. Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. V. Diehl

Verteilung und prognostische Relevanz von
Zelladhäsionsmolekülen und Zytokinen
im Serum von Morbus Hodgkin Patienten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Marcus Michael Kessler
aus Köln

Promoviert am 29. Oktober 2003

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. Lehmkühl

1. Berichtersteller: Privatdozent Dr. med. H. Bohlen
2. Berichtersteller: Universitätsprofessor Dr. med. A. Engert

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistung von folgenden Personen erhalten:

Herrn Priv.-Doz. Dr. Heribert Bohlen und Herrn Dr. Michael Sextro.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Köln, den 22. Juni 2003

Die in dieser Arbeit angegebenen Experimente sind, nach entsprechender Anleitung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Heribert Bohlen, von mir selbst ausgeführt worden.

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet. Sämtliche statistische Berechnungen sind, nach entsprechender Anleitung durch Herrn Dr. Michael Sextro, von mir selbst ausgeführt worden.

Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Bohlen möchte ich mich insbesondere bedanken, vor allem für die Überlassung des Themas, die stete Betreuung und Anleitung, seine Ratschläge sowie für die Durchsicht des Manuskriptes.

Mein Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Immunologischen Labors der Medizinischen Klinik I für die Einarbeitung in der Durchführung von Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assays und der guten Arbeitsatmosphäre. Insbesondere möchte ich Herrn Dr. Oliver Manske für seine stete Hilfsbereitschaft und Rat danken.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Sekretariats der Deutschen Morbus Hodgkin Studienzentrale danke ich für die Bereitstellung der Studienunterlagen.

Ich danke den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in der Hämapherese im Bettenhaus auf der Ebene 4 für die Bereitstellung von zahlreichen Blutproben.

Herrn Dr. M. Sextro danke ich für die Beratung in Fragen der statistischen Auswertung.

Weiterhin danke ich Herrn Universitätsprofessor Dr. V. Diehl für die Förderung meiner Promotionsarbeit und für hilfreiche Diskussionen.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Verlobten **Αικατερινη Μαλιχωβα** für Ihre große Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

I thank my parents
for their endless support and encouragement

-

Docendo discimus

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. EINLEITUNG UND ZIEL DER EXPERIMENTELLEN ARBEIT	11
2. MATERIAL UND METHODEN	18
2.1. ASSAYS.....	18
2.1.1. <i>Quantikine human IL-6 soluble receptor ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA</i>	18
2.1.1.1. Mitgelieferte Reagenzien.....	18
2.1.1.2. Reagenzienvorbereitung.....	19
2.1.1.3. Assayablauf.....	19
2.1.2. <i>Cytoscreen human IL-10 ELISA, Biosource, California, USA</i>	20
2.1.2.1. Mitgelieferte Reagenzien.....	20
2.1.2.2. Reagenzienvorbereitung.....	21
2.1.2.3. Assayablauf.....	21
2.1.3. <i>Human soluble ICAM1 ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA</i>	22
2.1.3.1. Mitgelieferte Reagenzien.....	22
2.1.3.2. Reagenzienvorbereitung.....	22
2.1.3.3. Assayablauf.....	23
2.1.4. <i>Human soluble E-Selektin ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA</i>	23
2.1.4.1. Mitgelieferte Reagenzien.....	23
2.1.4.2. Reagenzienvorbereitung.....	24
2.1.4.3. Assayablauf.....	24
2.1.5. <i>Human soluble VCAM1 ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA</i>	25
2.1.5.1. Mitgelieferte Reagenzien.....	25
2.1.5.2. Reagenzienvorbereitung.....	26
2.1.5.3. Assayablauf.....	26
2.1.6. <i>GMP-140 EIA, Takara Shuzo Co., Shiga, Japan</i>	27
2.1.6.1. Mitgelieferte Reagenzien.....	27
2.1.6.2. Nicht mitgelieferte Reagenzien.....	27
2.1.6.3. Reagenzienvorbereitung.....	27
2.1.6.4. Mikrotiterplattenbeschichtung.....	28
2.1.6.5. Assayablauf.....	28
2.2. STATISTISCHE VERFAHREN.....	29
2.3. PATIENTEN UND KONTROLLPERSONEN.....	31
3. ERGEBNISSE	32
3.1. ICAM-1.....	32
3.1.1. <i>ICAM-1 Messergebnisse</i>	32
3.1.2. <i>ICAM-1 und klinische Parameter</i>	32
3.1.3. <i>ICAM-1 und Laborparameter</i>	37
3.1.4. <i>ICAM-1 und Überlebensparameter</i>	38
3.2. E-SELEKTIN.....	43
3.2.1. <i>E-Selektin Messergebnisse</i>	43

3.2.2.	<i>E-Selektin und klinische Parameter</i>	44
3.2.3.	<i>E-Selektin und Laborparameter</i>	47
3.2.4.	<i>E-Selektin und Überlebensparameter</i>	48
3.3.	VCAM-1.....	53
3.3.1.	<i>VCAM-1 Messergebnisse</i>	53
3.3.2.	<i>VCAM-1 und klinische Parameter</i>	54
3.3.3.	<i>VCAM-1 und Laborparameter</i>	57
3.3.4.	<i>VCAM-1 und Überlebensparameter</i>	57
3.4.	GMP-140.....	61
3.4.1.	<i>GMP-140 Messergebnisse</i>	61
3.4.2.	<i>GMP-140 und klinische Parameter</i>	62
3.4.3.	<i>GMP-140 und Laborparameter</i>	63
3.4.4.	<i>GMP-140 und Überlebensparameter</i>	64
3.5.	IL-6sR.....	68
3.5.1.	<i>IL-6sR Messergebnisse</i>	68
3.5.2.	<i>IL-6sR und klinische Parameter</i>	69
3.5.3.	<i>IL-6sR und Laborparameter</i>	70
3.5.4.	<i>IL-6sR und Überlebensparameter</i>	71
3.6.	IL-10.....	75
3.6.1.	<i>IL-10 Messergebnisse</i>	75
3.6.2.	<i>IL-10 und klinische Parameter</i>	75
3.6.3.	<i>IL-10 und Laborparameter</i>	76
3.6.4.	<i>IL-10 und Überlebensparameter</i>	78
3.7.	IL-12.....	82
3.7.1.	<i>IL-12 Messergebnisse</i>	82
3.7.2.	<i>IL-12 und klinische Parameter</i>	83
3.7.3.	<i>IL-12 und Laborparameter</i>	84
3.7.4.	<i>IL-12 und Überlebensparameter</i>	85
3.8.	IL-13.....	89
3.8.1.	<i>IL-13 Messergebnisse</i>	89
3.8.2.	<i>IL-13 und klinische Parameter, Laborparameter und Überlebensparameter</i>	90
3.9.	IFN-GAMMA.....	90
3.9.1.	<i>IFN-gamma Messergebnisse</i>	90
3.9.2.	<i>IFN-gamma und klinische Parameter, Laborparameter und Überlebensparameter</i>	92
3.10.	KORRELATION VON ZELLADHÄSIONSMOLEKÜLEN UND INTER-LEUKINEN IM SERUM DER HD PATIENTEN.....	92
3.10.1.	<i>ICAM-1</i>	92
3.10.2.	<i>E-Selektin</i>	93
3.10.3.	<i>VCAM-1</i>	93
3.10.4.	<i>GMP-140</i>	93
3.10.5.	<i>IL6sR</i>	94

3.10.6. <i>IL10</i>	94
3.10.6. <i>IL12</i>	94
3.10.7. <i>IL13</i>	94
3.10.8. <i>IFN-gamma</i>	94
4. DISKUSSION.....	97
4.1. HD PATIENTEN UND ICAM-1.....	97
4.2. HD PATIENTEN UND E-SELEKTIN	99
4.3. HD PATIENTEN UND VCAM-1	100
4.4. HD PATIENTEN UND GMP-140.....	101
4.5. HD PATIENTEN UND IL6SR.....	102
4.6. HD PATIENTEN UND IL-10	102
4.7. HD PATIENTEN UND IL12.....	104
4.8. HD PATIENTEN UND IL-13	105
4.9. HD PATIENTEN UND IFN-GAMMA.....	105
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	107
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	109
7. ERKLÄRUNG ZUR VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN.....	122
8. ANHANG	124
8.1. TABELLENVERZEICHNIS	124
8.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	126
9. LEBENS LAUF.....	127

Abkürzungsverzeichnis

CAM	Zell-Adhäsions-Molekül/-e
CAMs	Zell-Adhäsions-Moleküle
EBV	Epstein-Barr Virus
EIA	immunologischer Enzym Test
ELISA	Enzym gebundener immunologischer Absorb- tionstest
E-Selektin 1	endotheliales Leukozyten-Adhäsions-Molekül- 1
GCSF	Granulozyten Zell-Stimulations-Faktor
GM-CSF	Granulozyten und Makrophagen Zell- Stimulations-Faktor
GMP-140	P-Selektin, CD62, CD62P, LECAM-3, PADGEM
HD	Morbus Hodgkin
HRS-Zellen	Hodgkin Reed Sternberg Zellen
ICAM-1	Interzelluläres-Adhäsions-Molekül 1
IFN _{alpha}	alpha-Interferon
IFN-gamma	gamma-Interferon
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL-1	Interleukin 1
IL-2R	Interleukin 2 Rezeptor
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-6R	Interleukin 6 Rezeptor
IL-6sR	Interleukin 6 löslicher Rezeptor
IL-7	Interleukin 7
IL-8	Interleukin 8
IL-10	Interleukin 10
IL-12	Interleukin 12
IL-13	Interleukin 13
kb	Kilobasen

KI	Konfidenzintervall
kD	Kilodalton
LD	lymphozytenarm
LMP	latentes Membran Protein
LP	lymphozytenreich
MC	gemischtzellig
mRNS	mitochondriale Ribonukleinsäure
NK	natürliche Killerzellen
NS	nodulär-sklerosierend
PBMC	mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
sICAM-1	lösliches ICAM-1
TH1/TH2	T-Helferzellen des Typ 1 bzw. 2
TNF _{alpha}	Tumornekrosefaktor alpha
UC HD	uncharakterisierte Morbus Hodgkin Zellen
VCAM-1	Vaskuläres-Zell-Adhäsions-Molekül 1

1. Einleitung und Ziel der experimentellen Arbeit

Zytokine sind Polypeptide welche als Kommunikationsmoleküle dienen, verschiedenste Zellfunktionen beeinflussen und von normalen nicht pathologischen als auch von malignen Zellen hergestellt werden können.

Einige Forschergruppen haben über die Produktion und Sekretion von Zytokinen und Zytokinrezeptoren bei Morbus Hodgkin (HD) Zelllinien und Präparaten berichtet und manche berichten über eine autokrine und/oder parakrine Stimulation von Tumorzellen und immunkompetenten Zellen.

Zell-Adhäsions-Moleküle (CAMs) werden auf der Oberfläche von Blutgefäßzellen, zirkulierenden Leukozyten, Thrombozyten und verschiedenen anderen Zelltypen präsentiert. Sie vermitteln die Adhäsion und transendotheliale Migration von Lymphozyten, Monozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und es wurde vorgeschlagen, dass sie zu der entzündlichen Hintergrundreaktion bei HD Läsionen beitragen.

Verschiedene Veröffentlichungen haben über einen erhöhten Serumspiegel von Zytokinen oder CAMs bei HD Patienten berichtet, jedoch haben die meisten nur einen einzelnen Faktor untersucht und nur selten wurde die klinische Relevanz evaluiert.

Der IL-6sR hat ein Molekulargewicht von 80 kD (58); die an die Membran gebundene Form als auch ihre lösliche Form

vermag es IL-6 zu binden und ihr Signal mittels dem membranverbundenen GP130 weiterzuleiten (33). IL-6R kann auf verschiedenen Zellen gefunden werden wie etwa ruhenden und aktivierten T-Zellen, aktivierten B-Zellen als auch auf verschiedenen malignen Zellen (85). Die Produktion von IL-6R mRNA ist mit in situ Hybridisierung in Lymphknoten von HD Patienten nachgewiesen worden und wurde auch in einigen HRS-Zellen gefunden (40). IL-6R wurde auch mit Immunfärbungen von HRS-Zellen, Zellen in der Umgebung von HRS-Zellen und weiteren lymphoiden Zellen nachgewiesen.

IL-10, auch bekannt als „Cytokine synthesis inhibitory factor“ (Zytokin-Synthese-Hemm-Faktor), wird produziert von aktivierten T Zellen und TH-2 T-Zell Klonen, (EBV transformierten) B Zellen und aktivierten Monozyten, Makrophagen und Mastzellen und vermag TH1- und TH2- Typ Lymphozytenantworten bei Menschen zu inhibieren (36,52,64). Es ist ein Mastzellstimulationsfaktor als auch ein B-Zell Stimulator, welcher die Zytokinproduktion inhibiert und die ICAM-1 Produktion in Monozyten fördert (53,81). Multiple Defekte der T-Helfer Zellen Funktion sind bei HD berichtet worden (16), welches eine Assoziation von IL-10 mit HD vermuten läßt. Tatsächlich ist IL-10 in HRS Zellen Immunfärbung und in situ Hybridisation nachgewiesen worden (55). Der Morbus Hodgkin wird charakterisiert durch eine abnormale oder unbalancierte Sekretion bzw. Produktion von Zytokinen einschließlich IL-10, welches das Wachstum von neoplastischen Hodgkin's Reed-Sternberg Zellen und seinen reaktiven Umgebungszellen unterstützt (37,42,44,78a,84).

IL-12 ist ein 70 kD Protein, auch bekannt als „cytotoxic lymphocyte maturation factor“ („zytotoxischer Lymphozytenreifungsfaktor“) (43,60,77a), und wird produziert von stimulierten PBMC und EBV transformierten lymphoblastoiden B-Zell Linien (2). IL-12 ist ein synergistischer Wachstumsfaktor der Hämatopoese, induziert die Produktion von IFN gamma, erhöht die zytotoxische Aktivität von ruhenden NK und T Zellen und verstärkt die antigenabhängige Proliferation von aktivierten T und NK Zellen (5,12,13,26,39a). Bei HD wurde IL-12 durch Immunfärbungen bei TH1 Lymphozyten nachgewiesen, welche die HRS Zellen umgeben (62,63,74a). Interessanterweise ist herausgefunden worden, dass IL-12 die Aggregation von TH1 Zellen induziert, welche von Adhäsionsmolekülen vermittelt wird (28,49). Bei HRS Zellen kann jedoch mit Immunfärbung kein IL-12 nachgewiesen werden (74a). Die IL-12 Expression ist auch assoziiert mit dem Nachweis von EBV LMP (74a).

IL-13 ist ein 12,4 kD Protein und ist kodiert auf Chromosom 5q31, welches 50 kb entfernt vom IL-4 Gen liegt (50,51). IL-13 wird von aktivierten T Zellen produziert und IL-13 mRNA ist nur in aktivierten T Zellen vorzufinden, aber nicht in nicht-aktivierten T Zellen. IL-13 hat nicht nur eine 30 % Sequenzhomologie zu IL-4, es hat auch ähnliche Effekte auf Monozyten/Makrophagen, Keratinozyten, Endothelzellen, hämatopoetischen Vorläuferzellen und B Zellen (18,20, 34,38,50,51,80,86,87). Es vermag auch, je nach Zelltyp, die IL-6 Produktion hoch- oder

herunterzuregulieren, induziert die Produktion von IL-1 Rezeptorantagonist in humanen Myelomonozyten, inhibiert die Produktion von IL-1alpha, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 p35, IL-12 p40, Makrophagen Entzündungs-Protein-1alpha, GM-CSF, G-CSF, IFNalpha und TNFalpha von - mit LPS aktivierten - Monozyten (17,19,54,80). IL-13 induziert selektiv die VCAM-1 Oberflächenexpression von endothelialen Umbilikalvenen Zellen, ohne einen Einfluss auf E-Selektin und ICAM-1 auszuüben (75). IL-13 induziert auch die IgG4 und IgE Produktion, indem es als B-Zellen Stimulationsfaktor wirkt (11,18,65a,79). Interessanterweise scheinen sich IL-10 und IL-13 in ihrem Wirkungsspektrum zu antagonisieren (80). Bekannt ist die Limitierung der induzierten E-Selektin Expression durch IL-13 an endothelialen Zellen (21b).

„Inter-cellular-adhesion-molecule-1“ (ICAM-1; Interzelluläres-Adhäsions-Molekül-1) ist ein 80-110 kD Glykoprotein, welches auf Chromosom 19 kodiert ist und welcher der Ligand für das „lymphocyte function associated antigen-1“ (LFA-1; Lymphozyten-Funktions-Antigen-1) ist (10,21a,46a,48,70). Dieses Molekül der Ig-Superfamilie findet man auf Lymphozyten, Monozyten bzw. Makrophagen, Fibroblasten, Epithelzellen, Keratinozyten, Endothelzellen, Thymozyten, dendritischen Zellen der Tonsillen, Astrozyten, Mukosazellen und Peyerschen Plaques. Die in vivo Expression von ICAM-1 auf unstimulierten Zellen ist minimal. Jedoch unter dem Einfluss von Entzündungsmediatoren (IL-1, IFN-gamma, TNF) findet man einen massiven Anstieg von ICAM-1 auf der Zelloberfläche, welche für die Migration von

neutrophilen Granulozyten benötigt wird
(1a,3a,21a,24,59,69).

Verstärkte Immunreaktivität für ICAM-1 in HD Lymphknoten als auch ein erhöhter ICAM-1 Serumspiegel sind durch verschiedene Berichte bestätigt worden (30a,58). Es ist vorgeschlagen worden, dass ein erhöhter ICAM-1 Serumspiegel die tumorizide Aktivität von natürlichen Killerzellen und lymphokinaktivierten Killerzellen gegen HRS blockieren könnte (4).

VCAM-1, ein weiteres Mitglied der Immunoglobulin-Superfamilie, hat in seiner löslichen Form eine Molekularmasse von 85-90 kD. VCAM-1 stammt von Endothel, Epithel, dendritischen Zellen und Makrophagen ab (27), ist der Ligand für VLA-4 und an der Lymphozyten- und Monozytenadhäsion beteiligt (56,67,68). Des Weiteren wird die VCAM-1 Expression von IL-1, IL-4 und TNF hoch reguliert. Lösliches VCAM-1 ist in einer Subpopulation (welche nicht weiter definiert wurde) von HD Patienten als auch in HD Lymphknoten gefunden worden (57a,73).

E-Selektin, Mitglied der Selektinfamilie der Adhäsionsmoleküle (6), wird nur auf zytokinaktivierten (IL-1,TNF) Endothelzellen gefunden und ist involviert in der Monozyten-, Neutrophilen- und Eosinophilenadhäsion (7,8,45). Der Ligand für E-Selektin sind sialysierte Lewis-x ähnliche Strukturen und interagiert mit Granulozyten und Lymphozytenunterpopulationen (27). Es ist berichtet worden, dass rekombinantes, lösliches E-Selektin die

Leukozytenadhäsion inhibieren kann (47). E-Selektin ist in HD Lymphknoten nachgewiesen worden (73).

P-Selektin, ein weiteres Mitglied der Selektinfamilie, wird auf Megakaryozyten, Thrombozyten und Endothelium gefunden und seine Oberflächenexpression wird von Thrombin und Histamin induziert (27). Sein Ligand sind sialysierte Lewis-x ähnliche Strukturen. P-Selektin interagiert mit myeloiden Zellen und Lymphozytensubpopulationen. Eine anti-inflammatorische Rolle von P-Selektin existiert wegen der Inhibition der Neutrophilenadhäsion mittels CD 11b an Endothel durch lösliches P-Selektin (25,83).

In dieser Studie wurden CAMs und Zytokine im Serum von HD Patienten (bei Erstdiagnose, vor Therapie) und gesunden Individuen unter Verwendung von ELISA- und EIA-Tests quantifiziert und mit verschiedenen klinischen und serologischen Parametern verglichen. Ziel war es einen möglichen Zusammenhang der beschriebenen CAMs und Zytokine mit dem Stadium und Befallsmuster der HD Patienten, als auch der Botenstoffe untereinander, zu beschreiben und festzustellen ob ein Zusammenhang mit Überlebensparametern besteht.

Die untersuchten Patienten wurden nach den Studienprotokollen HD4 bis HD6 und HD7 bis HD9 der German Hodgkin's Lymphoma Study Group therapiert und das derzeit aktuelle Therapiekonzept der Studiengeneration HD10 bis HD12 ist ebenfalls publiziert (74b). Unverändert blieb die Einteilung der Patienten in drei prognostische Gruppen,

definiert durch eine Kombination des Erkrankungsstadiums und klinischen Risikofaktoren (Befall von mehr als 3 Lymphknotenregionen; erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit; extranodaler Befall; großer mediastinaler Tumor).

2. Material und Methoden

2.1. Assays

Messungen wurden mit kommerziell erhältlichen Sandwich Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assays (ELISA) oder Enzyme-Immuno-Assays (EIA) durchgeführt. Alle Assays wurden nach Gebrauchsanweisung des Herstellers ausgeführt. Standards, Proben und Kontrollen wurden jeweils in Duplikat eingesetzt und die Mittelwerte davon berechnet.

2.1.1. Quantikine human IL-6 soluble receptor ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA

2.1.1.1. Mitgelieferte Reagenzien

- Mikrotiterplatte: Polystyrene Mikrotiterplatte mit 96 Reagenzvertiefungen beschichtet mit murinen monoklonalen Antikörpern gegen den Interleukine-6 löslichen Rezeptor (IL-6sR).
- IL-6sR Konjugat: Polyklonaler Antikörper gegen IL-6sR, konjugiert an Meerrettichperoxidase mit Konservierungsstoffen.
- IL-6sR Standard: 10ng lyophilisiertes rekombinantes humanes IL-6sR in einer gepufferten Proteinbasis mit Konservierungsstoffen.
- Assayverdünner RD1A: Gepufferte Proteinbasis mit Konservierungsstoffen.
- Kalibratorverdünnerkonzentrat (5x) RD5C: Gepufferte Proteinbasis mit Konservierungsstoffen.
- Gepuffertes Waschlösungskonzentrat: 25fach konzentrierte Lösung mit gepufferten Surfactant mit Konservierungsstoffen.
- Farbreagenz A: Stabilisiertes Wasserstoffperoxid.
- Farbreagenz B: Stabilisiertes Chromogen (Tetramethylbenzidin).
- Stopplösung: 2N Schwefelsäure.

- Plattenabdeckung: 4 Klebestreifen.

2.1.1.2. Reagenzienvorbereitung

- Waschlösung: 20ml gepuffertes Waschlösungskonzentrat (25x) in Aqua ad injectabilia auf 500ml verdünnt.
- Kalibratorverdünner RD5C: 20ml Kalibratorverdünner-Konzentrat (5x) in Aqua ad injectabilia auf 100ml verdünnt.
- Farbsubstratlösung: Farbreagenz A und B werden unmittelbar vor Gebrauch zu gleichen Anteilen miteinander vermischt.
- L6sR Standard: IL-6sR Standard mit 5ml Kalibratorverdünner RD5C (1x) rekonstituieren. 20 Minuten stehen lassen. Vor Anfertigung der Verdünnungsserie leicht schütteln. Diese Standardlösung (2000pg/ml) benutzen, um eine Verdünnungsserie durch serielle Verdünnung mit dem Kalibratorverdünner RD5C herzustellen (1x).
- Probenherstellung: Alle Serumproben werden 1:40 mit Kalibratorverdünner RD5C (1x) verdünnt.

2.1.1.3. Assayablauf

Mikrotiterplatte aus dem versiegelten Paket entnehmen; in jede Mikrotiterplattenreagenzvertiefung jeweils 100µl Assayverdünner RD1A hinzugeben; jeweils 100µl Standard oder Serumprobe pro Reagenzvertiefung hinzugeben; Mikrotiterplatte mit Klebestreifen abdecken; 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubieren lassen; Inhalt der Platte abschütten; jede Reagenzvertiefung mit 400 µl Waschpuffer 3x spülen; die Platte gegen Papiertücher abtupfen; 200µl IL-6sR Konjugat hinzugeben; mit Klebestreifen abdecken und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur inkubieren lassen; Inhalt der Platte abschütten; jede Reagenzvertiefung mit 400 µl Waschpuffer 3x spülen; die Platte gegen Papiertücher abtupfen; Farbreagenz A und B unmittelbar vor Aliquotierung

als Farbsubstratlösung mischen, davon je Reagenzvertiefung 200µl hinzufügen; 20 Minuten bei Raumtemperatur und in kompletter Dunkelheit inkubieren; 50µl Stopplösung je Reagenzvertiefung hinzugeben; sofort die optische Dichte bei 450nm bestimmen; Erstellung der Standardkurve mittels linearer Anpassung der Standardgeraden an die Standardmesswerte.

2.1.2. Cytoscreen human IL-10 ELISA, Biosource, California, USA.

2.1.2.1. Mitgelieferte Reagenzien

- Humaner IL-10 Standard: Enthält 1200pg rekombinantes IL-10.
- Standardverdünnungspuffer: Enthält Natriumazid.
- Stopplösung
- Stabilisiertes Chromogen: Tetramethylbenzidin (TMB).
- IL-10 Biotin Konjugat: Mit Biotin markiertes anti-human IL-10 Antikörper, enthält Mausserum und Natriumazid.
- Streptavidinperoxidase: 100x konzentrierte Meerrettichperoxidase (HRP).
- Streptavidinperoxidaseverdünner: Enthält Natriumazid.
- Mikrotiterplatte: Mit anti-IL-10 Antikörpern beschichtet.
- Waschpufferkonzentrat (25x)
- Plattenabdeckung: Klebestreifen.

2.1.2.2. Reagenzienvorbereitung

- IL-10 Standard: Den humanen rekombinanten IL-10 Standard (1200pg) mit 0,240ml Standardverdünnungspuffer rekonstituieren, um einen 5000pg/ml IL-10 Standard zu erhalten. 20 Minuten stehen lassen und vor Erstellung der seriellen Verdünnungen leicht schütteln.
- Streptavidin-HRP: Verdünnung von 120µl der 100x konzentrierten Lösung mit 12 ml des Streptavidinperoxidaseverdünners.
- Waschpufferkonzentrat: Verdünnung des 25x konzentrierten Waschpuffers in Aqua ad injectabilia.

2.1.2.3. Assayablauf

Mikrotiterplatte aus dem versiegelten Paket entnehmen; 100µl Standardverdünnungspuffer in die 0pg/ml Mikrotiterplatten-reagenzvertiefung geben; dann jeweils 100 µl Standard oder Probe in die Reagenzvertiefungen geben; 50µl IL-10 Biotin Konjugat in jede Reagenzvertiefung geben; Mikrotiterplatte mit Klebestreifen abdecken; 2 Stunden in der Wärmekammer bei 37°C inkubieren lassen; den Inhalt der Platte abschütten; 4x mit 400µl Waschpuffer spülen; jeweils 20 Sekunden mit Waschpuffer stehen lassen und dann abschütten; die Platte gegen Papiertücher abtupfen; 100µl Streptavidin-HRP (1x) in jede Reagenzvertiefung geben; Mikrotiterplatte mit Klebestreifen abdecken; 45 Minuten in Wärmekammer bei 37°C inkubieren lassen; Inhalt der Platte abschütten; 4x mit 400µl Waschpuffer spülen; jeweils 20 Sekunden mit Waschpuffer stehen lassen und dann abschütten; die Platte gegen Papiertücher abtupfen; 100µl stabilisiertes Chromogen in jede Reagenzvertiefung geben; Mikrotiterplatte mit Klebestreifen abdecken; 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubieren; 100µl Stopplösung in jede Reagenzvertiefung geben und sofort die optische Dichte bei 450nm bestimmen; Erstellung der Standardkurve mittels linearer Anpassung der Standardgeraden an die

Standardmesswerte.

2.1.3. Human soluble ICAM1 ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA.

2.1.3.1. Mitgelieferte Reagenzien

- Mikrotiterplatte: mit Mausantikörpern gegen humanes ICAM-1 beschichtet.
- sICAM1 Standards: 6 Gefäße mit lyophilisiertem rekombinantem gelöstem ICAM1.
- Probenverdünnerlösung: enthält Konservierungsstoffe.
- Anti ICAM1-HRP Konjugat (Konzentrat): ICAM1 Antikörper konjugiert an Meerrettichperoxidase (HRP) in Pufferlösung mit Konservierungsstoff.
- Konjugatverdünner: Verdünner für Antikörperkonjugat, enthält Konservierungsstoff.
- Parameterkontrollserum: lyophilisiertes rekombinantes gelöstes ICAM1 in humaner Serummatrix.
- Waschpufferkonzentrat: 25x konzentriertes Waschpufferkonzentrat.
- Substrat: stabilisierte Substratlösung (Tetramethylbenzidin).
- Stopplösung: Säurelösung.
- Plattenabdeckung: Klebestreifen.

2.1.3.2. Reagenzienvorbereitung

- Standards: Standards mit 800µl Aqua ad injectabilia rekonstituieren, bei Raumtemperatur 15 Minuten stehen lassen, anschließend vorsichtig schütteln.
- Parameterkontrollserum: Kontrollen mit 500µl Aqua ad injectabilia rekonstituieren, bei Raumtemperatur 15 Minuten stehen lassen, anschließend vorsichtig schütteln.
- Anti-ICAM1-HRP-Konjugat: Gefäß, welches das Konjugat enthält, vorsichtig antippen, um Flüssigkeit vom Kapfenbereich zu lösen; Inhalt mit geeigneter Pipette

- gemischt, 250µl des Konjugatkonzentrats in Flasche mit Konjugatverdünner transferieren; mischen durch vorsichtiges invertieren und schütteln.
- Waschpufferkonzentrat: Waschpufferkonzentrat in Aqua ad injectabilia volumenentsprechend verdünnen und auf ein Endvolumen von 500ml bringen.
 - Proben- und Parameterkontrollserumvorbereitung: alle Proben und Parameterkontrollseren (nach Rekonstitution) werden 1:20 mit der Probenverdünnerlösung verdünnt.

2.1.3.3. Assayablauf

Mikrotiterplatte aus dem versiegelten Paket entnehmen; 100µl Anti-ICAM1-HRP-Konjugat in jede Mikrotiterplattenreagenzvertiefung geben; 100µl Standards, verdünnte Proben oder verdünntes Parameterkontrollserum entsprechend hinzugeben; Platte mit Klebestreifen abdecken; bei Raumtemperatur 1 Stunde und 30 Minuten inkubieren lassen; Inhalt der Platte abschütten; 6x mit 300µl Waschpuffer spülen; die Platte gegen Papiertücher abtupfen; 100µl Substrat in jede Reagenzvertiefung geben; Platte mit Klebestreifen abdecken; bei Raumtemperatur 30 Minuten inkubieren lassen; 100µl Stopplösung in jede Reagenzvertiefung geben und sofort die optische Dichte bei 450nm bestimmen; Erstellung der Standardkurve mittels linearer Anpassung der Standardgeraden an die Standardmesswerte.

2.1.4. Human soluble E-Selektin ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA.

2.1.4.1. Mitgelieferte Reagenzien

- Mikrotiterplatte: mit Mausantikörpern gegen humanes E-Selektin beschichtet.
- sE-Selektin Standards: 6 Gefäße mit lyophilisiertem rekombinantem gelöstem E-Selektin.
- Probenverdünnerlösung: enthält Konservierungsstoff.

- Anti E-Selektin HRP Konjugat (Konzentrat): Antikörper gegen E-Selektin konjugiert an Meerrettichperoxidase in Pufferlösung mit Konservierungsstoff.
- Konjugatverdünner: Verdünner für Antikörperkonjugat, enthält Konservierungsstoffe.
- Parameterkontrollserum: lyophilisiertes rekombinantes gelöstes E-Selektin in einer humanen Serummatrix.
- Waschpufferkonzentrat: 25x konzentriertes Waschpufferkonzentrat.
- Substrat: stabilisierte Substratlösung (Tetramethylbenzidin).
- Stopplösung: Säurelösung.
- Plattenabdeckung: Klebestreifen.

2.1.4.2. Reagenzienvorbereitung

- Standards: Standards mit 800µl Aqua ad injectabilia rekonstituieren, bei Raumtemperatur 15 Minuten stehen lassen, anschließend vorsichtig schütteln.
- Parameterkontrollserum: Kontrollen mit 500µl Aqua ad injectabilia rekonstituieren, bei Raumtemperatur 15 Minuten stehen lassen, anschließend vorsichtig schütteln.
- Anti E-Selektin-HRP Konjugat: Gefäß, welches das Konjugat enthält, vorsichtig antippen, um Flüssigkeit vom Kapfenbereich zu lösen; Inhalt mit geeigneter Pipette mischen, 250µl des Konjugatkonzentrats in eine Flasche mit Konjugatverdünner transferieren; durch vorsichtiges invertieren und schütteln mischen.
- Waschpufferkonzentrat: Waschpufferkonzentrat in Aqua ad injectabilia volumenentsprechend verdünnen und auf ein Endvolumen von 500ml bringen.
- Proben- und Parameterkontrollserumvorbereitung: alle Proben und Parameterkontrollseren werden (nach Rekonstitution) 1:20 mit Probenverdünnerlösung verdünnt.

2.1.4.3. Assayablauf

Mikrotiterplatte aus dem versiegelten Paket entnehmen; 100µl Anti-E-Selektin-HRP-Konjugat in jede Mikrotiterplatten-reagenzvertiefung geben; 100µl Standards, verdünnte Proben oder verdünntes Parameterkontrollserum entsprechend hinzugeben; Platte mit Klebestreifen abdecken; bei Raumtemperatur 1 Stunde und 30 Minuten inkubieren lassen; Inhalt der Platte abschütten; 6x mit 300µl Waschpuffer spülen; die Platte gegen Papiertücher abtupfen; 100µl Substrat in jede Reagenzvertiefung geben; Platte mit Klebestreifen abdecken; bei Raumtemperatur 30 Minuten inkubieren lassen; 100µl Stopplösung in jede Reagenzvertiefung geben und sofort die optische Dichte bei 450nm bestimmen; Erstellung der Standardkurve mittels linearer Anpassung der Standardgeraden an die Standardmesswerte.

2.1.5. Human soluble VCAM1 ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA.

2.1.5.1. Mitgelieferte Reagenzien

- Mikrotiterplatte: mit Mausantikörpern gegen humanes VCAM1 beschichtet.
- sE-Selektin Standards: 6 Gefäße mit lyophilisiertem rekombinantem gelöstem VCAM1.
- Probenverdünnerlösung: enthält Konservierungsstoffe.
- Anti VCAM1-HRP Konjugat (Konzentrat): Antikörper gegen VCAM1 konjugiert an Meerrettichperoxidase in Pufferlösung mit Konservierungsstoffen.
- Konjugatverdünner: Verdünner für Antikörperkonjugat, enthält Konservierungsstoffe.
- Parameterkontrollserum: lyophilisiertes rekombinantes gelöstes VCAM1 in einer humanen Serummatrix.
- Waschpufferkonzentrat: 25x konzentriertes Waschpufferkonzentrat.
- Substrat: stabilisierte Substratlösung (Tetramethylbenzidin).

- Stopplösung: Säurelösung.
- Plattenabdeckung: Klebestreifen.

2.1.5.2. Reagenzienvorbereitung

- Standards: Standards mit 800µl Aqua ad injectabilia rekonstituieren, bei Raumtemperatur 15 Minuten stehen lassen, anschließend vorsichtig schütteln.
- Parameterkontrollserum: Kontrollen mit 500µl Aqua ad injectabilia rekonstituieren, bei Raumtemperatur 15 Minuten stehen lassen, anschließend vorsichtig schütteln.
- Anti VCAM1-HRP Konjugat: Gefäß, welches das Konjugat enthält, vorsichtig antippen, um die Flüssigkeit vom Kapfenbereich zu lösen; den Inhalt mit geeigneter Pipette mischen, 250µl des Konjugatkonzentrats in die Flasche mit Konjugatverdünner transferieren; durch vorsichtiges invertieren und schütteln mischen.
- Waschpufferkonzentrat: Waschpufferkonzentrat in Aqua ad injectabilia volumenentsprechend verdünnen und auf ein Endvolumen von 500ml bringen.
- Proben- und Parameterkontrollserumvorbereitung: alle Proben und Parameterkontrollseren werden (nach Rekonstitution) 1:50 mit Probenverdünnerlösung verdünnt.

2.1.5.3. Assayablauf

Mikrotiterplatte aus dem versiegelten Paket entnehmen; 100µl Anti-VCAM1-HRP-Konjugat in jede Mikrotiterplattenreagenzvertiefung geben; 100µl Standards, verdünnte Proben oder verdünntes Parameterkontrollserum entsprechend hinzugeben; die Platte mit Klebestreifen abdecken; bei Raumtemperatur 1 Stunde und 30 Minuten inkubieren lassen; den Inhalt der Platte abschütten; 6x mit 300µl Waschpuffer spülen; die Platte gegen Papiertücher abtupfen; 100µl Substrat in jede Reagenzvertiefung geben; die Platte mit Klebestreifen abdecken; bei Raumtemperatur 30 Minuten inkubieren lassen; 100µl Stopplösung in jede

Reagenzvertiefung geben und sofort die optische Dichte bei 450nm bestimmen; Erstellung der Standardkurve mittels linearer Anpassung der Standardgeraden an die Standardmesswerte.

2.1.6. GMP-140 EIA, Takara Shuzo Co., Shiga, Japan.

2.1.6.1. Mitgelieferte Reagenzien

- Mikrotiterplattenbeschichtungsantikörper: Monoklonaler Mausantikörper gegen GMP-140.
- Mikrotiterplattenbeschichtungspuffer: Phosphat gepufferte Salzlösung (PBS).
- Mikrotiterplattenblockungspuffer: Protein in einer gepufferten Lösung.
- Antikörper-POD Konjugat: lyophilisierte Meerrettichperoxidase konjugiert an monoklonale Mausantikörper gegen GMP-140.
- Standard: lyophilisiertes GMP-140.
- Probenverdünner: enthält Protein in einer gepufferten Lösung.
- OPD-Tabletten: o-Phenylendiamin HCl.
- Substratverdünner: enthält Wasserstoffperoxid in einer gepufferten Lösung.
- Mikrotiterplatte: unbeschichtete Platten
- Plattenabdeckung: Klebestreifen.

2.1.6.2. Nicht mitgelieferte Reagenzien

- Stopplösung: 1N H₂SO₄.
- Waschpufferlösung: Phosphat gepufferte Salzlösung (PBS): PBS (10x) hergestellt von GIBCO BRL, Cat No.14080-048; 1:10 verdünnt auf 1L und auf pH7.2 angeglichen.

2.1.6.3. Reagenzienvorbereitung

- Lösung 1: Mikrotiterplattebeschichtungslösung: Beschichtungsantikörper mit Beschichtungspuffer im Verhältnis

- 1:99 verdünnen und ausgiebig mischen. Unmittelbar vor Benutzung herstellen und sofort für Mikrotiterplatte verwenden.
- Lösung 2: Antikörper-POD Konjugat Lösung: Antikörper-POD Konjugat in 11ml Aqua ad injectabilia auflösen und vorsichtig mischen, gefolgt von 10 Minuten vorsichtigem Rollen des Gefäßes; dadurch Schaumbildung vermeiden.
 - Lösung 4: Substratlösung: eine OPD-Tablette in das Substratverdünnergefäß transferieren. Gut mischen nachdem die Tablette aufgelöst ist. Innerhalb von 15 Minuten verwenden.

2.1.6.4. Mikrotiterplattenbeschichtung

Je 200µl von Lösung 1 in jede Mikrotiterplattenreagenzvertiefung geben; Platte mit Klebestreifen abdecken und über Nacht bei 4°C inkubieren lassen; den Inhalt ausschütten und gegen saubere Papiertücher abtupfen; in jede Reagenzvertiefung 200µl Blockungspuffer geben und für 2 Stunden bei 37°C inkubieren lassen; den Inhalt ausschütten und gegen saubere Papiertücher abtupfen; Reagenzvertiefungen 3x mit jeweils 400µl PBS waschen; den Inhalt ausschütten und gegen saubere Papiertücher abtupfen.

2.1.6.5. Assayablauf

Jede Reagenzvertiefung mit jeweils 100µl Probe oder Standard mittels Multikanalpipette füllen; die Platte mit Klebestreifen abdecken; 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubieren lassen; Reagenzvertiefungen 3x mit jeweils 400µl PBS waschen; ausschütten und gegen saubere Papiertücher abtupfen; 100µl der Lösung 2 in jede Reagenzvertiefung geben; Platte mit Klebestreifen abdecken; 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubieren lassen; OPD-Substratlösung 10 Minuten vor Ende der Inkubationszeit herstellen; Reagenzvertiefungen 4x mit jeweils 400µl PBS waschen; ausschütten und gegen saubere Papiertücher abtupfen; 100µl

der Lösung 4 in jede Reagenzvertiefung geben; 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren lassen; je Reagenzvertiefung 100µl Stopplösung hinzufügen; die optische Dichte sofort bei 490nm bestimmen; Erstellung der Standardkurve mittels linearer Anpassung der Standardgeraden an die Standardmesswerte.

2.2. Statistische Verfahren

Der Mann-Whitney U-Test wurde eingesetzt um Subgruppen der Patientenkollektive bei einem Messwertparameter, hinsichtlich der Relevanz ihrer Messweltergebnisse, auszuwerten. Der Mann-Whitney U-Test wurde zum Vergleich von jeweils zwei Subgruppen eingesetzt.

Analysen von verschiedenen Parametern am gleichen Patientenkollektiv wurden mit der Rangdifferenz-Korrelation nach Spearman durchgeführt.

Überlebenszeitenparameter wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode und des Log-Rank Test analysiert.

Der Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervallen wurde zur Wahrscheinlichkeitsberechnung eingesetzt (9).

"Survival" wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung innerhalb der Deutschen Morbus Hodgkin Studie und dem Todestag des Patienten, sofern er in Folge des Morbus Hodgkin verstarb.

"Freedom From Treatment Failure" wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung innerhalb der Deutschen Morbus Hodgkin Studie und der Diagnosestellung "Therapieversagen". "Therapieversagen" wurde definiert als nicht Erreichen einer Komplettremission nach Therapie, keiner Veränderung unter Therapie, Progress unter Therapie oder einem Rezidiv nach erreichter Komplettremission.

"Remission Free Survival" wurde definiert als der Zeitraum

zwischen dem Erreichen einer Komplettremission und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Rezidivs.

Als obere oder untere Grenze des Normbereichs eines Messparameters wurde die Grenze definiert, welche die Messwerte von über 95% von gesunden Personen übertraf oder unterschritt.

Bei allen statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 5% als Schwellenwert der Verwerfung der Nullhypothese zugrunde gelegt.

2.3. Patienten und Kontrollpersonen

Zelladhäsionsmoleküle und Zytokine wurde im Serum von an Morbus Hodgkin erkrankten Patienten gemessen, welche an der multizentrischen Studie der Deutschen Morbus Hodgkin Studiengruppe registriert waren. Serumproben wurden vor Therapie abgenommen und bei -70°C bis zum Gebrauch gelagert. Die Diagnose wurde durch histologische Untersuchung von Tumorgewebe gesichert und die klinische Stadieneinteilung wurde anhand der Ann Arbor Klassifikation durchgeführt. Patienten welche an unerklärtem Fieber über 38°C , Nachtschweiß oder Gewichtsverlust über 10% ihres Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten zu beklagen hatten, wurden als Patienten mit B-Symptomen eingestuft. Patienten ohne diese Symptome, wurden als Patienten mit A-Symptomen eingestuft.

Um Normwerte zu ermitteln wurde Serum von Blutspendern der Abteilung für Hämapherese der Universitätsklinik Köln gewonnen und bei -70°C bis zur Verwendung gelagert.

3. Ergebnisse

3.1. ICAM-1

3.1.1. ICAM-1 Messergebnisse

Die gemessenen ICAM-1 Serumwerte bei 58 Morbus Hodgkin Patienten waren signifikant höher im Vergleich zu den 20 gesunden Kontrollen ($p=0,0019$; siehe Tabelle 1 und 2).

Bei Morbus Hodgkin Patienten war ICAM-1 im Serum aller 58 Patienten messbar, der Median lag bei 271,1 $\mu\text{g/ml}$, die Standardabweichung war 314,33 $\mu\text{g/ml}$ und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 17,5 und 2070 $\mu\text{g/ml}$.

Bei Gesunden, im Vergleich zu den Morbus Hodgkin Patienten, war ICAM-1 im Serum aller 20 Testpersonen genauso häufig messbar, der Median lag bei 212 $\mu\text{g/ml}$ niedriger, die Standardabweichung war mit 38,6 $\mu\text{g/ml}$ kleiner und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war bei 133,9 und 287,9 $\mu\text{g/ml}$.

Die obere Grenze des Normbereichs bei der 95% Perzentile der Gesunden lag bei 284,1 $\mu\text{g/ml}$, wobei 26 von 58 (44,8 %) der Morbus Hodgkin Patienten einen Messwert über dieser Grenze hatten ($p=0,0019$).

3.1.2. ICAM-1 und klinische Parameter

Die Assoziation von klinischen Parametern mit ICAM-1 Serumwerten bei Morbus Hodgkin Patienten war wie folgt (siehe Abbildung 1 und Tabelle 3).

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 19 von 34 männliche Patienten und 7 von 24 weibliche Patienten hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,04391$) mit dem männlichen Geschlecht.

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 4 von 14 Patienten mit Stadium I, 4 von 18 Patienten mit Stadium II, 8 von 12 Patienten mit Stadium III und 10 von 14 Patienten

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der gemessenen Serumwerte bei HD-Patienten

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der gemessenen Serumwerte bei HD-Patienten

	ICAM1 (g/ml)	E-Selectin (g/ml)	VCAM1 (g/ml)	GMP140 (g/ml)	IL6sR (pg/ml)	IL10 (pg/ml)	IL12 (g/ml)	IL13 (g/ml)	IFN-gamma (pg/ml)
Anzahl der untersuchten HD-Patienten-Seren	58	59	59	80	27	73	45	13	36
Median der gemessenen Serumwerte	271,1	68,06	635,7	455,8	43076	< SG	4,23	47,99	19,34
Niedrigster gemessener Serumwert	17,5	16,07	291,3	148,6	26007	< SG	< SG	20,48	< SG
Höchster gemessener Serumwert	2070	511,2	4269	823,9	89598	225,6	10,22	124,3	95,87
Standardabweichung	314,33	82,68	766,50	163,65	14173	31,03	2,66	25,81	18,98
Patienten mit Serumwerten ueber dem oberen Normalbereich in % (und absolut)	44,8% (26)	27,1% (16)	27,1% (16)	12,5% (10)	55,6% (15)	12,3% (9)	68,89% (31)	0% (0)	0% (0)
Signifikanz U-Test p=	0,0019	0,0202	0,0511	0,2025	<0,0001	0,0217	0,0148	0,035	0,0056

(< SG = Meßwerte lagen unterhalb der Sensitivitätsgrenze)

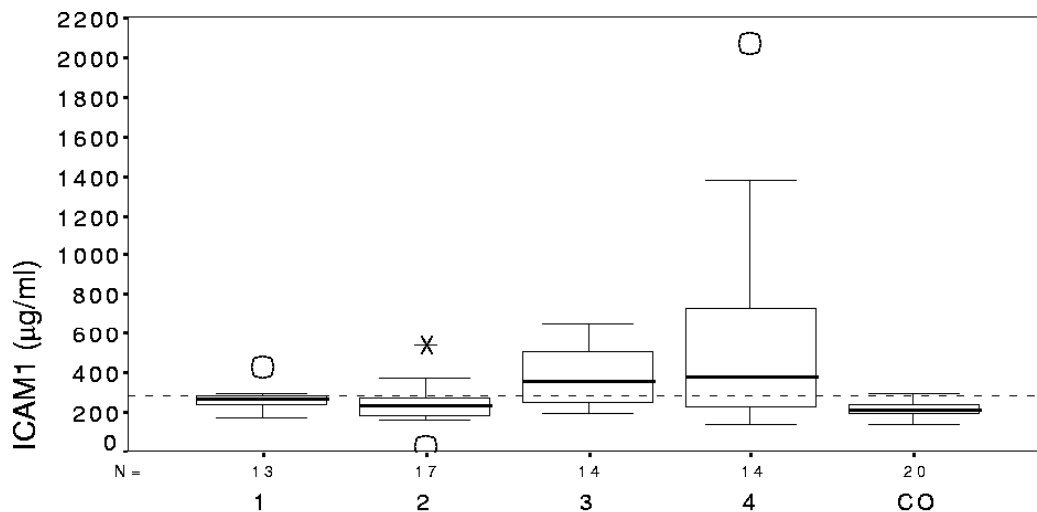
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der gemessenen Serumwerte bei gesunden Blutspendern

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der gemessenen Serumwerte bei gesunden Blutspendern

	ICAM1 (g/ml)	E-Selectin (g/ml)	VCAM1 (g/ml)	GMP140 (g/ml)	IL6sR (g/ml)	IL10 (pg/ml)	IL12 (g/ml)	IL13 (g/ml)	IFN-gamma (pg/ml)
Anzahl der untersuchten Gesunden	20	20	20	42	40	38	10	10	10
Median der gemessenen Serumwerte	212	50,53	569,6	538,25	32495	< SG	1,23	78,39	245,92
Niedrigster gemessener Serumwert	133,9	20,11	393	101,8	13500	< SG	0,99	29,67	6,08
Höchster gemessener Serumwert	287,9	102,6	878,8	755,3	45900	< SG	1,97	147	2504
Standard-abweichung	38,6	19,78	151,87	172,15	7816,74	n/a	0,35	34,06	797,85
5% Percentile (untere Grenze des Normalbereichs)	137,55	23,89	398	144,5	17495	< SG	0,99	29,67	6,08
95% Percentile (obere Grenze des Normalbereichs)	284,1	93,13	837,8	726,8	42495	< SG	1,97	147	2504

(< SG = Meßwerte lagen unterhalb der Sensitivitätsgrenze; n/a=Berechnung nicht ausführbar)

Abbildung 1: ICAM-1 im Serum von HD Patienten und Gesunden



1 bis 4 = klinisches Stadium; CO = Kontrollserum

(obere Grenze des Normbereichs = 284,1 µg/ml (gestrichelte Linie))

mit Stadium IV hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00916$) mit einem höheren Erkrankungsstadium.

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 9 von 32 Patienten ohne B-Symptomen und 17 von 26 Patienten mit B-Symptomen hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00455$) mit dem Vorliegen von B-Symptomen.

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 18 von 48 Patienten ohne extranodalen Befall und 8 von 10 Patienten mit extranodalen Befall hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,01395$) mit dem Vorliegen eines extranodalen Befalls.

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 6 von 29 Patienten ohne Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen und 20 von 29 Patienten mit Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00022$) mit dem Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen.

Tabelle 3: Patientencharakteristika und klinische Parameter in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

		Total (n)	ICAM1 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		Pearson Chi-Quadrat Test (p)
			Nein (n)	Ja (n)	
Geschlecht	<i>männlich</i>	34	15	19	0,04391
	<i>weiblich</i>	24	17	7	
Alter	<i>< 45 J</i>	42	24	18	0,64151
	<i>> 45 J</i>	14	7	7	
Stadium	<i>I</i>	14	10	4	0,00916
	<i>II</i>	18	14	4	
	<i>III</i>	12	4	8	
	<i>IV</i>	14	4	10	
B-Symptome	<i>Ja</i>	26	9	17	0,00455
	<i>Nein</i>	32	23	9	
Histologie	<i>LP</i>	5	3	2	0,66948
	<i>NS</i>	33	19	14	
	<i>MC</i>	18	9	9	
	<i>LD</i>	1	0	1	
	<i>UC HD</i>	1	1	0	
Bulk	<i>Ja</i>	23	10	13	0,09328
	<i>Nein</i>	35	22	13	
Extranodaler Befall	<i>Ja</i>	10	2	8	0,01395
	<i>Nein</i>	48	30	18	
>=3 Lymphknoten	<i>Ja</i>	29	9	20	0,00022
	<i>Nein</i>	29	23	6	
Massiver Milzbefall	<i>Ja</i>	8	3	5	0,27902
	<i>Nein</i>	50	29	21	
Grosse mediastinale Raumforderung	<i>Ja</i>	10	5	5	0,7177
	<i>Nein</i>	48	27	21	
Score Internationaler Index	<i>0-2</i>	47	29	18	0,03874
	<i>3+</i>	11	3	8	
Therapieerfolg	<i>CR</i>	43	23	20	0,24945
	<i>PR</i>	2	1	1	
	<i>PRO</i>	2	0	2	
Rezidiv	<i>Ja</i>	10	3	7	0,04858
	<i>Nein</i>	42	27	15	
Vitaler Status	<i>lebend</i>	34	24	10	0,00245
	<i>verstorben</i>	5	0	5	

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 18 von 47 Patienten ohne erhöhtem klinischen Risikofaktoren Score und 8 von 11 Patienten mit erhöhtem klinischen Risikofaktoren Score hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,03874$) mit dem Vorliegen eines erhöhten klinischen Risikofaktoren Score.

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 15 von 42 Patienten ohne Rezidiv und 7 von 10 Patienten mit Rezidiv hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,04858$) mit dem Vorliegen eines Rezidivs.

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 10 von 34 der nicht verstorbenen Patienten und 5 von 5 der verstorbenen Patienten hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00245$) mit dem Versterben der Patienten.

Zusammenfassung: Ein erhöhter ICAM-1 Serumwert korrelierte signifikant mit dem männlichen Geschlecht, einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, dem Vorliegen von B-Symptomen, dem Vorliegen eines extranodalen Befalls, dem Befall von 3 oder mehr Lymphknotenregionen, dem internationalen Risikofaktoren Score nach Hasenclever und Diehl, dem Vorliegen eines Rezidivs und dem Versterben der Patienten.

Nicht signifikant korrelierte ein erhöhter ICAM-1 Serumwert mit einem Alter von über oder unter 45 Jahren, der Histologie, dem Vorliegen eines Bulk, einem massiven Milzbefall, einer großen mediastinalen Raumforderung und dem Primärtherapieerfolg.

3.1.3. ICAM-1 und Laborparameter

Die Assoziation von Standardlaborparametern der HD Patienten mit ICAM-1 Serumwerten war wie folgt (siehe Tabelle 4).

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 6 von 24 der Patienten ohne erhöhter BSG und 20 von 34 der Patienten mit erhöhter BSG hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,01074$) mit einer erhöhten BSG.

Tabelle 4: Blutwerte in Bezug zu ICAM-1 Serumwerten

		ICAM1 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		
		Nein (n)	Ja (n)	Pearson Chi-Quadrat Test (p)
Hohe BSG	<i>Nein</i>	18	6	0,01074
	<i>Ja</i>	14	20	
Albumin*	<i>>=40g/L</i>	18	8	0,01812
	<i><40g/L</i>	1	5	
Hämoglobin*	<i>>=10,5g/dL</i>	26	20	0,34238
	<i><10,5g/dL</i>	4	6	
Leukozyten*	<i><15 G/L</i>	27	19	0,09913
	<i>>=15 G/L</i>	3	7	
Lymphozyten*	<i>>=8%</i>	27	19	0,42276
	<i><8%</i>	2	3	

(* = einige Werte wurden nicht erhoben bzw. dokumentiert)

Ein ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 5 von 6 der Patienten mit einem Albumingehalt unter 40 g/l und 8 von 24 der Patienten mit Albumin über oder gleich 40 g/l im Blut, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant (p=0,01812) mit Albumin unter 40 g/l im Blut.

Nicht signifikant mit einem ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich korrelierte ein Hämoglobingehalt von über oder unter 10,5 g/dl, von mehr oder weniger als 15 g/l Leukozyten und von mehr oder weniger als 8% Lymphozyten.

3.1.4. ICAM-1 und Überlebensparameter

Morbus Hodgkin Patienten mit einem ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich verstarben signifikant häufiger, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich (p=0,0076; Odds Ratio= 91,71 (95% KI unten= 1,42; 95% KI oben= 5917; siehe Abbildung 2 und Tabelle 5 und 6).

Abbildung 2: Überlebenszeit in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

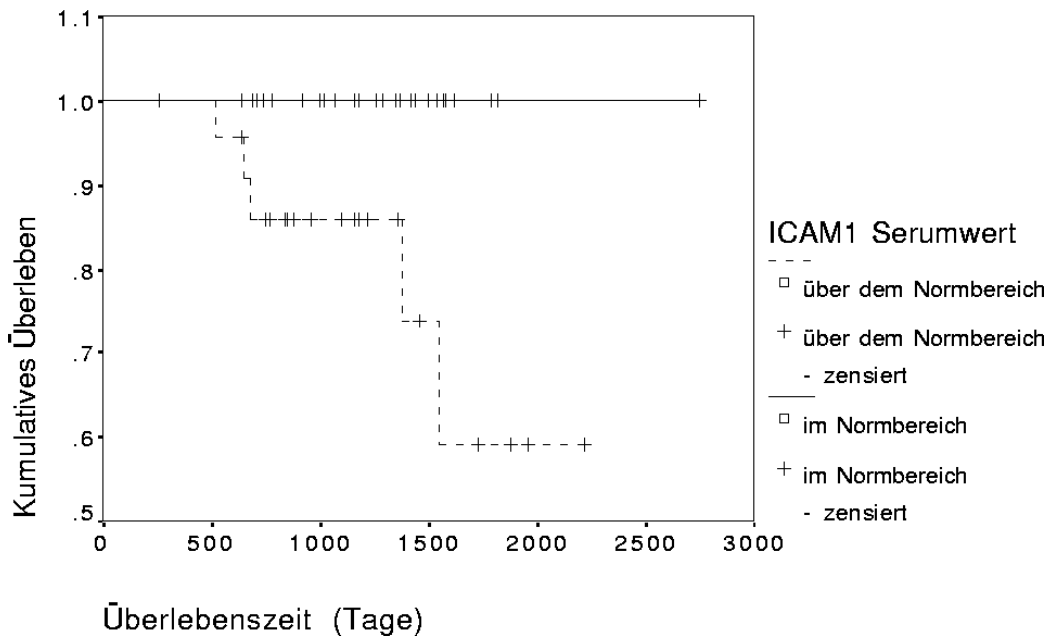


Tabelle 5: Überlebenszeit in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

SV	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich	1791,45	2218	157,36	1483,03 - 2099,88	0,0076
ICAM-1 Serumwert im Normbereich	n/a	n/a	n/a	n/a	

(n/a = Berechnung nicht ausführbar, da alle Beobachtungen zensiert sind)

Tabelle 6: Überleben in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

SV	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich	22	5	17	77,27
ICAM-1 Serumwert im Normbereich	30	0	30	100

Die Anzahl der beobachteten Patienten mit einem ICAM-1 Serumwert im Normbereich war 30, wovon kein Patient während des Beobachtungszeitraumes verstarb. Insgesamt wurde die Beobachtung von 30 (100%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Patienten mit einem ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich wurden durchschnittlich 1791,45 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 2218 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 22, wovon 5 Patienten während des Beobachtungszeitraumes verstarben. Insgesamt wurde die Beobachtung von 17 (77,27%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Morbus Hodgkin Patienten mit einem ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich hatten ein signifikant selteneres rezidivfreies Überleben als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,031$; Odds Ratio=4,2 (95% KI unten= 0,79; 95% KI oben= 24,56); siehe Abbildung 3 und Tabelle 7 und 8).

Abbildung 3: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

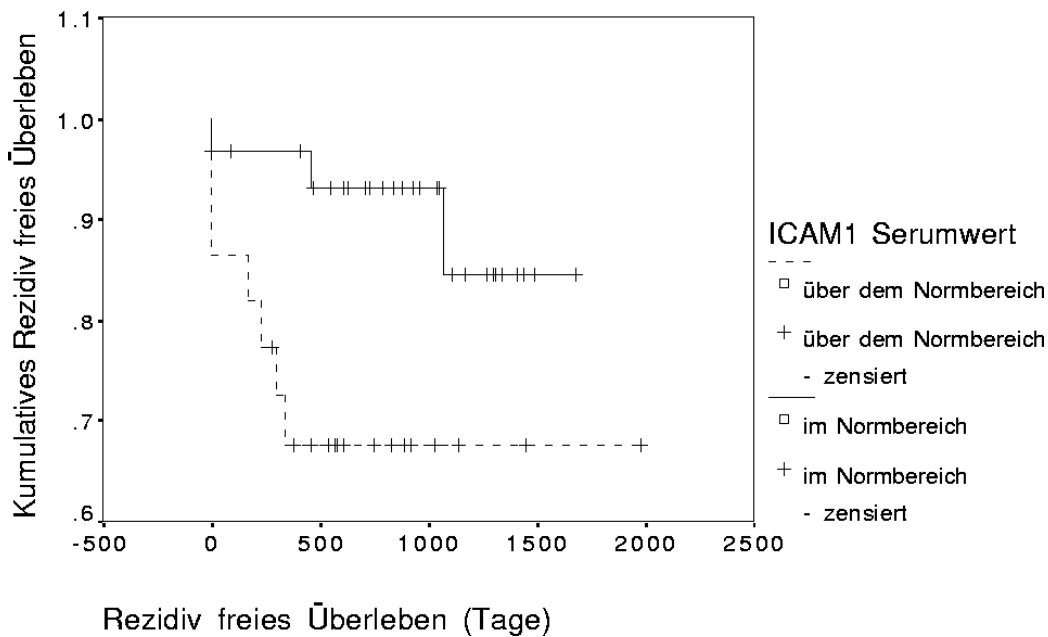


Tabelle 7: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

RFS	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich	1390,45	1984	185,41	1027,05 - 1753,86	0,031
ICAM-1 Serumwert im Normbereich	1524,01	1676	82,58	1362,16 - 1685,86	

Tabelle 8: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

RFS	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich	22	7	15	68,18
ICAM-1 Serumwert im Normbereich	30	3	27	90

Patienten mit einem ICAM-1 Serumwert im Normbereich wurden durchschnittlich 1524,01 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 1676 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 30, wovon 3 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv erlitten. Insgesamt wurde die Beobachtung von 27 (90%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Patienten mit einem ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich wurden durchschnittlich 1390,45 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 1984 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 22, wovon 7 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv erlitten.

Insgesamt wurde die Beobachtung von 15 (68,18%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Morbus Hodgkin Patienten mit einem ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich hatten eine signifikant seltenere Freiheit von Therapieversagen, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,0393$; Odds Ratio= 4,2 (95% KI unten= 0,79; 95% KI oben= 24,56); siehe Abbildung 4 und Tabelle 9 und 10).

Abbildung 4: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

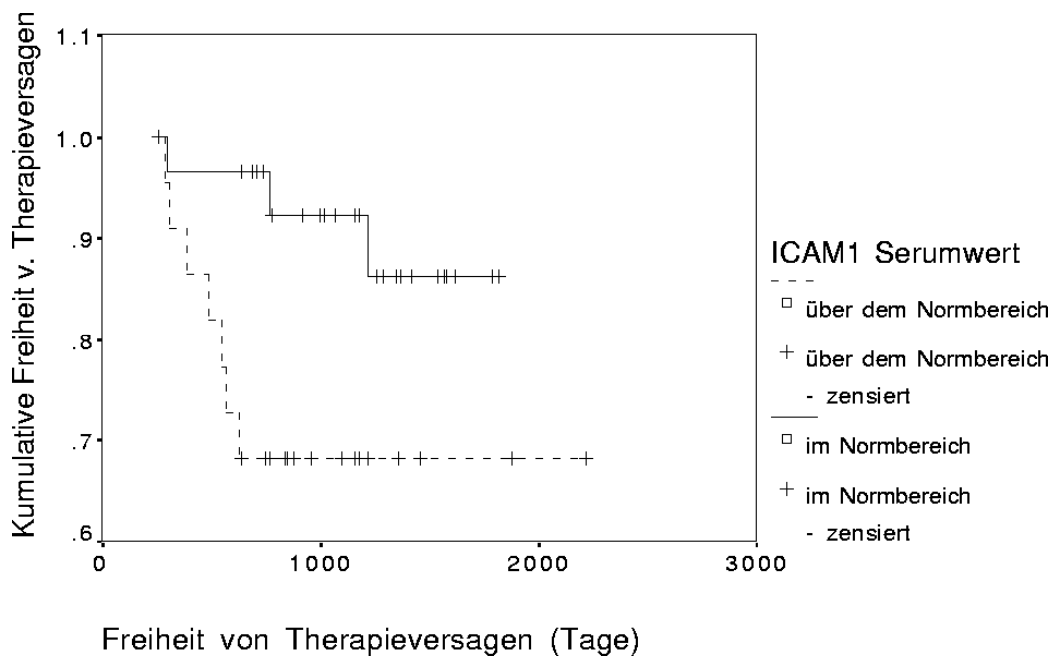


Tabelle 9: Freiheit von Therapieversagen Beobachtungszeiten in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

FFTF	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich	1658,86	2218	175,11	1315,64 - 2002,09	0,0393
ICAM-1 Serumwert im Normbereich	1685,68	1821	74,38	1539,9 - 1831,47	

Tabelle 10: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum ICAM-1 Serumwert

FFTF	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich	22	7	15	68,18
ICAM-1 Serumwert im Normbereich	30	3	27	90

Patienten mit einem ICAM-1 Serumwert im Normbereich wurden durchschnittlich 1685,68 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 1821 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 30, wovon 3 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Therapieversagen hatten. Insgesamt wurde die Beobachtung von 27 (90%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Patienten mit einem ICAM-1 Serumwert über dem Normbereich wurden durchschnittlich 1658,86 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 2218 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 22, wovon 7 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Therapieversagen hatten. Insgesamt wurde die Beobachtung von 15 (68,18%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

3.2. E-Selektin

3.2.1. E-Selektin Messergebnisse

Die gemessenen E-Selektin Serumwerte bei 59 Morbus Hodgkin Patienten waren, im Vergleich zu den 20 gesunden Kontrollen, signifikant höher ($p=0,0202$; siehe Tabelle 1 und 2).

Bei Morbus Hodgkin Patienten war E-Selektin im Serum aller Patienten messbar, der Median lag bei $68,06 \mu\text{g/ml}$, die Standardabweichung war $82,68 \mu\text{g/ml}$ und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war $16,07$ und $511,2 \mu\text{g/ml}$,

Bei Gesunden, im Vergleich zu den HD Patienten, war E-Selektin im Serum auch bei allen Testpersonen nachweisbar, der Median lag bei $50,53 \mu\text{g/ml}$ niedriger und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war $20,11$ und $102,6 \mu\text{g/ml}$.

Die untere Grenze des Normbereichs bei der 5% Perzentile der Gesunden lag bei $23,89 \mu\text{g/ml}$. Die obere Grenze des Normbereichs bei der 95% Perzentile der Gesunden lag bei $93,13 \mu\text{g/ml}$, wobei 16 von 59 ($27,1\%$) der HD Patienten einen Messwert signifikant über dieser Grenze hatten ($p=0,0202$).

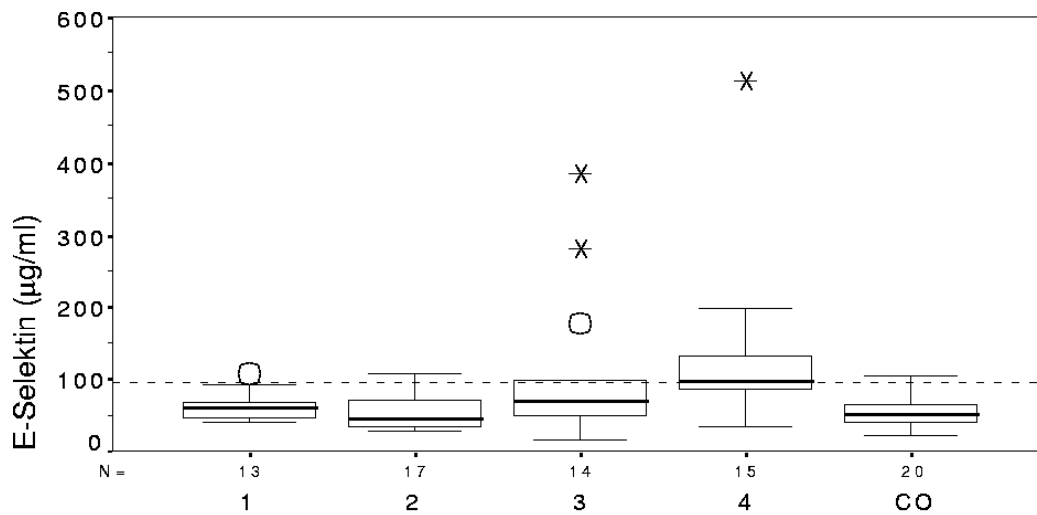
3.2.2. E-Selektin und klinische Parameter

Die Assoziation von klinischen Parametern mit E-Selektin Serumwerten bei Morbus Hodgkin Patienten war wie folgt (siehe Abbildung 5 und Tabelle 11).

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich, welchen 1 von 14 Patienten mit Stadium I, 2 von 18 Patienten mit Stadium II, 4 von 12 Patienten mit Stadium III und 9 von 15 Patienten mit Stadium IV hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,0035$) mit einem höheren Erkrankungsstadium.

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich, welchen 4 von 32 Patienten ohne B-Symptomen und 12 von 27 Patienten mit B-Symptomen hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00597$) mit dem Vorliegen von B-Symptomen.

Abbildung 5: E-Selektin im Serum von HD Patienten und Gesunden



1 bis 4 = klinisches Stadium; CO = Kontrollserum

(obere Grenze des Normalbereichs = 93,13 µg/ml (gestrichelte Linie))

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich, welchen 4 von 29 Patienten ohne Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen und 12 von 30 Patienten mit Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,0236$) mit dem Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen.

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich, welchen 10 von 50 Patienten ohne massiven Milzbefall und 6 von 9 Patienten mit massiven Milzbefall hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00374$) mit dem Vorliegen eines massiven Milzbefalls.

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich, welchen 10 von 48 Patienten ohne erhöhtem klinischen Risikofaktoren Score und 6 von 11 Patienten mit erhöhtem klinischen Risikofaktoren Score hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,0233$) mit dem Vorliegen eines erhöhten klinischen Risikofaktoren Scores.

Tabelle 11: Patientencharakteristika und klinische Parameter in Bezug zum E-Selektin Serumwert

		Total (n)	E-Selectin Serumspiegel über dem oberen Normbereich		Pearson Chi- Quadrat Test (p)
			Nein (n)	Ja (n)	
Geschlecht	<i>männlich</i>	34	26	8	0,46956
	<i>weiblich</i>	25	17	8	
Alter	<i>< 45 J</i>	45	34	11	0,40747
	<i>> 45 J</i>	14	9	5	
Stadium	<i>I</i>	14	13	1	0,0035
	<i>II</i>	18	16	2	
	<i>III</i>	12	8	4	
	<i>IV</i>	15	6	9	
B-Symptome	<i>Ja</i>	27	15	12	0,00597
	<i>Nein</i>	32	28	4	
Histologie	<i>LP</i>	5	4	1	0,75058
	<i>NS</i>	33	25	8	
	<i>MC</i>	19	12	7	
	<i>LD</i>	1	1	0	
	<i>UCHD</i>	1	1	0	
Bulk	<i>Ja</i>	20	13	7	0,13033
	<i>Nein</i>	39	30	9	
Extranodaler Befall	<i>Ja</i>	11	6	5	0,12938
	<i>Nein</i>	48	37	11	
>=3 Lymphknoten	<i>Ja</i>	30	18	12	0,0236
	<i>Nein</i>	29	25	4	
Massiver Milzbefall	<i>Ja</i>	9	3	6	0,00374
	<i>Nein</i>	50	40	10	
Grosse mediastinale Raumforderung	<i>Ja</i>	10	5	5	0,07411
	<i>Nein</i>	49	38	11	
Score Internationaler Index	<i>0 - 2</i>	48	38	10	0,0233
	<i>3 +</i>	11	5	6	
Therapieerfolg	<i>CR</i>	50	38	12	0,04861
	<i>PR</i>	2	1	1	
	<i>PRO</i>	2	0	2	
Rezidiv	<i>Ja</i>	10	4	6	0,01349
	<i>Nein</i>	43	34	9	
Vitaler Status	<i>lebend</i>	49	39	10	0,00015
	<i>verstorben</i>	5	0	5	

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich, welchen 3 von 4 Patienten ohne Primärtherapieerfolg und 12 von 50 Patienten mit Primärtherapieerfolg hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,04861$) mit dem Vorliegen keines Primärtherapieerfolgs.

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich, welchen 9 von 43 Patienten ohne Rezidiv und 6 von 10 Patienten mit Rezidiv hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,01349$) mit dem Vorliegen eines Rezidivs.

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich, welchen 10 von 49 der nicht verstorbenen Patienten und 5 von 5 der

verstorbenen Patienten hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00015$) mit dem Versterben der Patienten.

Zusammenfassung: Ein erhöhter E-Selektin Serumwert korrelierte signifikant mit einem hohen Erkrankungsstadium, dem Vorliegen von B-Symptomen, dem Befall von 3 oder mehr Lymphknotenregionen, einem massiven Milzbefall, einem hohen Wert im internationalen Risikofaktoren Score nach Hasenclever und Diehl, mit dem Vorliegen keines Primärtherapieerfolges, dem Vorliegen eines Rezidivs und dem Versterben der HD Patienten.

Ein erhöhter E-Selektin Serumwert korrelierte nicht signifikant mit dem Geschlecht der Patienten, einem Alter von über oder unter 45 Jahren, dem histologischen Subtyp, dem Vorliegen eines Bulk, einem extranodalen Befall oder einer großen mediastinalen Raumforderung.

3.2.3. E-Selektin und Laborparameter

Die Assoziation von Standardlaborparametern der HD Patienten mit E-Selektin Serumwerten war wie folgt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Blutwerte in Bezug zu E-Selektin Serumwerten

		E-Selektin Serumspiegel über dem oberen Normbereich		
		Nein (n)	Ja (n)	Pearson Chi-Quadrat Test (p)
Hohe BSG	<i>Nein</i>	21	3	0,03648
	<i>Ja</i>	22	13	
Albumin*	$\geq 40\text{g/L}$	19	7	0,75292
	$< 40\text{g/L}$	4	2	
Hämoglobin*	$\geq 10.5\text{g/dL}$	36	10	0,10858
	$< 10.5\text{g/dL}$	6	5	
Leukozyten*	$< 15 \text{ G/L}$	37	10	0,06106
	$\geq 15 \text{ G/L}$	5	5	
Lymphozyten*	$\geq 8\%$	34	13	0,56255
	$< 8\%$	3	2	

(* = einige Werte wurden nicht erhoben bzw. dokumentiert)

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich, welchen 3 von 24 der Patienten ohne erhöhter BSG und 13 von 35 der

Patienten mit erhöhter BSG hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,03648$) mit einer erhöhten BSG.

Ein E-Selektin Serumwert über dem Normbereich korrelierte nicht signifikant mit einem Albuminwert von über oder unter 40g/l , mit einem Hämoglobingehalt von über oder unter $10,5\text{g/dl}$, mehr oder weniger als 15g/l Leukozyten oder einem Lymphozytenanteil von mehr oder weniger als 8% im Blut der HD Patienten.

3.2.4. E-Selektin und Überlebensparameter

Morbus Hodgkin Patienten mit einem E-Selektin Serumwert über dem Normbereich verstarben signifikant häufiger als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,0007$; Odds Ratio=403 (95% KI unten= 2,86; 95% KI oben= 56812; siehe Abbildung 6 und Tabelle 13 und 14).

Abbildung 6: Überlebenszeit in Bezug zum E-Selektin Serumwert

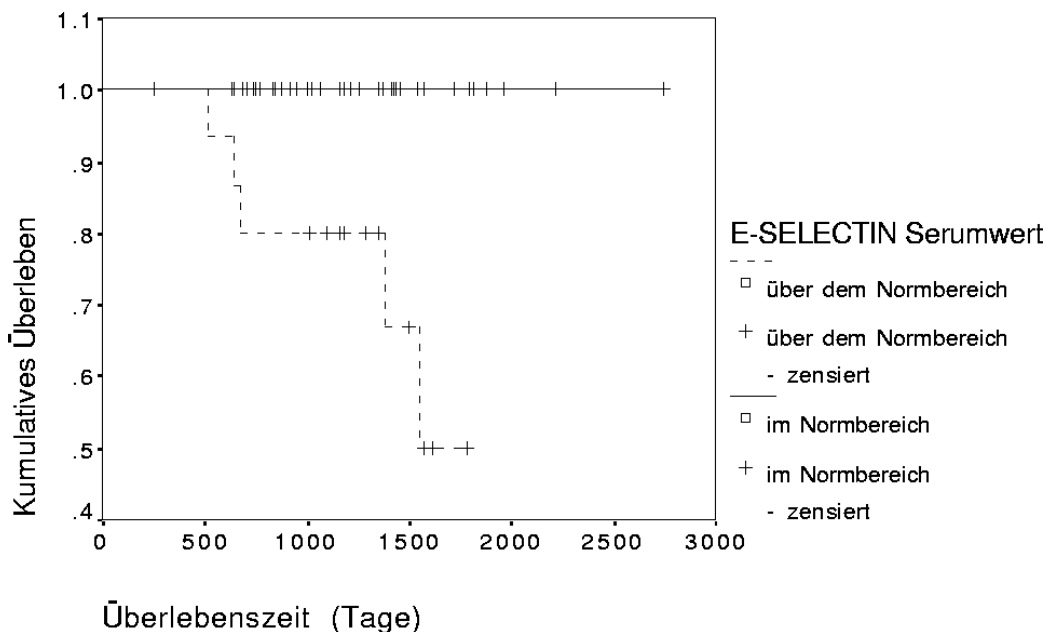


Tabelle 13: Überlebenszeit in Bezug zum E-Selektin Serumwert

SV	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
E-Selectin Serumwert über dem Normbereich	1458,23	1785	121,66	1219,79 - 1696,68	0,0007
E-Selectin Serumwert im Normbereich	n/a	n/a	n/a	n/a	

(n/a = Berechnung nicht ausführbar, da alle Beobachtungen zensiert sind)

Tabelle 14: Überleben in Bezug zum E-Selektin Serumwert

SV	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
E-Selectin Serumwert über dem Normbereich	15	5	10	66,67
E-Selectin Serumwert im Normbereich	38	0	38	100

Die Anzahl der beobachteten Patienten mit einem E-Selektin Serumwert im Normbereich war 38, wovon kein Patient während des Beobachtungszeitraumes verstarb. Insgesamt wurde die Beobachtung von 38 (100%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Patienten mit einem E-Selektin Serumwert über dem Normbereich wurden durchschnittlich 1458,23 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 1785 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 15, wovon 5 Patienten während des Beobachtungszeitraumes verstarben. Insgesamt wurde die Beobachtung von 10 (66,67%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Morbus Hodgkin Patienten mit einem E-Selektin Serumwert über dem Normbereich hatten ein signifikant selteneres rezidivfreies Überleben, als Patienten mit einem Serumwert

im Normbereich ($p=0,0133$; Odds Ratio = 5,67 (95% KI unten= 1,08; 95% KI oben= 31,67)), siehe Abbildung 7 und Tabelle 15 und 16).

Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum E-Selektin Serumwert

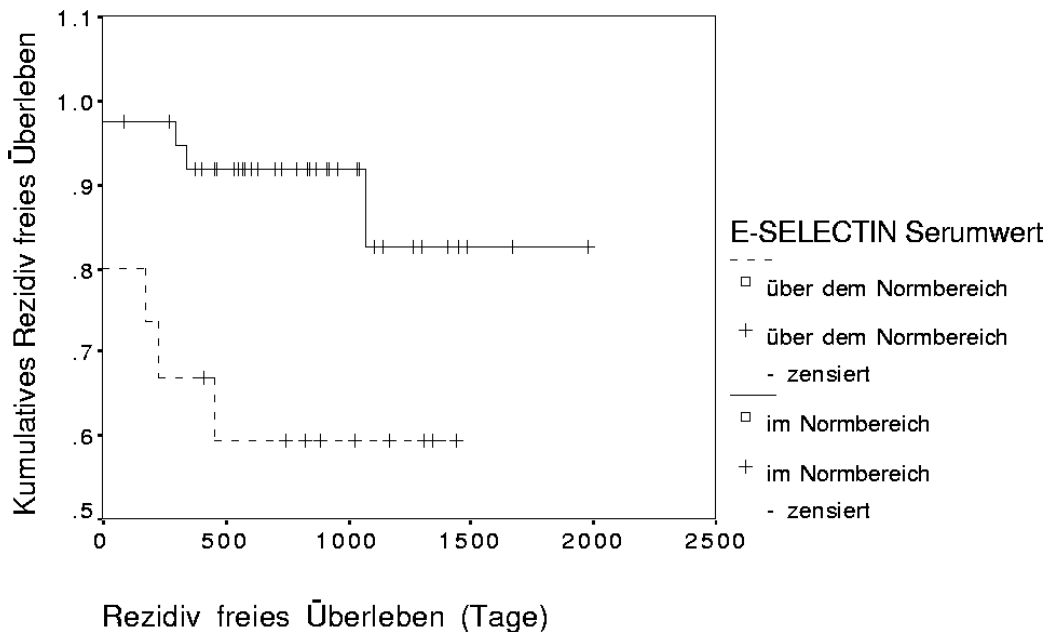


Tabelle 15: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum E-Selektin Serumwert

RFS	Beobachtungzeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
E-Selectin Serumwert über dem Normbereich	915,79	1443	168,01	586,49 - 1245,09	0,0133
E-Selectin Serumwert im Normbereich	1753	1984	110,81	1535,82 - 1970,18	

Tabelle 16: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum E-Selektin Serumwert

RFS	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten In Prozent (%)
E-Selectin Serumwert über dem Normbereich	15	6	9	60
E-Selectin Serumwert im Normbereich	38	4	34	89,47

Patienten mit einem E-Selektin Serumwert im Normbereich wurden durchschnittlich 1753 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 1984 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 38, wovon 4 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv erlitten. Insgesamt wurde die Beobachtung von 34 (89,47%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Patienten mit einem E-Selektin Serumwert über dem Normbereich wurden durchschnittlich 915,79 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 1443 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 15, wovon 6 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv erlitten. Insgesamt wurde die Beobachtung von 9 (60%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Morbus Hodgkin Patienten mit einem E-Selektin Serumwert über dem Normbereich hatten eine signifikant seltenere Freiheit von Therapieversagen als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,0168$; Odds Ratio = 5,67 (95% KI unten= 1,08; 95% KI oben= 31,67); siehe Abbildung 8 und Tabelle 17 und 18).

Abbildung 8: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum E-Selektin Serumwert

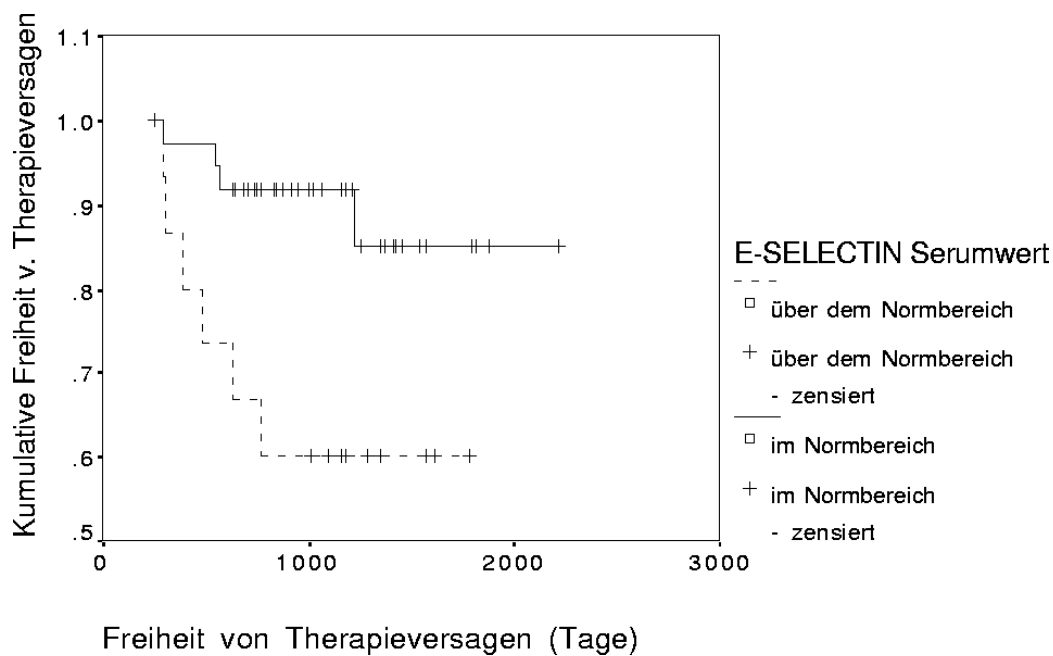


Tabelle 17: Freiheit von Therapieversagen: Beobachtungszeiten in Bezug zum E-Selektin Serumwert

FFTF	Beobachtungzeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall	
E-Selectin Serumwert über dem Normbereich	1263	1785	167,45	934 - 1591,2	0,0168
E-Selectin Serumwert im Normbereich	2007,16	2218	99,74	1811,67 - 2202,66	

Patienten mit einem E-Selektin Serumwert im Normbereich wurden durchschnittlich 2007,16 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 2218 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 38, wovon 4 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Therapieversagen hatten. Insgesamt wurde die Beobachtung von 34 (89,47%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Tabelle 18: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum E-Selektin Serumwert

FFTF	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten In Prozent (%)
E-Selectin Serumwert über dem Normbereich	15	6	9	60
E-Selectin Serumwert im Normbereich	38	4	34	89,47

Patienten mit einem E-Selektin Serumwert über dem Normbereich wurden durchschnittlich 1263 Tage beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 1785 Tage betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 15, wovon 6 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Therapieversagen hatten. Insgesamt wurde die Beobachtung von 9 (60%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

3.3. VCAM-1

3.3.1. VCAM-1 Messergebnisse

Die gemessenen VCAM-1 Serumwerte bei 59 Morbus Hodgkin Patienten waren im Stadium 3 und 4 deutlich erhöht, obwohl dies bezogen auf alle HD Patienten nicht signifikant war im Vergleich zu den 20 gesunden Kontrollen ($p=0,0511$; siehe Tabelle 1 und 2).

Bei Morbus Hodgkin Patienten war VCAM-1 im Serum aller Patienten messbar, der Median lag bei 635,7 $\mu\text{g/ml}$ und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 291,3 und 4269 $\mu\text{g/ml}$.

Bei Gesunden war VCAM-1 im Serum auch bei allen Testpersonen messbar, der Median lag bei 569,5 $\mu\text{g/ml}$ und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 393 und 878,8 $\mu\text{g/ml}$. Die untere Grenze des Normbereichs bei der 5% Perzentile der Gesunden lag bei 398 $\mu\text{g/ml}$. Die obere Grenze des Normbereichs bei der 95% Perzentile der Gesunden lag

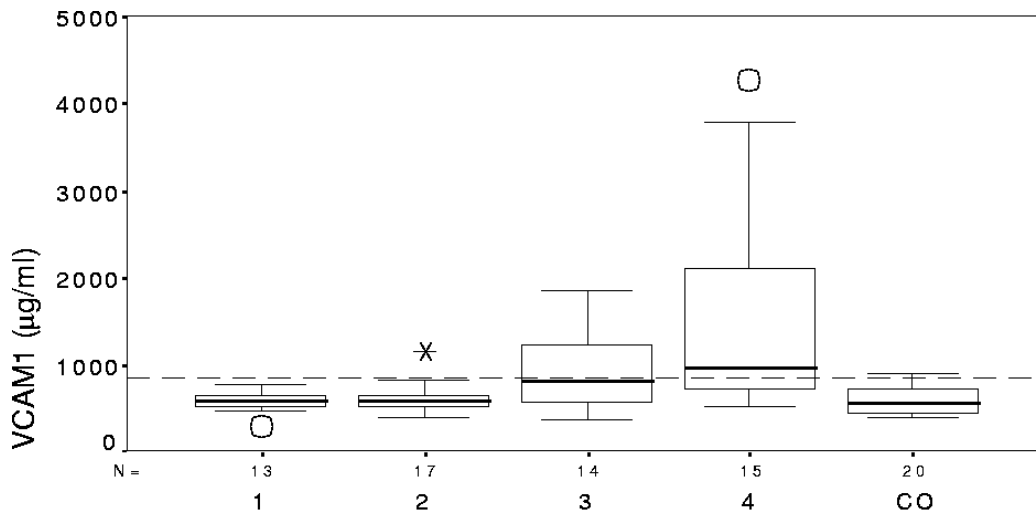
bei 837,8 µg/ml, wobei 16 von 59 (27,1%) der Morbus Hodgkin Patienten einen Messwert über dieser Grenze hatten (p=0,0511).

3.3.2. VCAM-1 und klinische Parameter

Die Assoziation von klinischen Parametern mit VCAM-1 Serumwerten bei Morbus Hodgkin Patienten war wie folgt (siehe Abbildung 9 und Tabelle 19).

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen keiner von 14 Patienten mit Stadium I, 1 von 18 Patienten mit Stadium II, 7 von 12 Patienten mit Stadium III und 8 von 15 Patienten mit Stadium IV hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant (p=0,00013) mit einem höheren Erkrankungsstadium.

Abbildung 9: VCAM-1 im Serum von HD Patienten und Gesunden



1 bis 4 = klinisches Stadium; CO = Kontrollserum

(obere Grenze des Normalbereichs = 837,8 µg/ml (gestrichelte Linie))

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 3 von 32 Patienten ohne B-Symptomen und 13 von 27 Patienten mit B-Symptomen hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant (p=0,00085) mit dem Vorliegen von B-Symptomen.

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 1 von 5 Patienten mit einer LP Histologie, 5 von 33 Patienten mit einer NS Histologie, 9 von 19 Patienten mit einer MC Histologie, 1 von 1 Patienten mit einer LD Histologie und 0 von 1 Patienten mit einer UC HD Histologie hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,04932$) mit einer MC und LD Histologie.

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 1 von 29 Patienten ohne Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen und 15 von 30 Patienten mit Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00006$) mit dem Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen.

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 9 von 50 Patienten ohne massiven Milzbefall und 7 von 9 Patienten mit massiven Milzbefall hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,0002$) mit dem Vorliegen eines massiven Milzbefalls.

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 9 von 48 Patienten ohne erhöhten klinischen Risikofaktoren Score und 7 von 11 Patienten mit erhöhtem klinischen Risikofaktoren Score hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00252$) mit dem Vorliegen eines erhöhten klinischen Risikofaktoren Score.

Tabelle 19: Patientencharakteristika und klinische Parameter in Bezug zum VCAM-1 Serumwert

		Total (n)	VCAM1 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		Pearson Chi- Quadrat Test (p)
			Nein (n)	Ja (n)	
Geschlecht	<i>männlich</i>	34	24	10	0,64405
	<i>weiblich</i>	25	19	6	
Alter	<i>< 45 J</i>	45	35	10	0,12934
	<i>> 45 J</i>	14	8	6	
Stadium	<i>I</i>	14	14		0,00013
	<i>II</i>	18	17	1	
	<i>III</i>	12	5	7	
	<i>IV</i>	15	7	8	
B-Symptome	<i>Ja</i>	27	14	13	0,00085
	<i>Nein</i>	32	29	3	
Histologie	<i>LP</i>	5	4	1	0,04932
	<i>NS</i>	33	28	5	
	<i>MC</i>	19	10	9	
	<i>LD</i>	1	0	1	
	<i>UCHD</i>	1	1	0	
Bulk	<i>Ja</i>	23	16	7	0,89387
	<i>Nein</i>	36	27	9	
Extranodaler Befall	<i>Ja</i>	11	6	5	0,12938
	<i>Nein</i>	48	37	11	
>=3 Lymphknoten	<i>Ja</i>	30	15	15	0,00006
	<i>Nein</i>	29	28	1	
Massiver Milzbefall	<i>Ja</i>	9	2	7	0,00020
	<i>Nein</i>	50	41	9	
Grosse mediastinale Raumforderung	<i>Ja</i>	10	8	2	0,57847
	<i>Nein</i>	49	35	14	
Score Internationaler Index	<i>0 - 2</i>	48	39	9	0,00252
	<i>3 +</i>	11	4	7	
Therapieerfolg	<i>CR</i>	50	36	14	0,53185
	<i>PR</i>	2	2	0	
	<i>PRO</i>	2	1	1	
Rezidiv	<i>Ja</i>	10	7	3	0,89471
	<i>Nein</i>	43	31	12	
Vitaler Status	<i>lebend</i>	49	37	12	0,09127
	<i>verstorben</i>	5	2	3	

Zusammenfassung: Ein erhöhter VCAM-1 Serumwert korrelierte signifikant mit dem Erkrankungsstadium der Patienten, dem Vorliegen von B-Symptomen, dem Befall von 3 oder mehr Lymphknotenregionen, einem massiven Milzbefall und einem hohen Risikofaktoren Score.

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich korrelierte nicht signifikant mit dem Geschlecht, einem Alter von oder über 45 Jahren, dem Vorliegen eines Bulk, einem extranodalen Befall, einer großen mediastinalen Raumforderung, dem Therapieerfolg, einem Rezidiv oder dem vitalen Status der Patienten.

3.3.3. VCAM-1 und Laborparameter

Die Assoziation von Standardlaborparametern der HD Patienten mit VCAM-1 Serumwerten war wie folgt (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Blutwerte in Bezug zu VCAM-1 Serumwerten

		VCAM1 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		
		Nein (n)	Ja (n)	Pearson Chi-Quadrat Test (p)
Hohe BSG	<i>Nein</i>	21	3	0,03648
	<i>Ja</i>	22	13	
Albumin*	$\geq 40\text{g/L}$	18	8	0,90279
	$< 40\text{g/L}$	4	2	
Hämoglobin*	$\geq 10.5\text{g/dL}$	36	10	0,2961
	$< 10.5\text{g/dL}$	5	6	
Leukozyten*	$< 15\text{ G/L}$	35	12	0,35518
	$\geq 15\text{ G/L}$	6	4	
Lymphozyten*	$\geq 8\%$	36	11	0,00792
	$< 8\%$	1	4	

(* = einige Werte wurden nicht erhoben bzw. dokumentiert)

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 3 von 24 der Patienten ohne erhöhter BSG und 13 von 35 der Patienten mit erhöhter BSG hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,03648$) mit einer erhöhten BSG.

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich, welchen 11 von 47 der Patienten mit $\geq 8\%$ oder mehr Lymphozyten und 4 von 5 der Patienten mit weniger als 8% Lymphozyten im Blut hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,00792$) mit weniger als 8% Lymphozyten im Blut.

Ein VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich korrelierte nicht signifikant mit einem Albumingehalt von weniger als 40 g/l , einem Hämoglobinwert von unter $10,5\text{ g/dl}$ oder mit 15 oder mehr g/l Leukozyten im Blut der Patienten.

3.3.4. VCAM-1 und Überlebensparameter

Morbus Hodgkin Patienten mit einem VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich verstarben im Log Rank Test nicht

signifikant häufiger, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,0883$; Odds Ratio= 4,5 (95% KI unten= 0,52; 95% KI oben= 1,12); siehe Abbildung 10 und Tabellen 21 und 22).

Morbus Hodgkin Patienten mit einem VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich hatten kein signifikant häufigeres rezidivfreies Überleben als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,7952$; Odds Ratio= 1,11 (95% KI unten= 0,19; 95% KI oben= 6,04); siehe Abbildung 11 und Tabellen 23 und 24).

Morbus Hodgkin Patienten mit einem VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich hatten keine signifikant häufigere Freiheit von Therapieversagen, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,8746$; Odds Ratio= 1,11 (95% KI unten= 0,19; 95% KI oben= 6,04); siehe Abbildung 12 und Tabelle 25 und 26).

Abbildung 10: Überlebenszeit in Bezug zum E-Selektin Serumwert

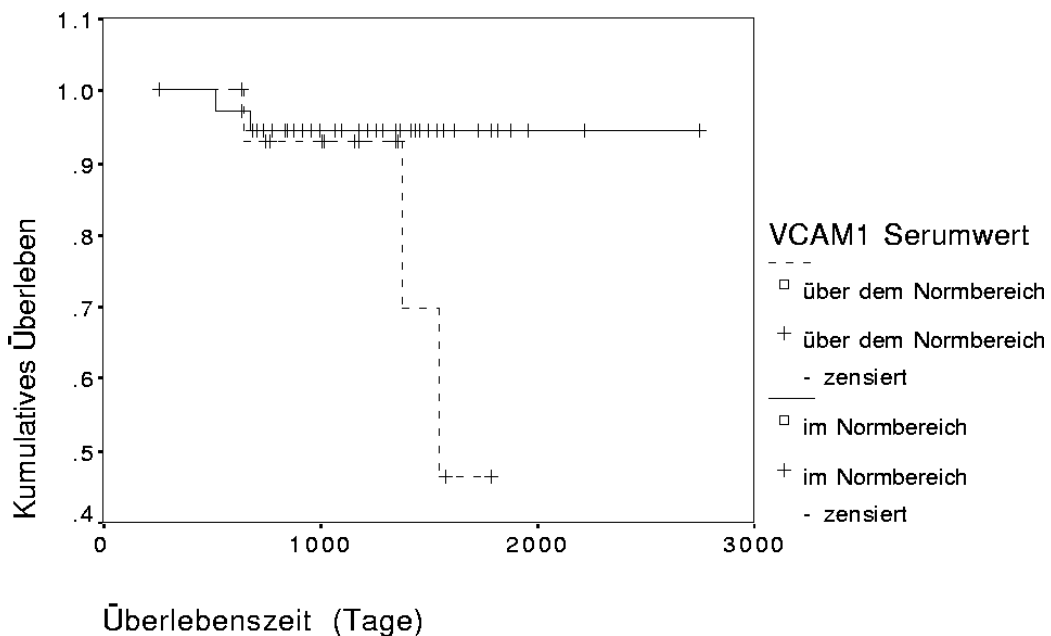


Tabelle 21: Überlebenszeit in Bezug zum VCAM-1 Serumwert

SV	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich	1555,61	1785	103,83	1352,1 - 1759,11	0,0883
VCAM-1 Serumwert im Normbereich	2625,09	2746	83,09	2462,23 - 2787,95	

Tabelle 22: Überleben in Bezug zum VCAM-1 Serumwert

SV	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich	15	3	12	80
VCAM-1 Serumwert im Normbereich	38	2	36	94,74

Abbildung 11: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum VCAM-1 Serumwert

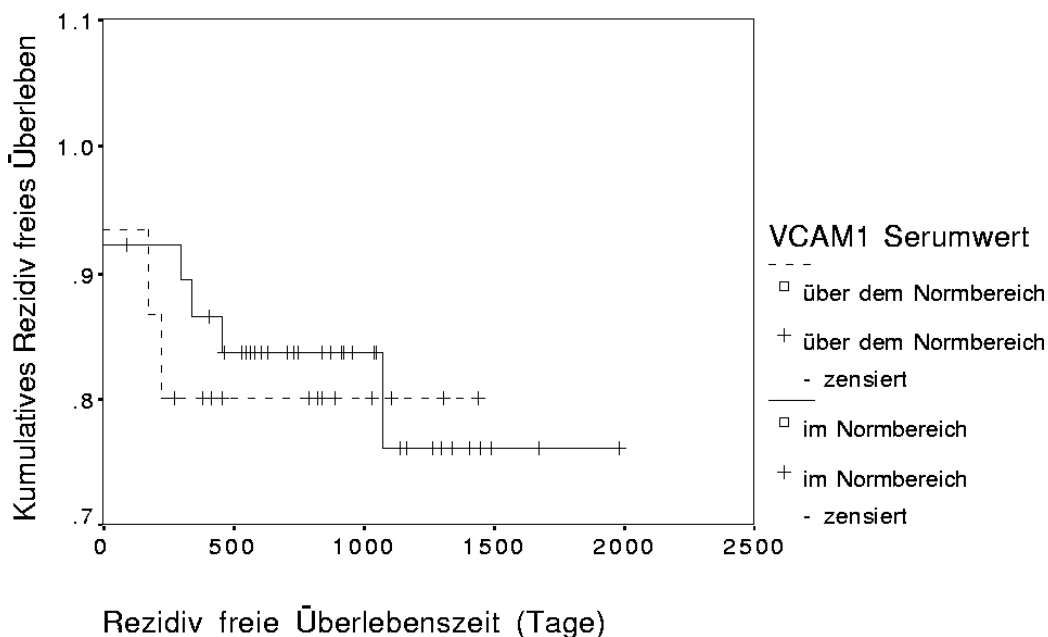


Tabelle 23: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum VCAM-1 Serumwert

RFS	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich	1180,93	1443	135,79	914,79 - 1447,07	0,7952
VCAM-1 Serumwert im Normbereich	1621,29	1984	124,1	1378,06 - 1864,52	

Tabelle 24: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum VCAM-1 Serumwert

RFS	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich	15	3	12	80
VCAM-1 Serumwert im Normbereich	38	7	31	81,58

Tabelle 25: Freiheit von Therapieversagen: Beobachtungszeiten in Bezug zum VCAM-1 Serumwert

FFTF	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich	1521,87	1785	136,8	1253,73 - 1790	0,8746
VCAM-1 Serumwert im Normbereich	1867,43	2218	118,75	1634,68 - 2100,17	

Abbildung 12: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum VCAM-1 Serumwert

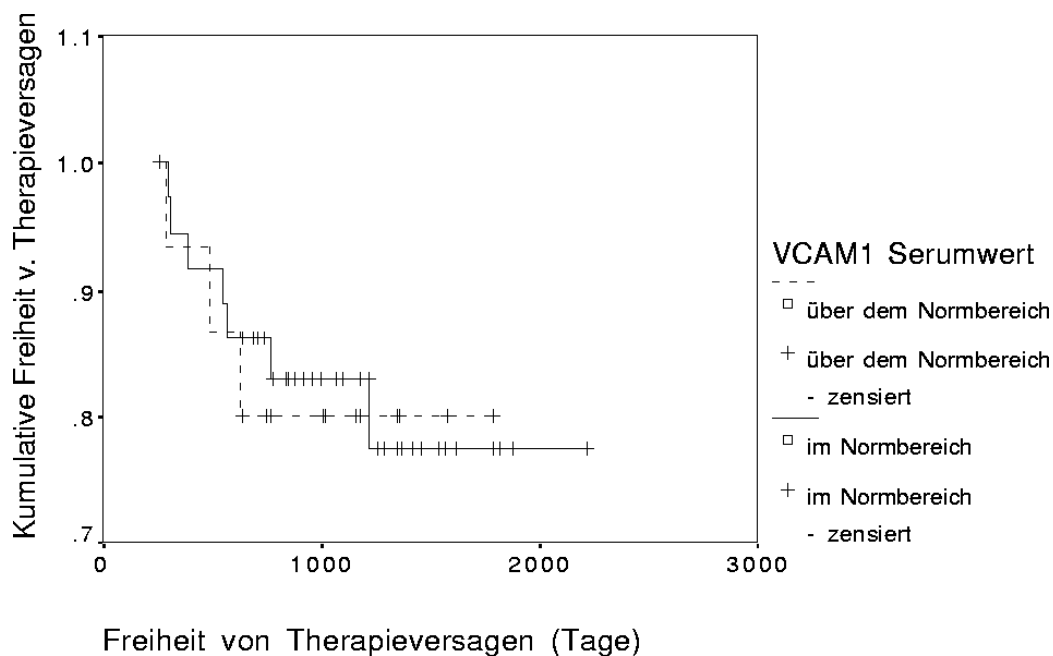


Tabelle 26: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum VCAM-1 Serumwert

FFTF	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
VCAM-1 Serumwert über dem Normbereich	15	3	12	80
VCAM-1 Serumwert im Normbereich	38	7	31	81,58

3.4. GMP-140

3.4.1. GMP-140 Messergebnisse

Die gemessenen GMP-140 Serumwerte bei 80 Morbus Hodgkin Patienten waren nicht signifikant verschieden im Vergleich zu den 42 gesunden Kontrollen ($p=0,2025$; siehe Tabelle 1 und 2).

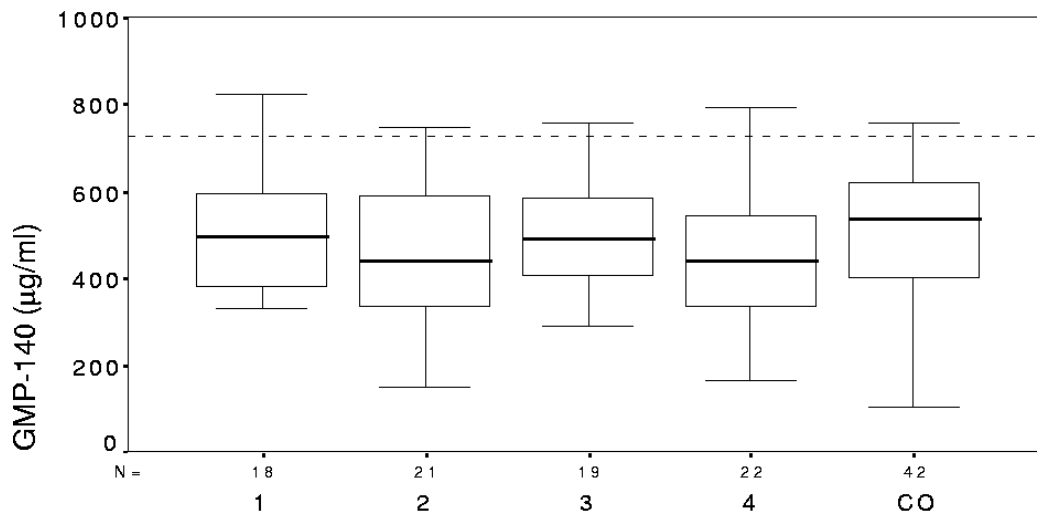
Bei Morbus Hodgkin Patienten war GMP-140 im Serum aller Patienten messbar, der Median lag bei 455,8 $\mu\text{g/ml}$ und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 148,6 und 823,9 $\mu\text{g/ml}$.

Auch bei Gesunden war GMP-140 im Serum aller Testpersonen messbar, der Median lag bei 538,25 µg/ml und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 101,8 und 755,3 µg/ml. Die untere Grenze des Normbereichs bei der 5% Perzentile der Gesunden lag bei 144,5 µg/ml. Die obere Grenze des Normbereichs bei der 95% Perzentile der Gesunden lag bei 726 µg/ml, wobei 10 von 80 (12,5%) der Morbus Hodgkin Patienten einen Messwert nicht signifikant über dieser Grenze hatten (p=0,2025).

3.4.2. GMP-140 und klinische Parameter

Die Assoziation von klinischen Parametern mit GMP-140 Serumwerten bei Morbus Hodgkin Patienten war wie folgt (siehe Abbildung 13 und Tabelle 27).

Abbildung 13: GMP-140 im Serum von HD Patienten und Gesunden



1 bis 4 = klinisches Stadium; CO = Kontrollserum

(obere Grenze des Normalbereichs = 726,8 µg/ml (gestrichelte Linie))

Tabelle 27: Patientencharakteristika und klinische Parameter in Bezug zum GMP-140 Serumwert

		Total (n)	GMP140 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		Pearson Chi- Quadrat Test (p)
			Nein (n)	Ja (n)	
Geschlecht	<i>männlich</i>	47	41	6	0,93159
	<i>weiblich</i>	33	29	4	
Alter	<i>< 45 J</i>	60	53	7	0,69627
	<i>> 45 J</i>	20	17	3	
Stadium	<i>I</i>	19	16	3	0,84453
	<i>II</i>	24	21	3	
	<i>III</i>	16	15	1	
	<i>IV</i>	21	18	3	
B-Symptome	<i>Ja</i>	35	31	4	0,79830
	<i>Nein</i>	45	39	6	
Histologie	<i>LP</i>	6	6	0	0,06049
	<i>NS</i>	45	38	7	
	<i>MC</i>	27	25	2	
	<i>LD</i>	1	0	1	
	<i>UCHD</i>	1	1	0	
Bulk	<i>Ja</i>	33	28	5	0,59046
	<i>Nein</i>	47	42	5	
Extranodaler Befall	<i>Ja</i>	17	15	2	0,91772
	<i>Nein</i>	63	55	8	
>=3 Lymphknoten	<i>Ja</i>	42	37	5	0,86561
	<i>Nein</i>	38	33	5	
Massiver Milzbefall	<i>Ja</i>	11	9	2	0,53952
	<i>Nein</i>	69	61	8	
Grosse mediastinale Raumforderung	<i>Ja</i>	11	10	1	0,71278
	<i>Nein</i>	69	60	9	
Score Internationaler Index	<i>0 - 2</i>	66	57	9	0,50459
	<i>3 +</i>	14	13	1	
Therapieerfolg	<i>CR</i>	69	60	9	0,74263
	<i>PR</i>	2	2	0	
	<i>PRO</i>	2	2	0	
Rezidiv	<i>Ja</i>	10	10	0	0,19774
	<i>Nein</i>	62	53	9	
Vitaler Status	<i>lebend</i>	68	59	9	0,34169
	<i>verstorben</i>	6	6	0	

Ein GMP-140 Serumwert der HD Patienten über dem Normbereich korrelierte im Chi-Quadrat Test nicht signifikant mit dem Geschlecht, dem Alter von oder über 45 Jahren, dem klinischen Erkrankungsstadium, dem Vorliegen von B-Symptomen, der HD Histologie, dem Vorliegen eines Bulks, einem extranodalen Befall, dem Befall von 3 oder mehr Lymphknotenregionen, einem massiven Milzbefall, einer großen mediastinalen Raumforderung, einem hohen Score im Internationalen Index, dem Therapieerfolg, einem Rezidiv oder dem vitalen Status.

3.4.3. GMP-140 und Laborparameter

Die Assoziation von Standardlaborparametern der HD Patienten mit GMP-140 Serumwerten war wie folgt (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Korrelation von GMP-140 Serumwerten mit Blutwerten

		GMP140 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		
		Nein (n)	Ja (n)	Pearson Chi-Quadrat Test (p)
Hohe BSG	<i>Nein</i>	30	4	0,86425
	<i>Ja</i>	40	6	
Albumin*	<i>>=40g/L</i>	26	/	n/a
	<i><40g/L</i>	6	/	
Hämoglobin*	<i>>=10.5g/dL</i>	56	8	0,85634
	<i><10.5g/dL</i>	12	2	
Leukozyten*	<i><15 G/L</i>	54	9	0,47205
	<i>>=15 G/L</i>	13	1	
Lymphozyten*	<i>>=8%</i>	58	8	0,1503
	<i><8%</i>	4	2	

(* = einige Werte wurden nicht erhoben bzw. dokumentiert;
n/a = Berechnung wegen fehlender Werte nicht durchführbar)

Ein GMP-140 Serumwert über dem Normbereich korrelierte im Chi-Quadrat Test nicht signifikant mit einer hohen BSG, einem Hämoglobingehalt von unter 10,5 g/dl, von 15 g/l oder mehr Leukozyten oder von weniger als 8% Lymphozyten. Eine Signifikanzberechnung in Bezug zum Albumingehalt war nicht durchführbar, da für keinen der Patienten mit einem GMP-140 Serumwert über dem Normbereich ein Albuminwert dokumentiert worden ist.

3.4.4. GMP-140 und Überlebensparameter

Morbus Hodgkin Patienten mit einem GMP-140 Serumwert über dem Normbereich verstarben nicht signifikant häufiger oder seltener, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich (p=0,464; Odds Ratio= 0,047 (95% KI unten= 0,00073; 95% KI oben= 6,54); siehe Abbildung 14 und Tabelle 29 und 30).

Abbildung 14: Überlebenszeit in Bezug zum GMP-140 Serumwert

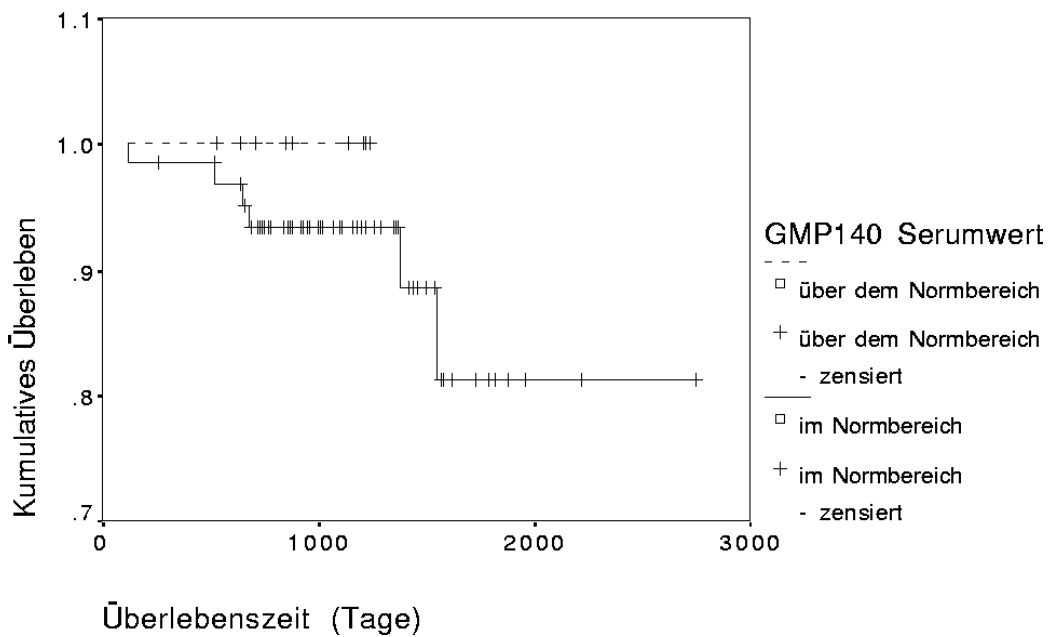


Tabelle 29: Überlebenszeit in Bezug zum GMP-140 Serumwert

SV	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
GMP-140 Serumwert über dem Normbereich	n/a	n/a	n/a	n/a	0,464
GMP-140 Serumwert im Normbereich	2443,1	2746	123,25	2201,52 - 2684,67	

(n/a = Berechnung nicht ausführbar, da alle Beobachtungen zensiert sind)

Tabelle 30: Überleben in Bezug zum GMP-140 Serumwert

SV	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
GMP-140 Serumwert über dem Normbereich	9	0	9	100
GMP-140 Serumwert im Normbereich	64	6	58	90,63

Morbus Hodgkin Patienten mit einem GMP-140 Serumwert über dem Normbereich hatten kein signifikant häufigeres oder selteneres rezidivfreies Überleben als Patienten mit einem

Serumwert im Normbereich ($p=0,243$; Odds Ratio= 0,027 (95% KI unten= 0,00041; 95% KI oben= 3,44); siehe Abbildung 15 und Tabelle 31 und 32.

Abbildung 15: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum GMP-140 Serumwert

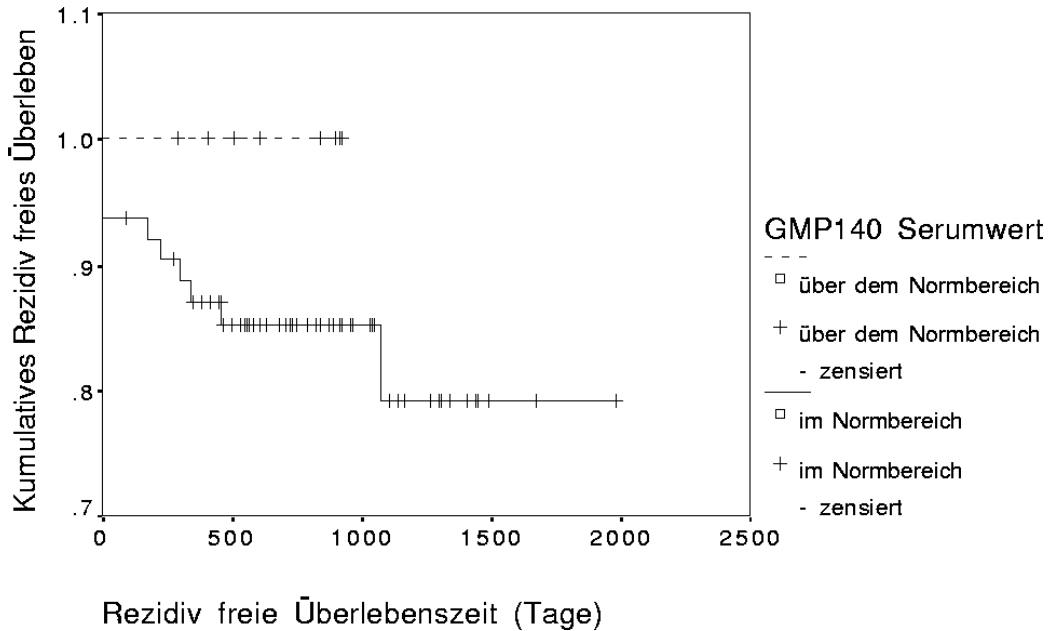


Tabelle 31: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum GMP-140 Serumwert

RFS	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95 % Konfidenz-Intervall	
GMP-140 Serumwert über dem Normbereich	n/a	n/a	n/a	n/a	0,243
GMP-140 Serumwert im Normbereich	1660,07	1984	96,14	1471 - 1848,5	

(n/a = Berechnung nicht ausführbar, da alle Beobachtungen zensiert sind)

Tabelle 32: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum GMP-140 Serumwert

RFS	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten In Prozent (%)
GMP-140 Serumwert über dem Normbereich	9	0	9	100
GMP-140 Serumwert im Normbereich	63	10	53	84,13

Morbus Hodgkin Patienten mit einem GMP-140 Serumwert über dem Normbereich hatten keine signifikant häufigere oder seltenere Freiheit von Therapieversagen, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,2378$; Odds Ratio= 0,027 (95% KI unten= 0,00041; 95% KI oben= 3,44); siehe Abbildung 16 und Tabelle 33 und 34).

Abbildung 16: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum GMP-140 Serumwert

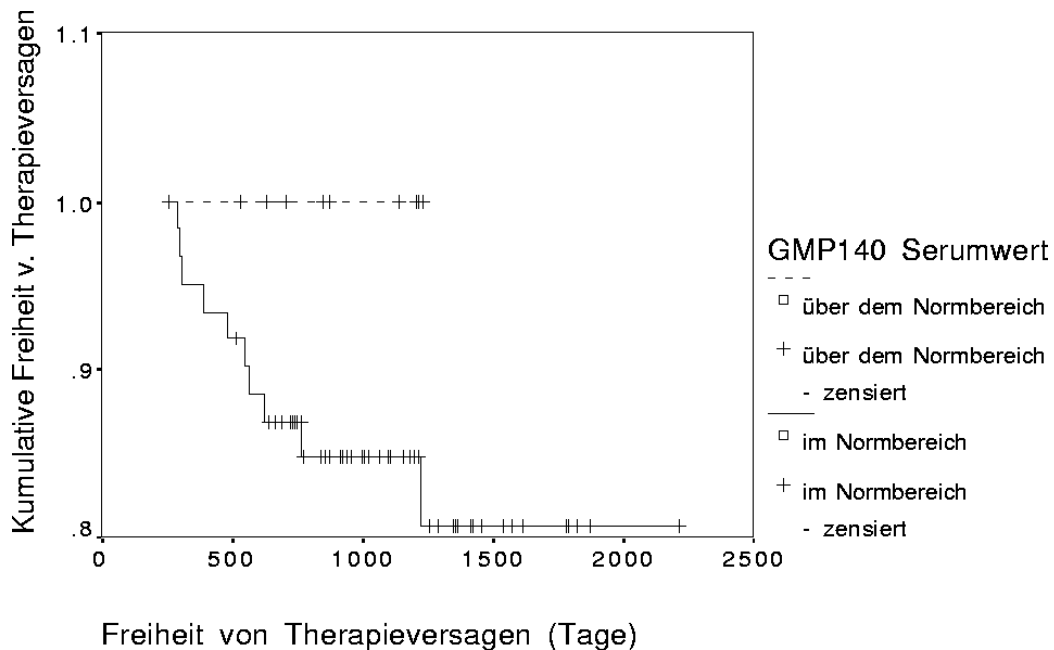


Tabelle 33: Freiheit von Therapieversagen: Beobachtungszeiten in Bezug zum GMP-140 Serumwert

FFTF	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
GMP-140 Serumwert über dem Normbereich	n/a	n/a	n/a	n/a	0,2378
GMP-140 Serumwert im Normbereich	1912,57	2218	88,93	1738,28 - 2086,87	

(n/a = Berechnung nicht ausführbar, da alle Beobachtungen zensiert sind)

Tabelle 34: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum GMP-140 Serumwert

FFTF	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
GMP-140 Serumwert über dem Normbereich	9	0	9	100
GMP-140 Serumwert im Normbereich	63	10	53	84,13

3.5. IL-6sR

3.5.1. IL-6sR Messergebnisse

Die gemessenen IL-6sR Serumwerte bei 27 Morbus Hodgkin Patienten waren signifikant höher im Vergleich zu den 40 gesunden Kontrollen ($p < 0,0001$; siehe Tabelle 1 und 2).

Bei Morbus Hodgkin Patienten war IL-6sR im Serum bei allen 27 (100%) Patienten messbar, der Median lag bei 43076 pg/ml und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 26007 und 89598 pg/ml.

Bei Gesunden, im Vergleich zu den Morbus Hodgkin Patienten, war IL-6sR im Serum auch bei allen 40 (100%) Testpersonen messbar, der Median lag bei 32495 pg/ml und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 13500 und 45900 pg/ml.

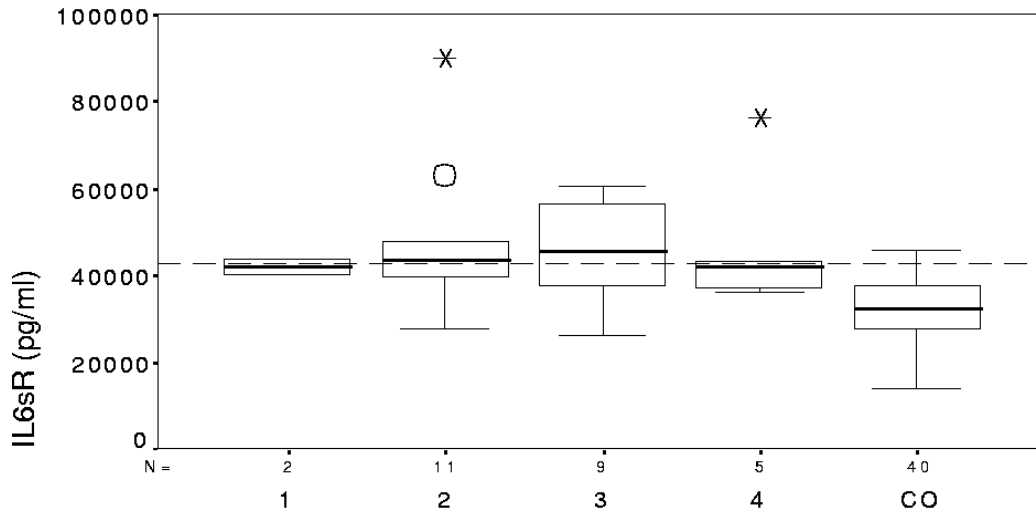
Die untere Grenze des Normbereichs bei der 5% Perzentile der Gesunden lag bei 17495 pg/ml. Die obere Grenze des Normbereichs bei der 95% Perzentile der Gesunden lag bei

42495 pg/ml, wobei 15 von 27 (55,6%) der Morbus Hodgkin Patienten einen Messwert signifikant über dieser Grenze hatten ($p < 0,0001$).

3.5.2. IL-6sR und klinische Parameter

Die Assoziation von klinischen Parametern mit IL-6sR Serumwerten bei Morbus Hodgkin Patienten war wie folgt (siehe Abbildung 17 und Tabelle 35).

Abbildung 17: IL-6sR im Serum von HD Patienten und Gesunden



1-4 = klinisches Stadium; CO = Kontrollserum

(obere Grenze des Normalbereichs = 42495 pg/ml (gestrichelte Linie))

Ein IL-6sR Serumwert über dem Normbereich bei den HD Patienten korrelierte im Chi-Quadrat Test nicht signifikant mit dem Geschlecht, dem Alter von oder über 45 Jahren, dem klinischen Erkrankungsstadium, dem Vorliegen von B-Symptomen, der HD Histologie, dem Vorliegen eines Bulk, einem extranodalen Befall, dem Befall von 3 oder mehr Lymphknotenregionen, einem massiven Milzbefall, einer großen mediastinalen Raumforderung, einem hohen Score im Internationalen Index, dem Therapieerfolg, einem Rezidiv oder dem vitalen Status.

Tabelle 35: Patientencharakteristika und klinische Parameter in Bezug zum IL-6sR Serumwert

		Total (n)	IL6sR Serumspiegel über dem oberen Normbereich		Pearson Chi- Quadrat Test (p)
			Nein (n)	Ja (n)	
Geschlecht	<i>männlich</i>	16	8	8	0,48352
	<i>weiblich</i>	11	4	7	
Alter	<i>< 45 J</i>	20	10	10	0,32611
	<i>> 45 J</i>	7	2	5	
Stadium	<i>I</i>	2	1	1	0,94768
	<i>II</i>	13	5	8	
	<i>III</i>	8	4	4	
	<i>IV</i>	4	2	2	
B-Symptome	<i>Ja</i>	13	5	8	0,54659
	<i>Nein</i>	14	7	7	
Histologie	<i>LP</i>	3	1	2	0,57045
	<i>NS</i>	18	7	11	
	<i>MC</i>	4	2	2	
	<i>MC+LD</i>	1	1	0	
	<i>MC+NS</i>	1	1	0	
Bulk	<i>Ja</i>	11	4	7	0,31743
	<i>Nein</i>	16	8	8	
Extranodaler Befall	<i>Ja</i>	3	2	1	0,41131
	<i>Nein</i>	24	10	14	
>=3 Lymphknoten	<i>Ja</i>	18	9	9	0,41131
	<i>Nein</i>	9	3	6	
Massiver Milzbefall	<i>Ja</i>	5	3	2	0,43806
	<i>Nein</i>	22	9	13	
Grosse mediastinale Raumforderung	<i>Ja</i>	4	1	3	0,39646
	<i>Nein</i>	23	11	12	
Score Internationaler Index	<i>0 - 2</i>	24	10	14	0,41131
	<i>3 +</i>	3	2	1	
Therapieerfolg	<i>CR</i>	25	11	14	0,86948
	<i>PR</i>	2	1	1	
Rezidiv	<i>Ja</i>	5	2	3	0,82465
	<i>Nein</i>	22	10	12	
Vitaler Status	<i>lebend</i>	25	12	13	0,18867
	<i>verstorben</i>	2	0	2	

3.5.3. IL-6sR und Laborparameter

Die Assoziation von Standardlaborparametern der HD Patienten mit IL-6sR Serumwerten war wie folgt (siehe Tabelle 36).

Tabelle 36: Korrelation von IL-6sR Serumwerten mit Blutwerten

		IL6sR Serumspiegel über dem oberen Normbereich		
		Nein (n)	Ja (n)	Pearson Chi-Quadrat Test (p)
Hohe BSG	<i>Nein</i>	7	9	0,93021
	<i>Ja</i>	5	6	
Albumin*	<i>>=40g/L</i>	11	12	0,30701
	<i><40g/L</i>	1	0	
Hämoglobin*	<i>>=10.5g/dL</i>	12	13	0,18867
	<i><10.5g/dL</i>	0	2	
Leukozyten*	<i><15 G/L</i>	11	14	0,86948
	<i>>=15 G/L</i>	1	1	
Lymphozyten*	<i>>=8%</i>	11	15	0,25456
	<i><8%</i>	1	0	

(* = einige Werte wurden nicht erhoben bzw. dokumentiert)

Ein IL-6sR Serumwert über dem Normbereich korrelierte im Chi-Quadrat Test nicht signifikant mit einer hohen BSG, einem Albuminwert von weniger als 40 g/l, einem Hämoglobingehalt von unter 10,5 g/dl, einem Leukozytengehalt von 15 g/l oder mehr oder einem Lymphozytengehalt von unter 8%.

3.5.4. IL-6sR und Überlebensparameter

Morbus Hodgkin Patienten mit einem IL-6sR Serumwert über dem Normbereich verstarben nicht signifikant häufiger, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich (p=0,1891; Odds Ratio= 46,3 (95% KI unten= 0,25; 95% KI oben= 8604); siehe Abbildung 18 und Tabelle 37 und 38).

Morbus Hodgkin Patienten mit einem IL-6sR Serumwert über dem Normbereich hatten kein signifikant häufigeres rezidivfreies Überleben, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich (p=0,8595; Odds Ratio= 1,25 (95% KI unten= 0,12; 95% KI oben= 13,7); siehe Abbildung 19 und Tabelle 39 und 40).

Abbildung 18: Überlebenszeit in Bezug zum IL-6sR Serumwert

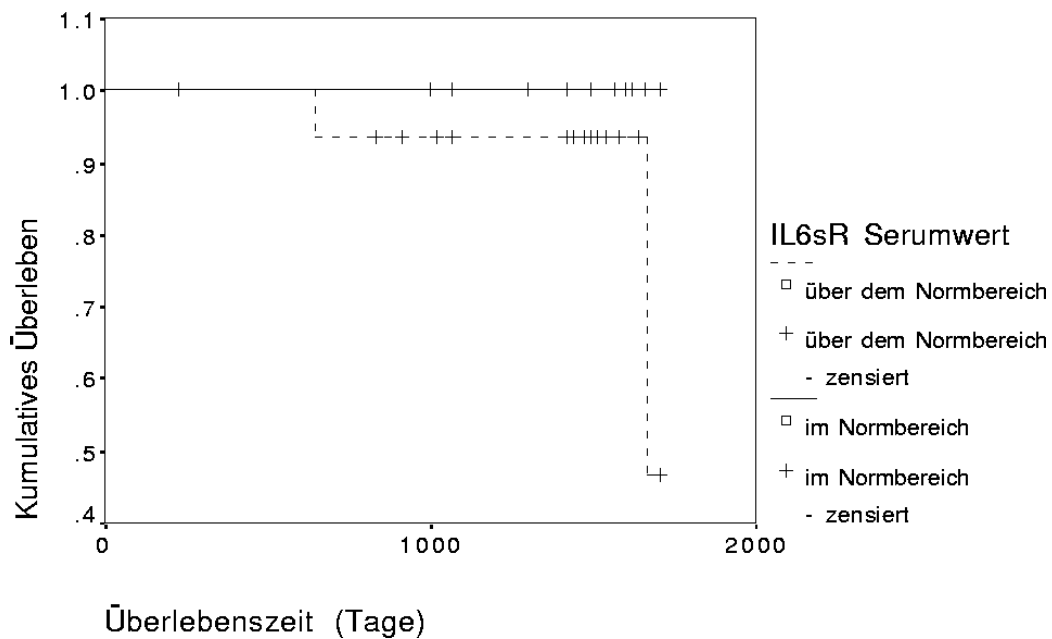


Tabelle 37: Überlebenszeit in Bezug zum IL-6sR Serumwert

SV	Beobachtungzeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall	
IL6sR Serumwert über dem Normbereich	1617,67	1707	68,27	1483,86 - 1751,48	0,1891
IL6sR Serumwert im Normbereich	n/a	n/a	n/a	n/a	

(n/a = Berechnung nicht ausführbar, da alle Beobachtungen zensiert sind)

Tabelle 38: Überleben in Bezug zum IL-6sR Serumwert

SV	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
IL6sR Serumwert über dem Normbereich	15	2	13	86,67
IL6sR Serumwert im Normbereich	12	0	12	100

Abbildung 19: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum IL-6sR Serumwert

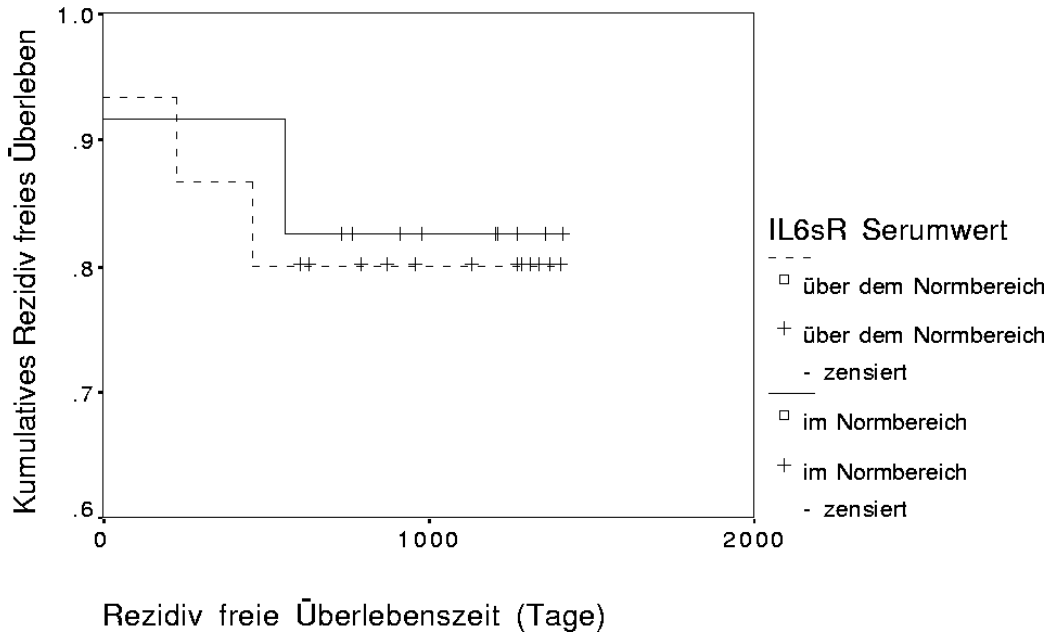


Tabelle 39: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum IL-6sR Serumwert

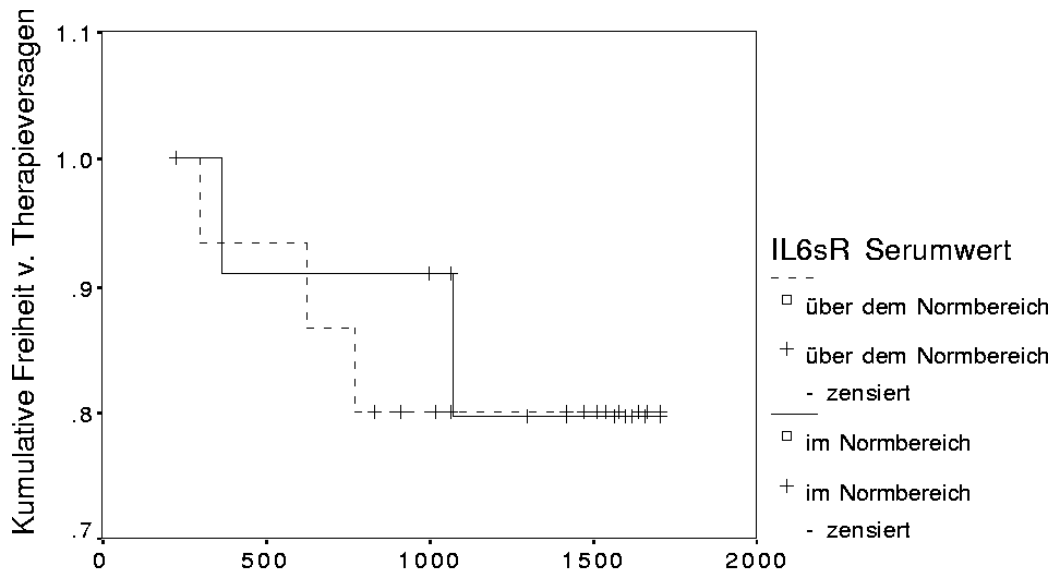
RFS	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95 % Konfidenz-Intervall	
IL6sR Serumwert über dem Normbereich	1172,13	1408	123,72	929,63 - 1414,63	0,8595
IL6sR Serumwert im Normbereich	1215,96	1412	129,34	962,45 - 1469,47	

Tabelle 40: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum IL-6sR Serumwert

RFS	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
IL6sR Serumwert über dem Normbereich	15	3	12	80
IL6sR Serumwert im Normbereich	12	2	10	83,33

Morbus Hodgkin Patienten mit einem IL-6sR Serumwert über dem Normbereich hatten keine signifikant häufigere Freiheit von Therapieversagen, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,8466$; Odds Ratio= 1,25 (95% KI unten= 0,12; 95% KI oben= 13,7); siehe Abbildung 20 und Tabelle 41 und 42).

Abbildung 20: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum IL-6sR Serumwert



Freiheit von Therapieversagen (Tage)

Tabelle 41: Freiheit von Therapieversagen: Beobachtungszeiten in Bezug zum IL-6sR Serumwert

FFTF	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
IL6sR Serumwert über dem Normbereich	1478,8	1707	120,03	1243,55 - 1714,05	0,8466
IL6sR Serumwert im Normbereich	1513,23	1707	128,32	1261,73 - 1764,73	

(n/a = Berechnung nicht ausführbar, da alle Beobachtungen zensiert sind)

Tabelle 42: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum IL-6sR Serumwert

FFTF	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
IL6sR Serumwert über dem Normbereich	15	3	12	80
IL6sR Serumwert im Normbereich	12	2	10	83,33

3.6. IL-10

3.6.1. IL-10 Messergebnisse

Die gemessenen IL-10 Serumwerte bei 73 Morbus Hodgkin Patienten waren signifikant höher im Vergleich zu den 38 gesunden Kontrollen ($p=0,0217$; siehe Tabelle 1 und 2).

Bei Morbus Hodgkin Patienten war IL-10 im Serum bei 9 von 73 (12,3%) Patienten messbar, der Median lag unter der Nachweisgrenze und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 0 und 225,6 pg/ml.

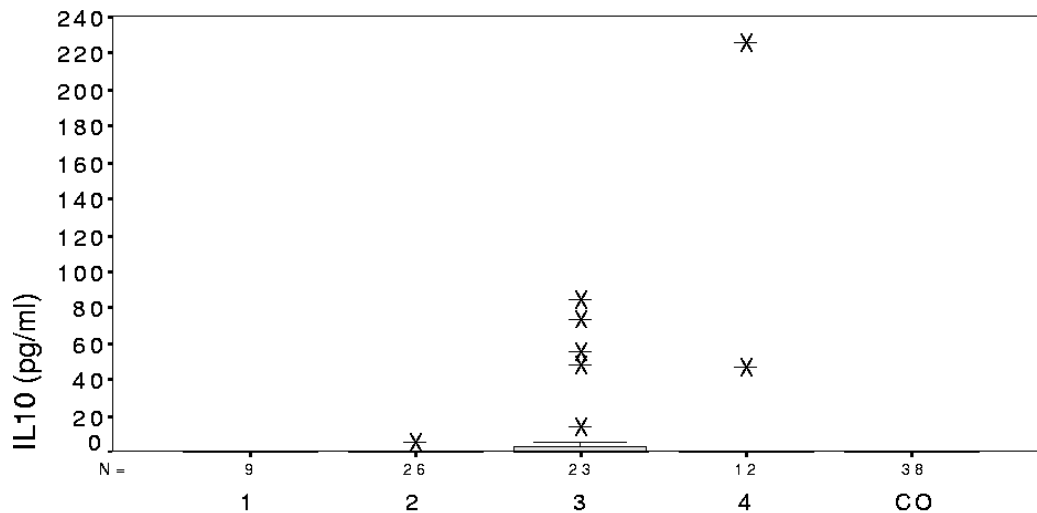
Bei Gesunden, im Vergleich zu den Morbus Hodgkin Patienten, war IL-10 im Serum bei keinem der Testpersonen nachweisbar. Die untere Grenze des Normbereichs bei der 5% Perzentile, als auch die obere Grenze des Normbereichs bei der 95% Perzentile der Gesunden lag bei 0 pg/ml.

9 von 73 (12,3%) der Morbus Hodgkin Patienten hatten einen Messwert signifikant über dem oberen Normbereich ($p=0,0217$).

3.6.2. IL-10 und klinische Parameter

Die Assoziation von klinischen Parametern mit IL-10 Serumwerten bei Morbus Hodgkin Patienten war wie folgt (siehe Abbildung 21 und Tabelle 43).

Abbildung 21: IL-10 im Serum von HD Patienten und Gesunden



1 bis 4 = klinisches Stadium; CO = Kontrollserum

(obere Grenze des Normalbereichs = 0 pg/ml (gestrichelte Linie))

Ein IL-10 Serumwert über dem Normbereich, welchen 4 von 14 Patienten mit einem Alter von 45 Jahren oder höher und 5 von 59 Patienten mit einem Alter unter 45 Jahren hatten, korrelierte im Chi-Quadrat Test signifikant ($p=0,04$) mit dem Alter von oder über 45 Jahren.

Ein IL-10 Serumwert der HD Patienten über dem Normbereich korrelierte im Chi-Quadrat Test nicht signifikant mit dem Geschlecht, dem klinischen Erkrankungsstadium, dem Vorliegen von B-Symptomen, der Histologie, dem Vorliegen eines Bulk, einem extranodalen Befall, dem Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen, einem massiven Milzbefall, einer großen mediastinalen Raumforderung, einem hohen Internationalen Risikofaktoren Score, dem Therapieerfolg, dem Erleiden eines Rezidivs oder dem vitalen Status.

3.6.3. IL-10 und Laborparameter

Die Assoziation von Standardlaborparametern der HD Patienten mit IL-10 Serumwerten war wie folgt (siehe Tabelle 44).

Tabelle 43: Patientencharakteristika und klinische Parameter in Bezug zum IL-10 Serumwert

		Total	IL10 Positiv		Pearson Chi- Quadrat Test (p)
		(n)	Nein (n)	Ja (n)	
Geschlecht	<i>männlich</i>	40	36	4	0.505
	<i>weiblich</i>	33	28	5	
Alter	<i>< 45 J</i>	59	54	5	0.04
	<i>> 45 J</i>	14	10	4	
Stadium	<i>I</i>	9	9	0	0.329
	<i>II</i>	26	24	2	
	<i>III</i>	24	19	5	
	<i>IV</i>	14	12	2	
B-Symptome	<i>Ja</i>	31	26	5	0.396
	<i>Nein</i>	42	38	4	
Histologie	<i>LP</i>	5	4	1	0.178
	<i>NS</i>	47	44	3	
	<i>MC</i>	20	15	5	
	<i>UCHD</i>	1	1	0	
Bulk	<i>Ja</i>	31	26	5	0.396
	<i>Nein</i>	42	38	4	
Extranodaler Befall	<i>Ja</i>	8	8	0	0.261
	<i>Nein</i>	65	56	9	
>=3 Lymphknoten	<i>Ja</i>	45	38	7	0.288
	<i>Nein</i>	28	26	2	
Massiver Milzbefall	<i>Ja</i>	11	8	3	0.102
	<i>Nein</i>	62	56	6	
Grosse mediastinale Raumforderung	<i>Ja</i>	13	11	2	0.712
	<i>Nein</i>	60	53	7	
Score Internationaler Index	<i>0 - 2</i>	62	56	6	0.102
	<i>3 +</i>	11	8	3	
Therapieerfolg	<i>CR</i>	65	57	8	0.707
	<i>PR</i>	5	4	1	
	<i>PRO</i>	3	3	0	
Rezidiv	<i>Ja</i>	10	7	3	0.067
	<i>Nein</i>	63	57	6	
Vitaler Status	<i>lebend</i>	66	59	7	0.169
	<i>verstorben</i>	7	5	2	

Ein IL-10 Serumwert der HD Patienten über dem Normbereich korrelierte im Chi-Quadrat Test nicht signifikant mit einer hohen BSG, einem Albuminwert unter 40g/l, einem Hämoglobingehalt unter 10,5 g/dl, einem Leukozytengehalt von oder über 15 g/l oder einem Lymphozytenanteil von unter 8%.

Tabelle 44: Korrelation von IL-10 Serumwerten mit Blutwerten

		IL10 Positiv		
		Nein (n)	Ja (n)	Pearson Chi-Quadrat Test (p)
Hohe BSG	Ja	32	6	0.349
	Nein	32	3	
Albumin*	$\geq 40\text{g/L}$	52	6	0.166
	$< 40\text{g/L}$	5	2	
Hämoglobin*	$\geq 10.5\text{g/dL}$	55	8	0.893
	$< 10.5\text{g/dL}$	8	1	
Leukozyten*	$< 15\text{ G/L}$	52	7	0.649
	$\geq 15\text{ G/L}$	10	2	
Lymphozyten*	$\geq 8\%$	53	6	0.158
	$< 8\%$	5	2	

(* = einige Werte wurden nicht erhoben bzw. dokumentiert)

3.6.4. IL-10 und Überlebensparameter

Morbus Hodgkin Patienten mit einem IL-10 Serumwert über dem Normbereich verstarben im Log Rank Test nicht signifikant häufiger, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,2086$; Odds Ratio= 3,37 (95% KI unten= 0,37; 95% KI oben= 26,68); siehe Abbildung 22 und Tabelle 45 und 46).

Abbildung 22: Überlebenszeit in Bezug zum IL-10 Serumwert

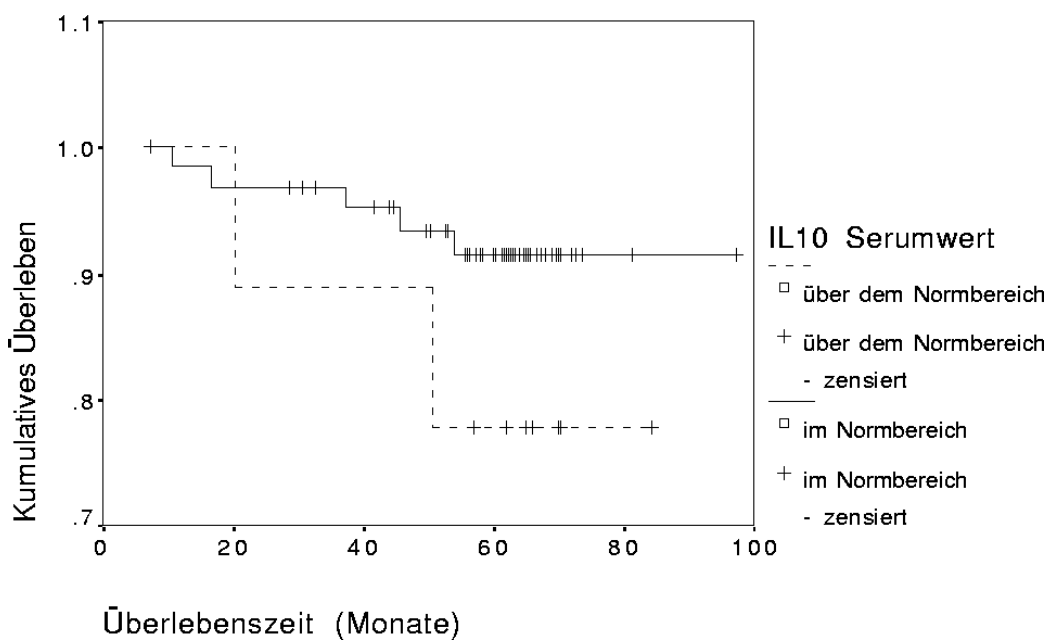


Tabelle 45: Überlebenszeit in Bezug zum IL-10 Serumwert

SV	Beobachtungzeit (Monate)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall	
IL10 Serumwert über dem Normbereich	73,47	84,32	7,17	59,42 - 87,52	0,2086
IL10 Serumwert im Normbereich	91,95	97,35	2,36	87,32 - 96,58	

Tabelle 46: Überleben in Bezug zum IL-10 Serumwert

SV	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
IL10 Serumwert über dem Normbereich	9	2	7	77,78
IL10 Serumwert im Normbereich	64	5	59	92,19

Morbus Hodgkin Patienten mit einem IL-10 Serumwert über dem Normbereich hatten im Log Rank Test kein signifikant häufigeres rezidivfreies Überleben, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,4195$; Odds Ratio= 2,84 (95% KI unten= 0,45; 95% KI oben= 16,97); siehe Abbildung 23 und Tabelle 47 und 48).

Morbus Hodgkin Patienten mit einem IL-10 Serumwert über dem Normbereich hatten eine signifikant seltenere Freiheit von Therapieversagen, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,0427$; Odds ratio= 3,75 (95% KI unten= 0,75; 95% KI oben= 19,53); siehe Abbildung 24 und Tabelle 49 und 50).

Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum IL-10 Serumwert

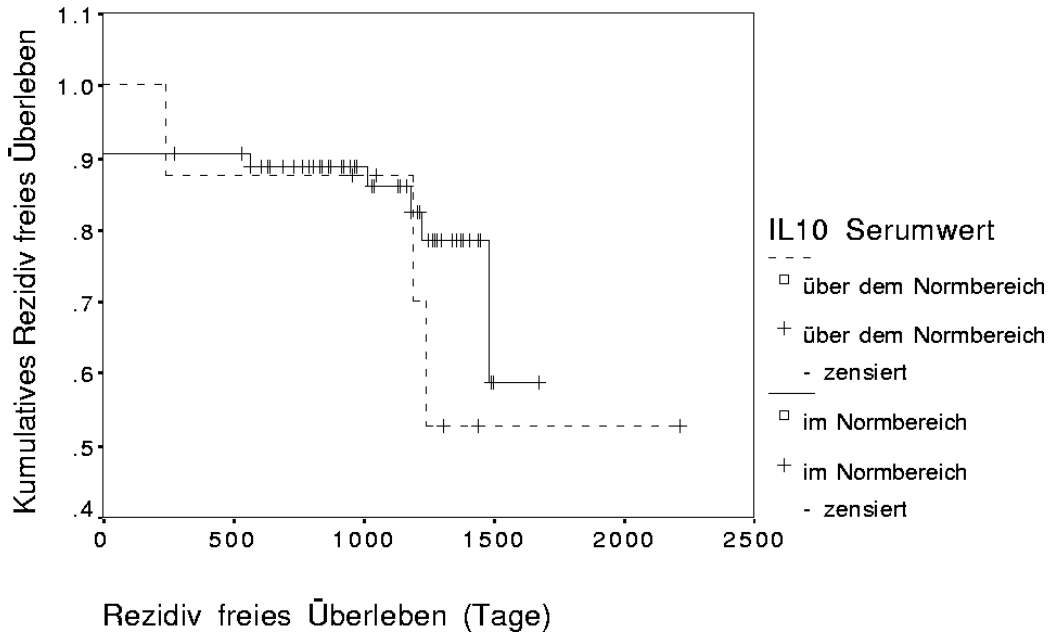


Tabelle 47: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum IL-10 Serumwert

RFS	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
IL10 Serumwert über dem Normbereich	1620,1	2218	266,2	1098,3 - 2141,8	0,4195
IL10 Serumwert im Normbereich	1404,7	1676	73,5	1260,6 - 1548,9	

Tabelle 48: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum IL-10 Serumwert

RFS	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
IL10 Serumwert über dem Normbereich	8	3	5	62,5
IL10 Serumwert im Normbereich	63	11	52	82,54

Abbildung 24: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum IL-10 Serumwert

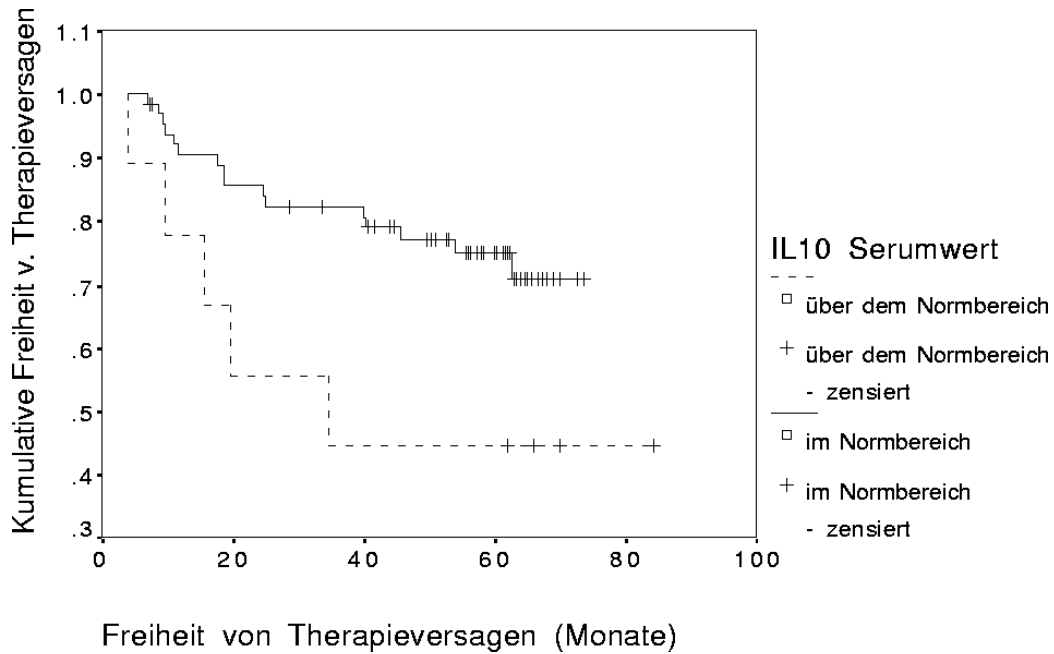


Tabelle 49: Freiheit von Therapieversagen: Beobachtungszeiten in Bezug zum IL-10 Serumwert

FFTF	Beobachtungszeit (Monate)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall	
IL10 Serumwert über dem Normbereich	46,77	34,77	11,5	24,24 - 69,3	0,0427
IL10 Serumwert im Normbereich	60,67	73,58	2,92	54,95 - 66,4	

Tabelle 50: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum IL-10 Serumwert

FFTF	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
IL10 Serumwert über dem Normbereich	9	5	4	44,44
IL10 Serumwert im Normbereich	64	16	48	75

Patienten mit einem IL-10 Serumwert im Normbereich wurden durchschnittlich 60,67 Monate beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 73,58 Monate betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 64, wovon 16 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Therapieversagen hatten. Insgesamt wurde die Beobachtung von 48 (75%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

Patienten mit einem IL-10 Serumwert über dem Normbereich wurden durchschnittlich 46,77 Monate beobachtet, wobei der längste Beobachtungszeitraum 34,77 Monate betrug. Die Anzahl der beobachteten Patienten war 9, wovon 5 Patienten während des Beobachtungszeitraumes ein Therapieversagen hatten. Insgesamt wurde die Beobachtung von 4 (44,44%) Patienten in diesem Kollektiv zensiert.

3.7. IL-12

3.7.1. IL-12 Messergebnisse

Die gemessenen IL-12 Serumwerte bei 45 Morbus Hodgkin Patienten waren signifikant höher im Vergleich zu den 10 gesunden Kontrollen ($p=0,0148$; siehe Tabelle 1 und 2).

Bei Morbus Hodgkin Patienten war IL-12 im Serum bei 44 von 45 (97,8%) Patienten messbar, der Median lag bei 4,23 $\mu\text{g/ml}$ und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 0 und 10,22 $\mu\text{g/ml}$.

Bei Gesunden, im Vergleich zu den Morbus Hodgkin Patienten, war IL-12 im Serum bei allen Testpersonen messbar, der Median lag bei 1,23 $\mu\text{g/ml}$ und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 0,99 und 1,97 $\mu\text{g/ml}$.

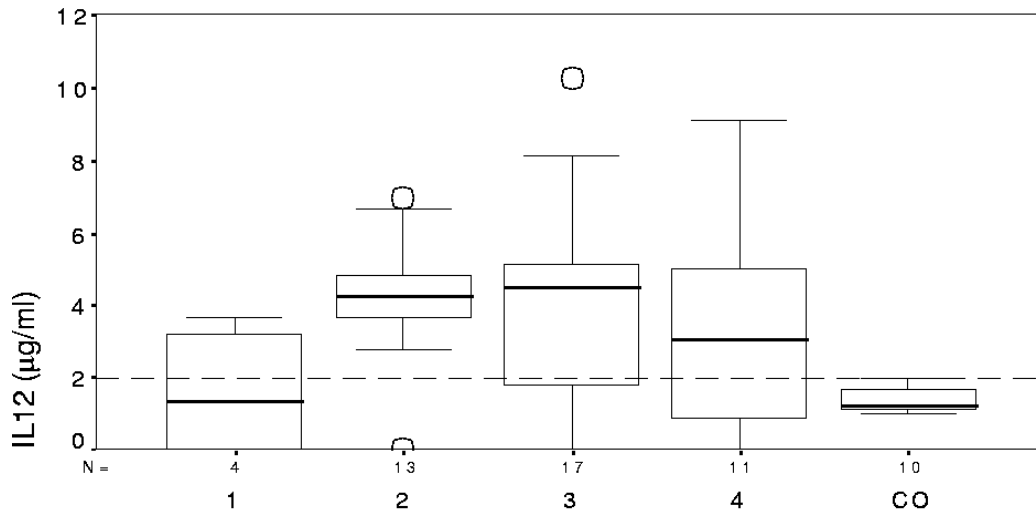
Die untere Grenze des Normbereichs bei der 5% Perzentile der Gesunden lag bei 0,99 $\mu\text{g/ml}$. Die obere Grenze des Normbereichs bei der 95% Perzentile der Gesunden lag bei 1,97 $\mu\text{g/ml}$, wobei 31 von 45 (68,89%) der Morbus Hodgkin

Patienten einen Messwert signifikant über dieser Grenze hatten ($p=0,0148$).

3.7.2. IL-12 und klinische Parameter

Die Assoziation von klinischen Parametern mit IL-12 Serumwerten bei Morbus Hodgkin Patienten war wie folgt (siehe Abbildung 25 und Tabelle 51).

Abbildung 25: IL-12 im Serum von HD Patienten und Gesunden



1 bis 4 = klinische Stadium; CO = Kontrollserum

(obere Grenze des Normalbereichs = 1,97 µg/ml (gestrichelte Linie))

Ein IL-12 Serumwert bei HD Patienten über dem Normbereich korrelierte im Chi-Quadrat Test nicht signifikant mit dem Geschlecht, einem Alter von 45 oder mehr Jahren, dem klinischen Erkrankungsstadium, dem Vorliegen von B-Symptomen, der Histologie, dem Vorliegen eines Bulk, einem extranodalen Befall, dem Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen, einem massiven Milzbefall, einer großen mediastinalen Raumforderung, einem hohen internationalen Risikofaktoren Score, dem Therapieerfolg, dem Erleiden eines Rezidivs oder dem vitalen Status.

Tabelle 51: Patientencharakteristika und klinische Parameter in Bezug zum IL-12 Serumwert

		Total (n)	IL12 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		Pearson Chi- Quadrat Test (p)
			Nein (n)	Ja (n)	
Geschlecht	<i>männlich</i>	25	9	16	0,42835
	<i>weiblich</i>	20	5	15	
Alter	<i>< 45 J</i>	33	10	23	0,84604
	<i>> 45 J</i>	12	4	8	
Stadium	<i>I</i>	5	3	2	0,17250
	<i>II</i>	14	2	12	
	<i>III</i>	15	4	11	
	<i>IV</i>	11	5	6	
B-Symptome	<i>Ja</i>	23	8	15	0,58647
	<i>Nein</i>	22	6	16	
Histologie	<i>LP</i>	2	0	2	0,5930
	<i>NS</i>	32	10	22	
	<i>MC</i>	11	4	7	
Bulk	<i>Ja</i>	19	5	14	0,83656
	<i>Nein</i>	26	9	17	
Extranodaler Befall	<i>Ja</i>	7	4	3	0,10546
	<i>Nein</i>	38	10	28	
>=3 Lymphknoten	<i>Ja</i>	30	10	20	0,64883
	<i>Nein</i>	15	4	11	
Massiver Milzbefall	<i>Ja</i>	10	3	7	0,93142
	<i>Nein</i>	35	11	24	
Grosse mediastinale Raumforderung	<i>Ja</i>	9	1	8	0,14733
	<i>Nein</i>	36	13	23	
Score Internationaler Index	<i>0 - 2</i>	35	11	24	0,93142
	<i>3 +</i>	10	3	7	
Therapieerfolg	<i>CR</i>	40	12	28	0,53669
	<i>PR</i>	2	0	2	
	<i>PRO</i>	2	1	1	
Rezidiv	<i>Ja</i>	7	2	5	0,95089
	<i>Nein</i>	37	11	26	
Vitaler Status	<i>lebend</i>	39	12	27	0,89949
	<i>verstorben</i>	6	2	4	

3.7.3. IL-12 und Laborparameter

Die Assoziation von Standardlaborparametern der HD Patienten mit IL-12 Serumwerten war wie folgt (siehe Tabelle 52).

Ein IL-12 Serumwert der HD Patienten über dem Normbereich korrelierte im Chi-Quadrat Test nicht signifikant mit einer hohen BSG, einem Albuminwert unter 40g/l, einem Hämoglobingehalt unter 10,5 g/dl, einem Leukozytengehalt

von oder über 15 g/l oder einem Lymphozytenanteil von unter 8%.

Tabelle 52: Korrelation von IL-12 Serumwerten mit Blutwerten

		IL12 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		
		Nein (n)	Ja (n)	Pearson Chi-Quadrat Test (p)
Hohe BSG	<i>Nein</i>	7	13	0,61425
	<i>Ja</i>	7	18	
Albumin*	<i>>=40g/L</i>	9	25	0,94962
	<i><40g/L</i>	1	3	
Hämoglobin*	<i>>=10.5g/dL</i>	12	23	0,48831
	<i><10.5g/dL</i>	2	7	
Leukozyten*	<i><15 G/L</i>	12	23	0,61309
	<i>>=15 G/L</i>	4	6	
Lymphozyten*	<i>>=8%</i>	13	21	0,06525
	<i><8%</i>	0	6	

(* = einige Werte wurden nicht erhoben bzw. dokumentiert)

3.7.4. IL-12 und Überlebensparameter

Morbus Hodgkin Patienten mit einem IL-12 Serumwert über dem Normbereich verstarben nicht signifikant häufiger, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich (p=0,9448; Odds Ratio= 0,89 (95% KI unten= 0,11; 95% KI oben=8,22); siehe Abbildung 26 und Tabelle 53 und 54).

Abbildung 26: Überlebenszeit in Bezug zum IL-12 Serumwert

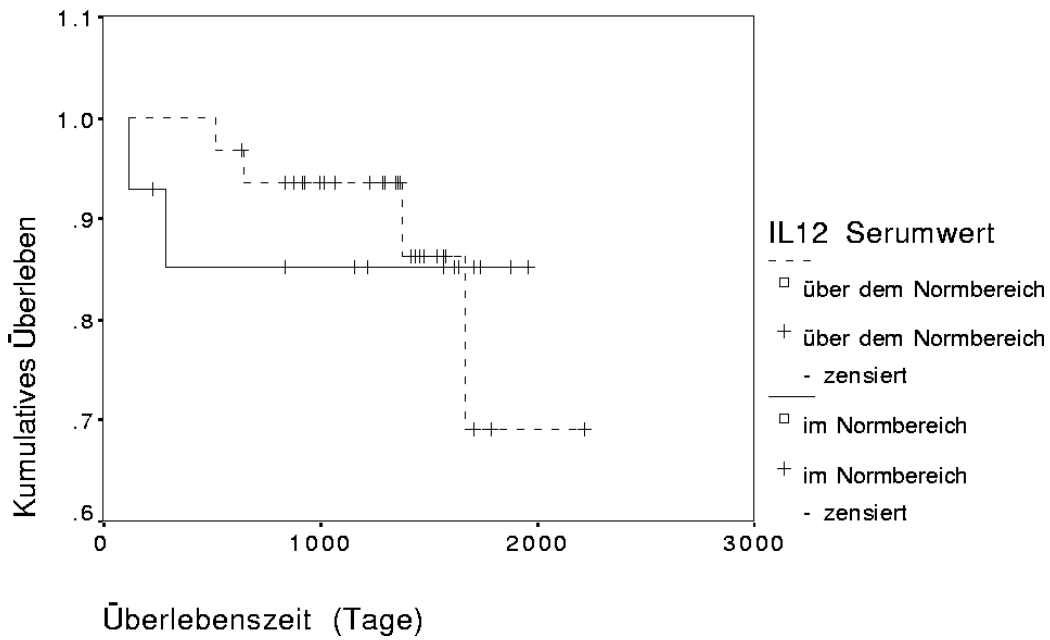


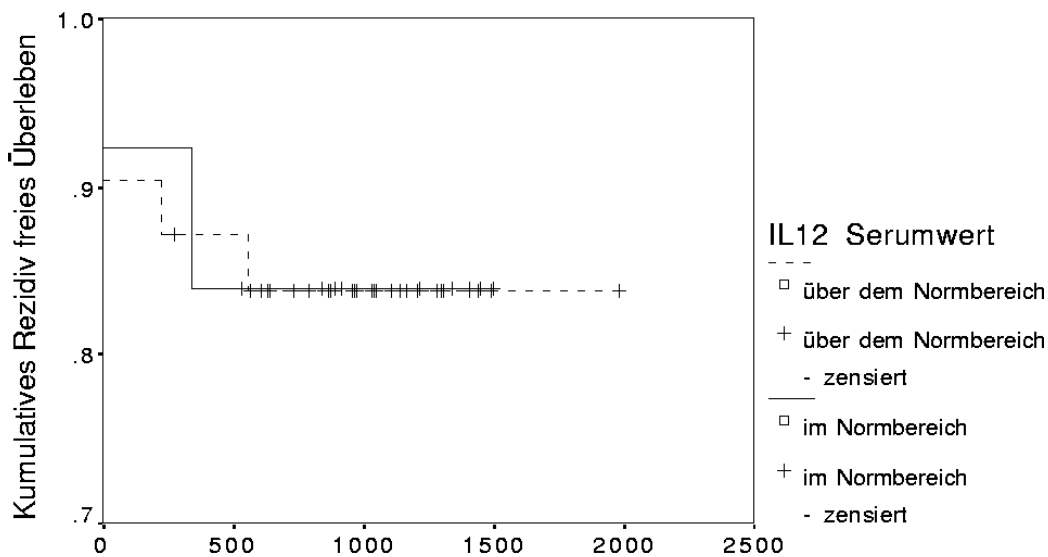
Tabelle 53: Überlebenszeit in Bezug zum IL-12 Serumwert

SV	Beobachtungzeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall	
IL12 Serumwert über dem Normbereich	1955,7	2218	118,64	1723,17 - 2188,23	0,9448
IL12 Serumwert im Normbereich	1700,79	1961	170,04	1367,51 - 2034,07	

Tabelle 54: Überleben in Bezug zum IL-12 Serumwert

SV	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
IL12 Serumwert über dem Normbereich	31	4	27	87,1
IL12 Serumwert im Normbereich	14	2	12	85,71

Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum IL-12 Serumwert



Rezidiv freies Überleben (Tage)

Morbus Hodgkin Patienten mit einem IL-12 Serumwert über dem Normbereich hatten kein signifikant häufigeres rezidivfreies Überleben, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,9876$; Odds Ratio= 1,06 (95% KI unten= 0,14; 95% KI oben= 9,34); siehe Abbildung 27 und Tabelle 55 und 56).

Tabelle 55: Rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug zum IL-12 Serumwert

RFS	Beobachtungzeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	
IL12 Serumwert über dem Normbereich	1687,46	1984	122,28	1447,78 - 1927,13	0,9876
IL12 Serumwert im Normbereich	1286,35	1499	138,64	1014,61 - 1558,09	

Tabelle 56: Rezidivfreies Überleben in Bezug zum IL-12 Serumwert

RFS	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten In Prozent (%)
IL12 Serumwert über dem Normbereich	31	5	26	83,87
IL12 Serumwert im Normbereich	13	2	11	84,62

Morbus Hodgkin Patienten mit einem IL-12 Serumwert über dem Normbereich hatten keine signifikant häufigere oder seltenere Freiheit von Therapieversagen, als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich ($p=0,975$; Odds Ratio= 1,06 (95% KI unten= 0,14; 95% KI oben= 9,34); siehe Abbildung 28 und Tabelle 57 und 58).

Abbildung 28: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum IL-12 Serumwert

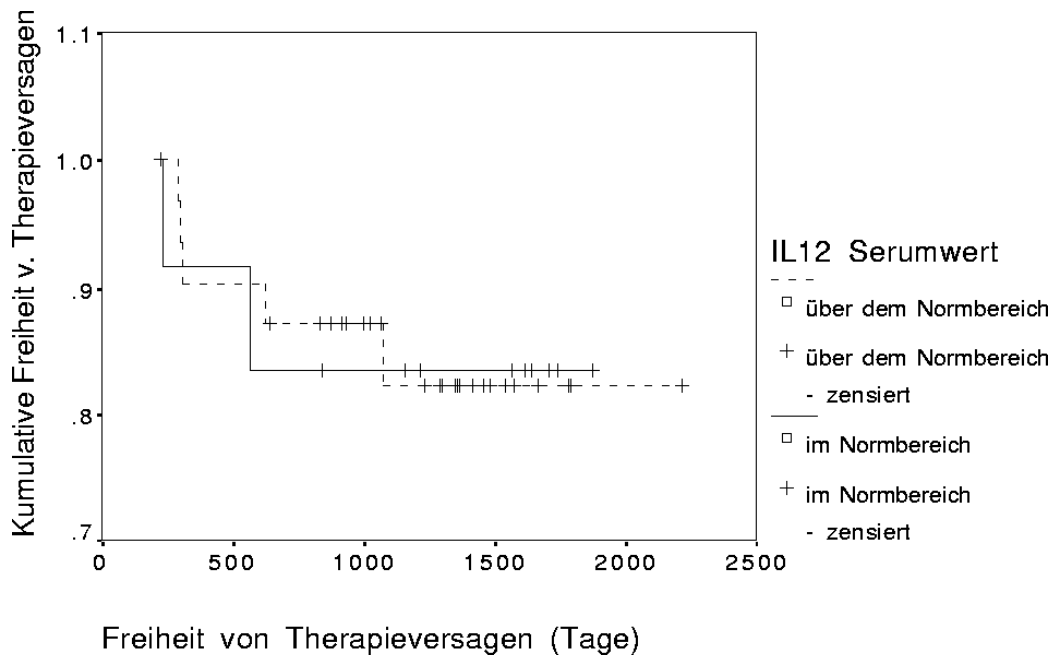


Tabelle 57: Freiheit von Therapieversagen: Beobachtungszeiten in Bezug zum IL-12 Serumwert

FFTF	Beobachtungszeit (Tage)				Signifikanz Log Rank Test (p)
	Mittelwert	längster beobachteter Zeitraum	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall	
IL12 Serumwert über dem Normbereich	1925,76	2218	119,85	1690,84 - 2160,67	0,975
IL12 Serumwert im Normbereich	1631,75	1878	160,19	1317,78 - 1945,72	

Tabelle 58: Freiheit von Therapieversagen in Bezug zum IL-12 Serumwert

FFTF	Anzahl der beobachteten Patienten	Anzahl der Vorfälle	Anzahl der zensierten Patienten	Zensierte Patienten in Prozent (%)
IL12 Serumwert über dem Normbereich	31	5	26	83,87
IL12 Serumwert im Normbereich	13	2	11	84,62

3.8. IL-13

3.8.1. IL-13 Messergebnisse

Die gemessenen IL-13 Serumwerte bei 13 Morbus Hodgkin Patienten waren signifikant niedriger im Vergleich zu den 10 gesunden Kontrollen ($p=0,035$; siehe Tabelle 1 und 2).

Bei Morbus Hodgkin Patienten war IL-13 im Serum aller Patienten messbar, der Median lag bei 47,66 $\mu\text{g/ml}$ und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 20,48 und 124,3 $\mu\text{g/ml}$.

Bei Gesunden, im Vergleich zu den Morbus Hodgkin Patienten, war IL-13 im Serum auch bei allen Testpersonen messbar, der Median lag bei 78,39 $\mu\text{g/ml}$ und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 29,67 und 147 $\mu\text{g/ml}$.

Die untere Grenze des Normbereichs bei der 5% Perzentile der Gesunden lag bei 29,67 $\mu\text{g/ml}$, die obere Grenze des Normbereichs bei der 95% Perzentile der Gesunden lag bei 147 $\mu\text{g/ml}$.

3.8.2. IL-13 und klinische Parameter, Laborparameter und Überlebensparameter

Wegen der unzureichenden Anzahl von Patienten mit einem IL-13 Serumwert unter dem unteren Normbereich oder oberhalb des oberen Normbereichs, ließen sich keine Patientenuntergruppen erstellen. Eine Korrelationsberechnung mit klinischen Parametern, Laborparametern oder Überlebensparametern ließ sich deshalb nicht anfertigen (Tabelle 59 und 60).

3.9. IFN-gamma

3.9.1. IFN-gamma Messergebnisse

Die gemessenen IFN-gamma Serumwerte bei 36 HD Patienten waren signifikant niedriger im Vergleich zu den 10 gesunden Kontrollen ($p=0,0056$; siehe Tabelle 1 und 2).

Tabelle 59: Patientencharakteristika und klinische Parameter in Bezug zum IL-13 Serumwert

		Total (n)	IL13 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		Pearson Chi- Quadrat Test (p)
			Nein (n)	Ja (n)	
Geschlecht	<i>männlich</i>	9	9	0	n/a
	<i>weiblich</i>	4	4	0	
Alter	<i>< 45 J</i>	10	10	0	n/a
	<i>> 45 J</i>	3	3	0	
Stadium	<i>I</i>	1	1	0	n/a
	<i>II</i>	1	1	0	
	<i>III</i>	5	5	0	
	<i>IV</i>	6	6	0	
B-Symptome	<i>Ja</i>	9	9	0	n/a
	<i>Nein</i>	4	4	0	
Histologie	<i>NS</i>	8	8	0	n/a
	<i>MC</i>	5	5	0	
Bulk	<i>Ja</i>	9	9	0	n/a
	<i>Nein</i>	4	4	0	
Extranodaler Befall	<i>Ja</i>	2	2	0	n/a
	<i>Nein</i>	11	11	0	
>=3 Lymphknoten	<i>Ja</i>	11	11	0	n/a
	<i>Nein</i>	2	2	0	
Massiver Milzbefall	<i>Ja</i>	4	4	0	n/a
	<i>Nein</i>	9	9	0	
Grosse mediastinale Raumforderung	<i>Ja</i>	2	2	0	n/a
	<i>Nein</i>	11	11	0	
Score Internationaler Index	<i>0 - 2</i>	9	9	0	n/a
	<i>3 +</i>	4	4	0	
Therapieerfolg	<i>CR</i>	10	10	0	n/a
	<i>PRO</i>	2	2	0	
Rezidiv	<i>Ja</i>	2	2	0	n/a
	<i>Nein</i>	10	10	0	
Vitaler Status	<i>lebend</i>	10	10	0	n/a
	<i>verstorben</i>	3	3	0	

(n/a = Berechnung nicht ausführbar, wenn die Anzahl der nicht leeren Zeilen oder Spalten eins ist.)

Tabelle 60: Korrelation von IL-13 mit Blutwerten

		IL13 Serumspiegel über dem oberen Normbereich		Pearson Chi- Quadrat Test (p)
		Nein (n)	Ja (n)	
Hohe BSG	<i>Nein</i>	5	0	n/a
	<i>Ja</i>	8	0	
Albumin*	<i>>=40g/L</i>	6	0	n/a
	<i><40g/L</i>	2	0	
Hämoglobin*	<i>>=10.5g/dL</i>	9	0	n/a
	<i><10.5g/dL</i>	3	0	
Leukozyten*	<i><15 G/L</i>	10	0	n/a
	<i>>=15 G/L</i>	2	0	
Lymphozyten*	<i>>=8%</i>	10	0	n/a
	<i><8%</i>	1	0	

(* = einige Werte wurden nicht erhoben bzw. dokumentiert; n/a = Berechnung nicht ausführbar wenn die Anzahl der nicht leeren Zeilen oder Spalten eins ist.)

Bei Morbus Hodgkin Patienten war IFN-gamma im Serum bei 33 von 36 (91,7%) Patienten messbar, der Median lag bei 19,34 µg/ml und der niedrigste gemessene Serumwert war unter der Sensitivitätsgrenze des Essays und der höchste war 95,87 µg/ml.

Bei Gesunden, im Vergleich zu den Morbus Hodgkin Patienten, war IFN-gamma im Serum aller Testpersonen messbar, der Median lag bei 245 µg/ml und der niedrigste und höchste gemessene Serumwert war 6,08 und 2504 µg/ml.

Die untere Grenze des Normbereichs bei der 5% Perzentile der Gesunden lag bei 6,08 µg/ml, wobei 4 von 36 (11,1%) der Morbus Hodgkin Patienten einen Messwert unter dieser Grenze hatten.

Die obere Grenze des Normbereichs bei der 95% Perzentile der Gesunden lag bei 2504 µg/ml.

3.9.2. IFN-gamma und klinische Parameter, Laborparameter und Überlebensparameter

Da alle außer einem HD Patienten einen IFN-gamma Serumwert unterhalb des oberen Normbereiches hatten, ließen sich keine Patientenuntergruppen definieren. Eine Korrelationsberechnung mit klinischen Parametern, Laborparametern oder Überlebensparametern ließ sich deshalb nicht anfertigen (siehe Tabelle 61 und 62).

3.10. Korrelation von Zelladhäsionsmolekülen und Interleukinen im Serum der HD Patienten

3.10.1. ICAM-1

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für ICAM-1 zu E-Selektin, VCAM-1, IL2R, IL6 und IL7.

Tabelle 61: Patientencharakteristika und klinische Parameter in Bezug zum IFN-gamma Serumwert

		Total (n)	IFN-Gamma Serumspiegel über dem oberen Normbereich		Pearson Chi-Quadrat Test (p)
			Nein (n)	Ja (n)	
Geschlecht	<i>männlich</i>	17	17	0	n/a
	<i>weiblich</i>	19	19	0	
Alter	<i>< 45 J</i>	26	26	0	n/a
	<i>> 45 J</i>	10	10	0	
Stadium	<i>I</i>	4	4	0	n/a
	<i>II</i>	14	14	0	
	<i>III</i>	11	11	0	
	<i>IV</i>	7	7	0	
B-Symptome	<i>Ja</i>	18	18	0	n/a
	<i>Nein</i>	18	18	0	
Histologie	<i>LP</i>	2	2	0	n/a
	<i>NS</i>	26	26	0	
	<i>MC</i>	8	8	0	
Bulk	<i>Ja</i>	16	16	0	n/a
	<i>Nein</i>	20	20	0	
Extranodaler Befall	<i>Ja</i>	5	5	0	n/a
	<i>Nein</i>	31	31	0	
>=3 Lymphknoten	<i>Ja</i>	22	22	0	n/a
	<i>Nein</i>	14	14	0	
Massiver Milzbefall	<i>Ja</i>	8	8	0	n/a
	<i>Nein</i>	28	28	0	
Grosse mediastinale Raumforderung	<i>Ja</i>	9	9	0	n/a
	<i>Nein</i>	27	27	0	
Score Internationaler Index	<i>0 - 2</i>	28	28	0	n/a
	<i>3 +</i>	8	8	0	
Therapieerfolg	<i>CR</i>	33	33	0	n/a
	<i>PR</i>	2	2	0	
	<i>PRO</i>	1	1	0	
Rezidiv	<i>Ja</i>	6	6	0	n/a
	<i>Nein</i>	30	30	0	
Vitaler Status	<i>lebend</i>	32	32	0	n/a
	<i>verstorben</i>	4	4	0	

(n/a = Berechnung nicht ausführbar, wenn die Anzahl der nicht leeren Zeilen oder Spalten eins ist.)

3.10.2. E-Selektin

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für E-Selektin zu ICAM-1, VCAM-1, IL10 und IL2R.

3.10.3. VCAM-1

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für VCAM-1 zu ICAM-1, E-Selektin, IL10, IL12 und IL2R.

3.10.4. GMP-140

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für GMP-140 zu IL8.

Tabelle 62: Korrelation von IFN-gamma mit Blutwerten

		IFN-Gamma Serumspiegel über dem oberen Normbereich		
		Nein (n)	Ja (n)	Pearson Chi-Quadrat Test (p)
Hohe BSG	<i>Nein</i>	16	0	n/a
	<i>Ja</i>	20	0	
Albumin*	<i>>=40g/L</i>	6	0	n/a
	<i><40g/L</i>	2	0	
Hämoglobin*	<i>>=10.5g/dL</i>	28	0	n/a
	<i><10.5g/dL</i>	8	0	
Leukozyten*	<i><15 G/L</i>	28	0	n/a
	<i>>=15 G/L</i>	7	0	
Lymphozyten*	<i>>=8%</i>	27	0	n/a
	<i><8%</i>	6	0	

(* = einige Werte wurden nicht erhoben bzw. dokumentiert; n/a = Berechnung nicht ausführbar wenn die Anzahl der nicht leeren Zeilen oder Spalten eins ist.)

3.10.5. IL6sR

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für IL6sR zu IL12.

3.10.6. IL10

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für IL10 zu E-Selektin, VCAM-1, IL12 und IL2R.

3.10.6. IL12

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für IL12 zu VCAM-1, IL6sR, IL10 und IL2R.

3.10.7. IL13

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für IL13 zu GCSF.

3.10.8. IFN-gamma

Eine signifikante positive Korrelation ergab sich für IFN-gamma zu GCSF.

Tabelle 63: Signifikanztest bezüglich der Korrelation von Serumwerten von Zell-Adhäsions-Molekülen und Interleukinen bei Morbus Hodgkin Patienten

Spearman Korrelation Koeffizienten						
(Koeffizient / (Anzahl der verglichenen Meßwerte) / 2-seitiger Signifikanztest (p))						
E-Selektin	0,4543 N(58) Sig<0,001					
VCAM-1	0,3532 N(58) Sig 0,007	0,5848 N(59) Sig<0,001				
GMP-140	0,1145 N(58) Sig 0,392	0,1057 N(59) Sig 0,425	-0,1375 N(59) Sig 0,299			
IL6sR	0,4091 N(11) Sig 0,212	0,5545 N(11) Sig 0,077	0,5455 N(11) Sig 0,083	-0,4273 N(11) Sig 0,190		
IL10	0,0557 N(38) Sig 0,740	0,3808 N(38) Sig 0,018	0,4692 N(38) Sig 0,003	0,1078 N(38) Sig 0,520	0,3249 N(27) Sig 0,098	
IL12	0,0427 N(30) Sig 0,823	0,0815 N(30) Sig 0,669	0,3685 N(30) Sig 0,045	-0,0527 N(31) Sig 0,778	0,5872 N(17) Sig 0,013	0,3469 N(42) Sig 0,024
IL13	-0,3333 N(10) Sig 0,347	-0,0667 N(10) Sig 0,855	-0,1273 N(10) Sig 0,726	-0,2909 N(11) Sig 0,385	n/a N(1) Sig n/a	0,3892 N(10) Sig 0,266
IFN-gamma	-0,1052 N(24) Sig 0,625	0,0670 N(24) Sig 0,756	-0,0500 N(24) Sig 0,816	0,0157 N(24) Sig 0,942	0,0528 N(17) Sig 0,841	0,1673 N(36) Sig 0,329
IL2R	0,3855 N(34) Sig 0,024	0,4814 N(34) Sig 0,004	0,7610 N(34) Sig<0,001	-0,2095 N(34) Sig 0,234	0,1026 N(27) Sig 0,611	0,3515 N(66) Sig 0,004
IL6	0,4349 N(38) Sig 0,006	0,1950 N(38) Sig 0,241	0,2183 N(38) Sig 0,188	0,2387 N(38) Sig 0,149	-0,0880 N(27) Sig 0,663	0,2189 N(70) Sig 0,069
IL7	0,5440 N(22) Sig 0,009	0,3646 N(22) Sig 0,095	0,1372 N(22) Sig 0,543	-0,1956 N(22) Sig 0,383	0,1974 N(19) Sig 0,418	0,1328 N(41) Sig 0,408
IL8	0,0787 N(34) Sig 0,658	0,1312 N(34) Sig 0,460	-0,0548 N(34) Sig 0,758	0,5444 N(34) Sig 0,001	-0,0640 N(25) Sig 0,761	0,0800 N(62) Sig 0,536
GCSF	0,0262 N(34) Sig 0,883	0,2659 N(34) Sig 0,129	0,2526 N(34) Sig 0,150	-0,0489 N(34) Sig 0,784	0,1345 N(27) Sig 0,504	0,1108 N(64) Sig 0,384
	ICAM-1	E-Selektin	VCAM-1	GMP-140	IL6sR	IL10

(n/a=Berechnung nicht ausführbar; signifikante Korrelation durch *Kursivdruck* hervorgehoben)

Tabelle 64: Signifikanztest bezüglich der Korrelation von Serumwerten von Zell-Adhäsions-Molekülen und Interleukinen bei Morbus Hodgkin Patienten

Spearman Korrelation Koeffizienten							
(Koeffizient / (Anzahl der verglichenen Meßwerte) / 2-seitiger Signifikanztest (p))							
IL13	-0,0908 N(13) Sig 0,768						
IFN-gamma	0,0876 N(36) Sig 0,611	-0,4000 N(4) Sig 0,600					
IL2R	<i>0,4638</i> N(39) Sig <i>0,003</i>	-0,1167 N(9) Sig 0,765	0,0839 N(33) Sig 0,642				
IL6	0,1111 N(42) Sig 0,484	-0,3939 N(10) Sig 0,260	0,1984 N(36) Sig 0,246	<i>0,3020</i> N(66) Sig <i>0,014</i>			
IL7	0,1407 N(30) Sig 0,458	0,4685 N(7) Sig 0,289	0,3222 N(26) Sig 0,108	0,2831 N(41) Sig 0,073	<i>0,3923</i> N(41) Sig <i>0,011</i>		
IL8	0,1945 N(39) Sig 0,235	-0,2929 N(9) Sig 0,444	0,3114 N(33) Sig 0,078	-0,0147 N(62) Sig 0,910	<i>0,4752</i> N(62) Sig <i><0,001</i>	-0,1047 N(40) Sig 0,520	
GCSF	0,2510 N(39) Sig 0,123	-0,7120 N(9) Sig <i>0,031</i>	<i>0,3796</i> N(33) Sig <i>0,029</i>	<i>0,2951</i> N(64) Sig <i>0,018</i>	0,0975 N(64) Sig 0,444	<i>0,3502</i> N(41) Sig <i>0,025</i>	-0,1191 N(60) Sig 0,365
	IL12	IL13	IFN-gamma	IL2R	IL6	IL7	IL8

(signifikante Korrelation durch *Kursivdruck* hervorgehoben)

4. Diskussion

4.1. HD Patienten und ICAM-1

Lösliches ICAM-1 war im Serum bei den hier untersuchten HD Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant höher nachweisbar ($p=0,0019$). Ein erhöhter ICAM-1 Serumspiegel korrelierte signifikant mit einem hohen Risikofaktoren Score der HD Patienten. Insbesondere bei männlichen Patienten war ICAM-1 signifikant häufiger erhöht und korrelierte auch signifikant mit einem höheren Erkrankungsstadium und einem niedrigen Albuminspiegel im Serum. Diese Parameter sind in ihrer Kombination als klinische Risikofaktoren bei HD Patienten beschrieben worden (31).

Zusätzlich korrelierte ein erhöhter ICAM-1 Serumspiegel mit dem Vorliegen von B-Symptomen, einem extranodalen Befall, dem Befall von 3 oder mehr Lymphknotenregionen, einer erhöhten BSG, dem Erleiden eines Rezidivs und dem vitalen Status der Patienten.

Patienten mit einem erhöhten ICAM-1 Serumwert verstarben bei Analyse mit dem Log-Rank Test signifikant häufiger ($p=0,0067$) mit einer Wahrscheinlichkeit im Odds Ratio von 91,71:1. Die Überlebenszeit nach Randomisation betrug für Patienten mit einem erhöhten Serumwert im Mittel über 4,9 Jahre.

Patienten mit einem erhöhten ICAM-1 Serumwert hatten auch eine im Log Rank Test signifikant geringere Rezidivfreiheit und Freiheit von Therapieversagen. Im Odds Ratio ergab sich bei beiden Parametern eine Chance von 4,2 zu 1 solch einen Vorfall zu erleiden, das 95% Konfidenzintervall des Odds Ratio schloss jedoch beides mal den Wert 1 ein, weshalb für diese statistische Berechnung kein signifikantes Ergebnis erzielt wurde.

ICAM-1 Serumwerte korrelierten signifikant mit den E-Selektin und VCAM-1 Serumwerten bei den untersuchten HD Patienten. Interessanterweise korrelierten ICAM-1 Serumwerte auch mit schon als signifikant erhöht beschriebenen Serumwerten bei HD Patienten von IL-2R, IL-6 und IL-7 (29).

Aufgrund der hochsignifikanten Wahrscheinlichkeit zu versterben und weil bei diesem Patientenkollektiv nicht allein der Risikofaktoren Score die Patienten definierte, welche klinisch einen ungünstigeren Verlauf aufwiesen, ergibt sich insgesamt eine signifikante prognostische Relevanz für den ICAM-1 Serumwert bei Erstdiagnose.

Schon bei immunhistochemischen Studien wurde eine Assoziation von ICAM-1 zu der Keimzentrumformation vor allem bei Patienten mit einem NS-Subtyp beschrieben (66). Ob die ICAM-1 Produktion, welche bei Epstein-Barr Virus infizierten HD Zelllinien induziert wird, auch nur bei EBV infizierten HD Patienten vorliegt, konnte nicht untersucht werden, da keine Daten diesbezüglich vorlagen (78b).

Weiterhin wurde nachgewiesen, dass eine hohe Expression von ICAM-1 in befallenen Gewebe mit einem erhöhtem Serumspiegel einhergeht (58). Dies steht im Einklang mit anderen Berichten wie auch in der hier vorgelegten Studie, dass zirkulierendes ICAM-1 bei HD-Patienten erhöht ist und einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt (14,30a). In der hier vorgelegten Studie liegen jedoch erstmals Überlebenszahlen für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren vor, was die Aussage der hier gefundenen Ergebnisse untermauert.

Prognostische Signifikanz haben ICAM-1 Serumwerte jedoch nicht nur bei HD Patienten, sondern auch bei non-Hodgkin Lymphomen, Brust- und Magenkarzinomen (1b,30b,46b,57b,77b,82b).

4.2. HD Patienten und E-Selektin

Lösliches E-Selektin war im Serum der hier untersuchten HD Patienten signifikant höher nachweisbar, als bei Gesunden ($p=0,0202$). Ein erhöhter E-Selektin Serumspiegel korrelierte signifikant mit einem hohen Risikofaktoren Score der HD Patienten ($p=0,0233$). Bei Einzelanalyse der im Risikofaktoren Score enthaltenen Faktoren, ergab sich ein signifikantes Ergebnis nur bei einem hohen Erkrankungsstadium.

Des weiteren korrelierte ein erhöhter E-Selektin Serumspiegel signifikant mit dem Vorliegen von B-Symptomen, dem Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen, einem massiven Milzbefall, einem schlechteren Therapieerfolg, einem Rezidiv und dem vitalen Status der Patienten.

Patienten mit einem erhöhtem E-Selektin Serumwert verstarben bei Analyse mit dem Log-Rank Test signifikant häufiger ($p=0,0007$) mit einer Wahrscheinlichkeit im Odds Ratio Test von 403:1. Die mittlere Überlebenszeit nach Randomisation betrug für Patienten mit einem erhöhten Serumwert über 4 Jahre. Des weiteren erlitten diese Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 5,67:1 signifikant häufiger ein Rezidiv ($p=0,0133$), als auch signifikant seltener eine Freiheit von Therapieversagen ($p=0,0168$).

E-Selektin Serumwerte korrelierten signifikant mit den ICAM-1, VCAM-1 und IL10 Serumwerten bei denselben Patienten. Interessanterweise korrelierten E-Selektin Serumwerte auch mit schon als signifikant erhöht beschriebenen Serumwerten von IL-2R bei HD Patienten (29). Beim NS Subtyp des HD wurde eine größere Anzahl von E-Selektin positiven Blutgefäßen nachgewiesen, welches mit einer Alteration der intravaskulären Koagulation einherging, durch den Nachweis von einer höheren Inzidenz intravaskulärer Thrombi (72).

Da keine Literatur über lösliches E-Selektin im Serum von HD Patienten in der National Library of Medicine katalogisiert ist, handelt es sich bei den hier vorgestellten Daten, um die erstmalige Beschreibung dieses Sachverhaltes. Die Bestätigung durch andere Untersuchungen bleibt somit abzuwarten. Bei Brust- und Magenkarzinomen hingegen wurde schon eine prognostische Signifikanz von E-Selektin Serumwerten nachgewiesen, bei non-Hodgkin Lymphomen jedoch nicht (1b,30b,82b).

Aufgrund der hochsignifikanten Wahrscheinlichkeit zu versterben, ein Rezidiv zu erleiden und keine Freiheit von Therapieversagen zu haben und weil bei diesem Patientenkollektiv nicht allein der Risikofaktoren Score die Patienten definierte, ergibt sich insgesamt eine signifikante prognostische Relevanz für den E-Selektin Serumwert bei Erstdiagnose.

4.3. HD Patienten und VCAM-1

Lösliches VCAM-1 war im Serum bei den hier untersuchten HD Patienten im Stadium 3 und 4 im Vergleich zu Gesunden höher nachweisbar, in Bezug auf alle HD Patienten konnte jedoch keine Signifikanz, sondern nur eine Assoziation nachgewiesen werden ($p=0,0511$).

Ein erhöhter VCAM-1 Serumspiegel korrelierte signifikant mit einem hohen Risikofaktoren Score der HD Patienten (31). Bei Einzelanalyse der im Risikofaktoren Score enthaltenen Faktoren, ergab sich eine signifikante Korrelation nur bei einem Stadium 4 nach Ann-Arbor und einer Lymphozytopenie.

Des Weiteren korrelierte ein erhöhter VCAM-1 Serumspiegel signifikant mit dem Vorliegen von B-Symptomen, dem Befall von drei oder mehr Lymphknotenregionen und einem massiven Milzbefall.

Patienten mit einem erhöhten VCAM-1 Serumwert verstarben häufiger als Patienten mit einem Serumwert im Normbereich, jedoch erreichte dies im Log-Rank Test ($p=0,0883$) als auch im Odds Ratio Test noch keine Signifikanz. Die mittlere Überlebenszeit nach Randomisation betrug für Patienten mit einem erhöhten Serumwert über 4,27 Jahre.

VCAM-1 Serumwerte korrelierten signifikant mit den ICAM-1, E-Selektin, IL10 und IL12 Serumwerten bei denselben Patienten. Interessanterweise korrelierten VCAM-1 Serumwerte auch mit schon als signifikant erhöht beschriebenen Serumwerten von IL-2R bei HD Patienten (29). Ein hoch signifikantes Ergebnis wie anderswo beschrieben, konnte hier nicht eindeutig nachvollzogen werden, jedoch ähnliche signifikante Korrelationen mit anderen schon als signifikant beschriebenen Faktoren ist nachzuweisen (15a). Bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) konnte VCAM-1 ebenfalls nur bei fortgeschrittenem Tumorstadium als erhöht nachgewiesen werden; dabei bestand eine signifikante Assoziation mit einer kürzeren Überlebenszeit (15b). Prognostische Signifikanz haben VCAM-1 Serumwerte auch bei Brust- und Magenkarzinomen (1b,30b).

Insgesamt konnte hier noch keine signifikante prognostische Relevanz für den VCAM-1 Serumwert bei Erstdiagnose bewiesen werden, obgleich dieser mit verschiedenen anderen als signifikant nachgewiesenen Faktoren korreliert.

4.4. HD Patienten und GMP-140

Lösliches GMP-140 war im Serum der hier untersuchten HD Patienten nicht signifikant höher nachweisbar, als bei Gesunden ($p=0,2025$). Ein erhöhter GMP-140 Serumspiegel korrelierte auch nicht signifikant mit einem hohen Risikofaktoren Score der HD Patienten, noch mit irgendeinem anderen der in dieser Studie erfassten Parameter. Erstaunlicherweise korrelierten erhöhte GMP-140 Serumwerte

hochsignifikant mit den bei denselben Patienten gemessenen IL8 Serumwerten ($p=0,001$). Insgesamt lässt sich in dieser Studie keine prognostische Relevanz für GMP-140 Serumwerte beweisen. Dies steht in Kontrast zu einem Bericht wo P-Selektin bei HD Patienten als signifikant erhöht beschrieben wurden (32).

4.5. HD Patienten und IL6sR

Lösliches IL6sR war im Serum der hier untersuchten HD Patienten signifikant höher nachweisbar als bei Gesunden ($p<0,0001$). Ein erhöhter IL6sR Serumspiegel korrelierte signifikant mit dem IL12 Serumwert der HD Patienten, sonst aber korrelierte er mit keinem anderen der in dieser Studie erfassten Parameter. Insgesamt ergibt sich für den IL6sR Serumwert keine prognostische Relevanz. Dies ist insofern von Relevanz, da IL-6 und IL-6R in HD Zelllinien nachgewiesen wurde und IL-6 Serumwerte als signifikant erhöht beschrieben worden sind (29,40). Dies mag einen Hinweis darauf geben, dass die für die Mediation des Il-6 Signals benötigten Rezeptoren nicht von den sie exprimierenden Zellen abgestoßen werden.

4.6. HD Patienten und IL-10

IL-10 war bei HD Patienten signifikant häufiger im Serum nachzuweisen als bei Gesunden. Bei 12,3% aller HD Patienten war IL-10 nachweisbar, bei 38 untersuchten Gesunden jedoch nicht. Unter allen klinischen Parametern und Laborwerten korrelierte nur ein Alter über 45 Jahren signifikant mit erhöhten Il-10 Serumwerten, welches ein unabhängiger klinischer Risikofaktor bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium des HD ist (31).

Die Analyse der Überlebensparameter ergab einen Odds Ratio mit einer Chance von 3,75 zu 1 für Il-10 positive Patienten, im Vergleich zu den IL-10 negativen Patienten, keine Freiheit von Therapieversagen zu haben nach im Mittel

60,67 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisation . Im Log Rank Test war dies statistisch signifikant mit $p=0,0427$. Das 95% Konfidenzintervall des Odds Ratio schloss jedoch den Wert 1 ein, weshalb für diesen Test kein signifikantes Ergebnis erzielt wurde. Es ergibt sich hiermit insgesamt eine prognostische Relevanz für den IL-10 Serumwert bei Erstdiagnose.

Mit einer Chance von 3,37 zu 1 ergab sich eine statistisch nicht signifikante verringerte Überlebenswahrscheinlichkeit nach im Mittel 73,47 Monaten Beobachtungszeit nach Randomisierung für IL-10 positive HD Patienten.

Das klinische und histopathologische Bild des HD ist assoziiert mit einer lokal oder systemisch unbalanzierten und/oder deregulierten Zytokinproduktion, welche vielleicht zu der Pathogenese des HD beiträgt. HD Patienten haben häufig erhöhte Serumwerte von IL-6 und Tumor Nekrose Faktor (TNF), aber auch wie in dieser Arbeit vorgestellt, von löslichen Adhäsionsmolekülen. Es ergab sich eine signifikante Korrelation von IL-10 mit E-Selektin, VCAM-1, IL-2R und IL-12, nicht jedoch mit IL-6, IL-7 und IL-8, welche beim HD als signifikant erhöht festgestellt worden sind (29).

Die Quelle des Serum IL-10 bedarf noch der Klärung. Es stammt vielleicht von den malignen HRS Zellen oder T Zellen, welche die Tumorzellen umrunden, wie es durch die in situ Hybridisierung von HD beteiligten Gewebeproben demonstriert wurde (35,55). Die verstärkte Produktion von IL-10 beim HD hängt vielleicht mit der deregulierten Zytokinproduktion und zellulären Aktivierung durch die malignen HRS Zellen zusammen und könnte ein Versuch des Organismus sein der exzessiven Aktivität von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF entgegenzuwirken (22,44,78a,84). Im Einklang mit dieser Vermutung ist der Nachweis, dass TNF die Ausschüttung von IL-10 regulieren kann (61).

Die Zytokin vermittelte Gegenregulation könnte somit als kritischer Anteil an der Pathogenese des HD gesehen werden, wobei IL-10 nur in den HRS Zellen von EBV infizierten Patienten gefunden wurde (3b). Der Mechanismus der IL-10 Induktion ist jedoch noch ungeklärt (78b). HD Patienten mit EBV positiven HRS Zellen entwickeln eine intakte humorale Immunität gegen das EBV, vermögen jedoch nicht eine zytotoxische Immunantwort gegen die immunogenen EBV Antigene zu entwickeln (23). IL-10 verschafft unter Umständen auch einen Überlebensvorteil und Immuntoleranz von EBV infizierten HRS Zellen mittels der Suppression der Funktionen von T-Zell und Antigen-präsentierenden Zellfunktionen in der Umgebung von HD involviertem Lymphgewebe. Il-10 repräsentiert vielleicht einen regulatorischen Mechanismus um anderen Zytokinen entgegenzuwirken und somit eine TH2 betonte Reaktion hervorzurufen. Der klinische Stellenwert von IL-10 Serumwerten als Vorhersageparameter für ein frühes Rezidiv und eines schlechteren klinischen Verlaufs rechtfertigt eine weiterführende detaillierte Analyse.

4.7. HD Patienten und IL12

Lösliches IL12 war im Serum der hier untersuchten HD Patienten signifikant höher nachweisbar, als bei Gesunden ($p=0,0148$). Ein erhöhter IL12 Serumspiegel korrelierte nicht signifikant mit einem hohen Risikofaktoren Score der HD Patienten, noch mit irgendeinem anderen der in dieser Studie erfassten Parameter. Interessanterweise korrelierten die IL12 Serumwerte signifikant mit den bei denselben Patienten gemessenen VCAM-1, IL6sR, IL10 und IL2R Serumwerten. Insgesamt lässt sich für IL12 in dieser Studie keine prognostische Relevanz ableiten. In Hinblick auf die Tatsache, dass bei immunohistochemischen Färbungen die meisten HD Lymphknoten als IL-12 Positiv beschrieben wurden

und nur bei diesen EBV-LMP-1 nachgewiesen wurde, ist weitergehend zu untersuchen, ob dieses auch in Zusammenhang mit VCAM-1, IL6sR, IL10 oder IL2R steht (74a).

4.8. HD Patienten und IL-13

Lösliches IL-13 war im Serum der hier untersuchten HD Patienten signifikant niedriger nachweisbar, als bei Gesunden ($p=0,035$). Die Verteilung der IL-13 Serumwerte bei HD Patienten war fast gänzlich im Bereich des Normbereichs der IL13 Verteilung bei Gesunden. Somit ließen sich keine sinnvollen Patientensubgruppen definieren und für eine Subgruppenanalyse heranziehen. Folglich lässt sich mit dieser Studie keine prognostische Relevanz für IL-13 Serumwerte bei HD Patienten ableiten.

Da IL-13 in immunohistochemischen Untersuchungen vor allem von HRS-Zellen exprimiert und durch IL-13 Antikörper das Wachstum von HRS-Zellen inhibiert wurde, ist dennoch von einem prognostischem Stellenwert von IL-13 auszugehen, weshalb weitergehende Untersuchungen, vor allem auf Zellebene, indiziert sind (41,76). Das IL-13 im Serum bei HD-Patienten signifikant niedriger als bei Gesunden nachweisbar war, bedarf jedoch noch weiterer Abklärung.

4.9. HD Patienten und IFN-gamma

Die Verteilung der Serumwerte von löslichem IFN-gamma war im Serum der hier untersuchten HD Patienten signifikant niedriger, als bei Gesunden ($p=0,0056$).

Die Verteilung der IFN-gamma Serumwerte bei HD Patienten war noch im unteren Normbereich der IFN-gamma Verteilung bei Gesunden. Somit ließen sich keine sinnvollen Patientensubgruppen definieren und für eine Subgruppenanalyse heranziehen. Folglich lässt sich mit dieser Studie keine prognostische Relevanz für IFN-gamma Serumwerte bei HD Patienten ableiten. Jedoch ist die

niedrige Expression von IFN-gamma wegen seiner bekannten immunregulatorischen Wirkung und dem Beitrag zur B-Zell Differenzierung beachtenswert.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Vergleich zu gesunden Testpersonen waren Interleukin-10, Interleukin-6 löslicher Rezeptor, Interleukin 12, ICAM-1, VCAM-1 und E-Selektin bei HD Patienten signifikant erhöht. Patienten mit einem hohen Spiegel von ICAM-1 und E-Selektin hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit als Patienten mit nicht erhöhten Serumspiegeln. Des weiteren korrelierten ICAM-1 und E-Selektin signifikant mit dem klinischen Risikofaktoren Score.

Mit den hier vorgelegten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die oben genannten CAMs mit bekannten Risikofaktoren des HD korrelieren; die Patienten mit besonders schlechtem Therapieerfolg wurden jedoch erst durch die Beachtung von erhöhten ICAM-1 und E-Selektin Serumwerten erfaßt.

Die signifikante Erhöhung und Korrelation zur Überlebenszeit von löslichem E-Selektin im Serum wird hier erstmals beschrieben. Im Falle der schon bekannten Signifikanz von sICAM-1 im Serum, liegen hier erstmals Überlebenszahlen für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren vor.

Dies gibt Anlass zu der Vermutung, welches durch die hier vorgelegten Ergebnisse auch bestätigt wird, dass auch CAMs eine prognostische Aussage in Bezug auf das Therapieergebnis bei HD Patienten zulassen. Als Konsequenz hieraus sollten größere Patientenpopulationen auf ihren Serumgehalt von ICAM-1 und E-Selektin untersucht werden, um diese als unabhängige Risikofaktoren zu bestätigen. Hierbei müssen gezielt Patienten mit primär progressivem und rezidivierendem HD untersucht werden, was nicht Gegenstand dieser Arbeit war, um Gewissheit zu haben ob man gerade diese Patienten mit bisher suboptimalem Therapieerfolg bei

Erstdiagnose identifizieren kann. Bisherige Studien konnten hierfür nur die schon bis jetzt als Risikofaktoren bekannten klinischen und laborhistochemischen Daten einschließen (39b,39c,39d).

Bei Bestätigung der hier vorgelegten Ergebnisse ist zu überlegen ob denjenigen Patienten, welche einen erhöhten CAM Serumwert haben, wegen ihrer bisher offensichtlich suboptimalen Therapie eine alternative und vielleicht auch intensiviertere Therapie anzubieten ist.

Weiterhin gelang der Nachweis, dass manche CAM auch zueinander korrelieren. Die positive Korrelation von CAMs untereinander erscheint plausibel da diese auch funktionell zusammenhängen und somit auf einen antitumorösen Entzündungsprozess mit Migration von Leukozyten durch das vaskuläre Endothelium hinweisen bzw. einer Produktion von EBV infizierten Tumorzellen. Aus welcher Quelle die CAM auch stammen, die Überexpression von CAM führt wahrscheinlich zu einer Blockierung der Leukozytenadhäsion mit einer daraus resultierenden Immunsuppression, da z.B. bei aus Blut gewonnenem ICAM-1 und VCAM-1 die weiterhin bestehende Adhäsionsfunktion nachgewiesen wurde (71,82a). Interessant ist auch das eine Korrelation von CAMs zu verschiedenen Interleukinen im Serum bei HD Patienten besteht. Funktionelle Studien auf diesen Gebieten werden noch Aufschluss hierüber geben müssen. Das die hier untersuchten CAMs keine unabhängigen prognostische Faktoren seien müssen, zeigt sich in therapeutischen Studien bei Mäusen, bei denen man sich die Expression von VCAM-1 in HD Tumorgewebe, mit deren konsekutiven Erhöhung und Detektion im Serum, zur Antikörper gesteuerten Tumorgefäßthrombosierung mit erfolgreicher Tumorstillstandretardierung zu nutzen machte (65b).

6. Literaturverzeichnis

- 1a: Adams DH, Hubscher SG, Shaw J, Rothlein R, Neuberger JM. Intercellular adhesion molecule-1 on liver allografts during rejection. Lancet 1989 Nov 11;2(8672):1122-5
- 1b: Alexiou D, Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Zbar A, Sekara E, Michail P, Rosenberg T, Diamantis T. Clinical significance of serum levels of E-Selectin, Intercellular Adhesion Molecule-1, and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Gastric Cancer Patients. Am J Gastroenterology 2003;98(2):478-85
- 2: D'Andrea A, Rengaraju M, Valiante NM, Chehimi J, Kubin M, Aste M, Chan SH, Kobayashi M, Young D, Nickbarg E. Production of natural killer cell stimulatory factor (interleukine 12) by peripheral blood mononuclear cells. J Exp Med 1992 Nov 1;176(5):1387-98
- 3a: Barker JN, Sarma V, Mitra RS, Dixit VM, Nickoloff BJ. Marked synergism between Tumor Necrosis factor alpha and interferon-gamma in regulation of keratinocyte-derived adhesion molecules and chemotactic factors. J Clin Invest 1990 Feb;85(2):605-8
- 3b: Beck A, Pätzolt D, Grabenbauer GG, Nicholls JM, Herbst H, Young LS, Niedobitek G. Expression of cytokine genes in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma: comparison with Hodgkin's disease. J Pathol 2001;194:145-51
- 4: Becker JC, Dummer R, Hartmann AA, Burg G, Schmidt RE. Shedding of ICAM-1 from human melanoma cell lines induced by IFN-gamma and Tumor necrosis Factor-alpha: Functional consequences on cell-mediated immunity. J Immunol 1991 Dec 15;147(12):4398-401

- 5: Bertagnolli MM, Lin BY, Young D, Herrmann SH. IL-12 augments antigen-dependent proliferation of activated T lymphocytes. *J Immunol* 1992 Dec 15;149(12):3778-83
- 6: Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993 Feb;91(2):379-87
- 7: Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Identification of an inducible endothelial leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987 Dec;84(24):9238-42
- 8: Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA Jr, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989 Mar 3;243(4895):1160-5
- 9: Bland J Martin, Altman Douglas G. Statistics Notes - The odds ratio. *BMJ* 2000;320:1468
- 10: Bossy D, Mattei MG, Simmons DL. The human intercellular adhesion molecule 3 (ICAM-3) gene is located in the 19p13.2-p13.3 region, close to the ICAM-1 gene. *Genomics* 1994 Oct;23(3):712-3
- 11: Briere F, Bridon JM, Servet C, Rousset F, Zurawski G, Banchereau J. IL-10 and IL-13 as B cell growth and differentiation factors. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993 Jun;35(3):233-5
- 12: Chan SH, Perussia B, Gupta JW, Kobayashi M, Pospisil M, Young HA, Wolf SF, Young D, Clark SC, Trinchieri G. Induction of interferone gamma production by natural killer cell stimulatory factor: Characterization of the responder cells and synergy with other inducers. *J Exp Med* 1991 Apr 1;173(4):869-79
- 13: Chehimi J, Starr SE, Frank I, Rengaraju M, Jackson SJ, Llanes C, Kobayashi M, Perussia B, Young D, Nickbarg E. Natural killer (NK) cell stimulatory factor increases the cytotoxic activity of NK cells from both healthy

- donors and human immunodeficiency virus-infected patients. *J Exp Med* 1992 Mar 1;175(3):789-96
- 14: Christiansen I, Enblad G, Kalkner KM, Gidlof C, Glimelius B, Totterman TH. Soluble ICAM-1 in Hodgkin's disease: a promising independent predictive marker for survival. *Leuk Lymphoma* 1995;19(3-4):243-51
- 15a: Christiansen I, Sundstrom C, Enblad G, Totterman TH. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) is an independent prognostic marker in Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1998;102(3):701-9
- 15b: Christiansen I, Sundstrom C, Kalkner KM, Bring J, Totterman TH. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) are elevated in advanced stages of non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Haematol* 1999;62:202-9
- 16: Clerici M, Ferrario E, Trabattoni D, Viviani S, Bonfanti V, Venzon DJ, Clerici E, Shearer GM, Villa ML. Multiple defects of T helper cell function in newly diagnosed patients with Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1994;30A(10):1464-70
- 17: Colotta F, Re F, Muzio M, Polentarutti N, Minty A, Caput D, Ferrara P, Mantovani A. Interleukin-13 induces expression and release of interleukin-1 decoy receptor in human polymorphonuclear cells. *J Biol Chem* 1994 Apr 29; 269(17):12403-6
- 18: Defrance T, Carayon P, Billian G, Guillemot JC, Minty A, Caput D, Ferrara P. Interleukin 13 is a B cell stimulating factor. *J Exp Med* 1994 Jan 1; 179(1):135-43
- 19: Derocq JM, Segui M, Poinot-Chazel C, Minty A, Caput D, Ferrara P, Casellas P. Interleukin-13 stimulates interleukin-6 production by human keratinocytes. Similarity with interleukin-4. *FEBS Lett* 1994 Apr 18;343(1):32-6

- 20: Doherty TM, Kastelein R, Menon S, Andrade S, Coffman RL. Modulation of murine macrophage function by IL-13. *J Immunol* 1993 Dec 15;151(12):7151-60
- 21a: Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL-1 and Interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986 Jul 1;137(1):245-54
- 21b: Etter H, Althaus R, Eugster HP, Santamaria-Babi LF, Weber L, Moser R. IL-4 and IL-13 downregulate rolling adhesion of leukocytes to IL-1 or TNF-alpha-activated endothelial cells by limiting the interval of E-Selectin expression. *Cytokine* 1998; 10(6): 395-403
- 22: Foss HD, Herbst H, Oelmann E, Samol J, Grebe M, Blankenstein T, Matthes J, Qin ZH, Falini B, Pileri S. Lymphotoxin, tumour necrosis factor and interleukine-6 gene transcripts are present in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of most Hodgkin's disease cases. *Br J Haematol* 1993 Aug;84(4):627-35
- 23: Frisan T, Sjoberg J, Dolcetti R, Boiocchi M, De Re V, Carbone A, Brautbar C, Battat S, Biberfeld P, Eckman M. Local suppression of Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxicity in biopsies of EBV-positive Hodgkin's disease. *Blood* 1995 Aug 15;86(4):1493-501
- 24: Frohman EM, Frohman TC, Dustin ML, Vayuvegula B, Choi B, Gupta A, van den Noort S, Gupta S. The induction of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression on human fetal astrocytes by interferon-gamma, tumor necrosis factor alpha, lymphotoxin, and interleukine 1 : relevance to intracerebral antigen presentation. *J Neuroimmunol* 1989 Jul;23(2):117-24
- 25: Gamble JR, Skinner MP, Berndt MC, Vadas MA. Prevention of activated neutrophil adhesion to endothelium by soluble adhesion protein GMP140. *Science* 1990 Jul 27;249(4967):414-7

- 26: Gately MK, Desai BB, Wolitzky AG, Quinn PM, Dwyer CM, Podlaski FJ, Familletti PC, Sinigaglia F, Chizzonite R, Gubler U. Regulation of human lymphocyte proliferation by a heterodimeric cytokine, IL-12 (cytotoxic lymphocyte maturation factor). *J Immunol* 1991 Aug 1;147(3):874-82
- 27: Gearing AJH and Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14(10):506-512
- 28: Germann T, Gately MK, Schoenhaut DS, Lohoff M, Mattner F, Fischer S, Jin SC, Schmitt E, Rude E. Interleukine 12/T cell stimulating factor, a cytokine with multiple effects on T helper type 1 (TH1) but not TH2 cells. *Eur J Immunol* 1993 Aug;23(8):1762-70
- 29: Gorschlüter M, Bohlen H, Hasenclever D, Diehl V, Tesch H. Serum cytokine levels correlate with clinical parameters in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995 May; 6 (5):477-82
- 30a: Gruss HJ, Dolken G, Brach MA, Mertelsmann R, Herrmann F. Serum levels of circulating ICAM-1 are increased in Hodgkin's disease. *Leukemia* 1993 Aug;7(8):1245-9
- 30b: O'Hanlon DM, Fitzsimons H, Lynch J, Tormey S, Malone C, Given HF. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1) in breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2002;38:2252-7
- 31: Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339: 1506-1514
- 32: Haznedaroglu IC, Benekli M, Ozcebe O, Savas MC, Gullu IH, Dundar SV, Kirazli S. Serum L-selektin and P-selektin levels in lymphomas. *Haematologia (Budap)* 2000;30(1):27-30
- 33: Heinrich PC, Graeve L, Rose-John S, Schneider-Mergener J, Dittrich E, Erren A, Gerhartz C, Hemann U, Lutticken C, Wegenka U. Membrane bound and soluble interleukine-6 receptor: studies on structure, regulation of

- expression, and signal transduction, *Ann N Y Acad Sci* 1995 Jul 21;762:222-36; discussion 236-7
- 34: Herbert JM, Savi P, Laplace MC, Lale A, Dol F, Dumas A, Labit C, Minty A. IL-4 and IL-13 exhibit comparable abilities to reduce pyrogen-induced expression of procoagulant activity in endothelial cells and monocytes. *FEBS Lett* 1993 Aug 16; 328(3):268-70
- 35: Herbst H, Foss HD, Samol J, Araujo I, Klotzbach H, Krause H, Agathangelou A, Niedobitek G, Stein H. Frequent expression of interleukine-10 by Epstein-Barr virus-harboring tumor cells of Hodgkin's disease. *Blood* 1996 Apr 1;87(7):2918-29
- 36: Houssiau FA, Schandene L, Stevens M, Cambiaso C, Goldman M, van Snick J, Renauld JC. A cascade of cytokines is responsible for IL-9 expression in human T cells. Involvement of IL-2, IL-4, and IL-10. *J Immunol* 1995 Mar 15;154(6):2624-30
- 37: Hsu SM, Hsu PL. Autocrine and paracrine functions of cytokines in malignant lymphomas. *Biomed Pharmacother* 1994;48:433-444
- 38: Jacobsen SE, Okkenhaug C, Veiby OP, Caput D, Ferrara P, Minty A. Interleukin 13: novel role in direct regulation of proliferation and differentiation of primitive hematopoietic progenitor cells. *J Exp Med* 1994 Jul 1;180(1):75-82
- 39a: Jacobsen SE, Veiby OP, Smeland EB. Cytotoxic lymphocytic maturation factor (interleukine-12) is a synergistic growth factor for hematopoiesis. *J Exp Med* 1993 Aug 1;178(2):413-8
- 39b: Josting A, Engert A, Diehl V, Canellos GP. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl.1): 112-6
- 39c: Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, Rudolph C, Diehl V, Engert A. New prognostic

score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2002;20(1):221-30

- 39d: Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2000;96(4):1280-1286
- 40: Jücker M, Abts H, Li W, Schindler R, Merz H, Gunther A, von Kalle C, Schaadt M, Diamantstein T, Feller AC. Expression of interleukine 6 and interleukine 6 receptor in Hodgkin's disease. Blood 1991 Jun 1;77(11):2413-8
- 41: Kapp U, Yeh WC, Patterson B, Elia AJ, Kagi D, Ho A, Hessel A, Tipsword M, Williams A, Mirtsos C, Itie A, Moyle M, Mak TW. Interleukine 13 is secreted by and stimulates the growth of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. J Exp Med 1999;189(12):1939-46
- 42: Klein S, Jucker M, Diehl V, Tesch H. Production of multiple cytokines by Hodgkin's disease derived cell lines. Hematol Oncol 1992;10:319-329
- 43: Kobayashi M, Fitz L, Ryan M, Hewick RM, Clark SC, Chan S, Loudon R, Sherman F, Perussia B, Trinchieri G. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. J Exp Med 1989 Sep 1;170(3):827-45
- 44: Kretschmer C, Jones DB, Morrison K, Schluter C, Feist W, Ulmer AJ, Arnoldi J, Matthes J, Diamantstein T, Flad HD. Tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin production in Hodgkin's disease. Am J Pathol 1990 Aug;137(2):341-51
- 45: Kyan-Aung U, Haskard DO, Poston RN, Thornhill MH, Lee TH. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 mediate the

- adhesion of eosinophils to endothelial cells in vitro and are expressed by endothelium in allergic cutaneous inflammation in vivo. *J Immunol* 1991 Jan 15;146(2):521-8
Comment in: *J Immunol*. 1991 Jul 1;147(1):380-1.
- 46a: Lee JH, An MA, Jeon JS, Song CU, Shong M, Kim YK, Ro HK. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in sera of patients with Graves' disease and Hashimoto disease. *Korean J Intern Med* 1995 Jan;10(1):10-5
- 46b: Lei KIK, Johnson PJ. The prognostic significance of serum levels of soluble Intercellular Adhesion Molecules-1 in patients with primary extranodal Non-Hodgkin Lymphomas. *Cancer* 2000;89(6):1387-95
- 47: Lobb RR, Chi-Rosso G, Leone DR, Rosa MD, Bixler S, Newman BM, Luhowskyj S, Benjamin CD, Douglas IG, Goelz SE. Expression and functional characterization of a soluble form of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1. *J Immunol* 1991 Jul 1;147(1):124-9
- 48: Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function antigen-1 (LFA-1). *Cell* 1987 Dec 4;51(5):813-9
- 49: Mattner F, Fischer S, Guckes S, Jin S, Kaulen H, Schmitt E, Rude E, Germann T. The interleukine-12 subunit p40 specifically inhibits effects of the interleukine-12 heterodimer. *Eur J Immunol* 1993 Sep;23(9):2202-8
- 50: McKenzie AN, Li X, Largaespada DA, Sato A, Kaneda A, Zurawski SM, Doyle EL, Milatovich A, Francke U, Copeland NG. Structural comparison and chromosomal localization of the human and mouse IL-13 genes. *J Immunol* 1993 Jun 15;150(12):5436-44
- 51: Minty A, Chalon P, Derocq JM, Dumont X, Guillemot JC, Kaghad M, Labit C, Leplatois P, Liauzun P, Miloux B. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating

- inflammatory and immune responses. *Nature* 1993 Mar 18;362(6417):248-50
- 52: Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukine-10. *Annu Rev Immunol* 1993;11:165-90
- 53: Mosmann TR. Properties and functions of interleukine-10. *Adv Immunol* 1994;56:1-26
- 54: Muzio M, Re F, Sironi M, Polentarutti N, Minty A, Caput D, Ferrara P, Mantovani A, Colotta F. Interleukin-13 induces the production of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and the expression of the mRNA for the intracellular (keratinocyte) form of IL-1ra in human myelomonocytic cells. *Blood* 1994 Apr 1;83(7):1738-43
- 55: Ohshima K, Suzumiya J, Akamatu M, Takeshita M, Kikuchi M. Human and viral interleukine-10 in Hodgkin's disease, and its influence on CD4+ and CD8+ T lymphocytes. *Int J Cancer* 1995 Jul 4;62(1):5-10
- 56: Osborn L, Hession C, Tizard R, Vassallo C, Luhowskyj S, Chi-Rosso G, Lobb R. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989 Dec 22;59(6):1203-11
- 57a: de Paoli P, D'Andrea M, Santini G, Zagonel V, Pinto A, Carbone A. Serum levels of adhesion molecules in haematopoietic tumours. *Immunol Today* 1994 Jul;15(7):339
- 57b: Pérez-Encinas M, Quintas A, Bendana A, Rabunal MJ, Bello JL. Correlation and prognostic value of serum soluble ICAM-1, Beta-2 Microglobulin and IL2alphaR levels in Non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymph* 1999;33(5-6):551-558
- 58: Pizzolo G, Vinante F, Nadali G, Ricetti MM, Morosato L, Marrocchella R, Vincenzi C, Semenzato G, Chilosi M. ICAM-1 tissue overexpression associated with increased

- serum levels of its soluble form in Hodgkin's disease.
Br J Haematol 1993 May;84(1):161-2
- 59: Pober JS, Gimbrone MA Jr, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, Springer TA. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukine 1, tumor necrosis factor and immune interferone. J Immunol 1986 Sep 15;137(6):1893-6
- 60: Podlaski FJ, Nanduri VB, Hulmes JD, Pan YC, Levin W, Danho W, Chizzonite R, Gately MK, Stern AS. Molecular characterization of interleukine 12. Arch Biochem Biophys 1992 Apr;294(1):230-7
- 61: van der Poll T, Jansen J, Levi M, ten Cate JW, van Deventer SI. Regulation of interleukine 10 release by tumor necrosis factor in humans and chimpanzees. J Exp Med 1994; 180:1985-1988
- 62: Poppema S. The nature of the lymphocytes surrounding Reed-Sternberg cells in nodular lymphocyte predominance and in other types of Hodgkin's disease. Am J Pathol 1989 Aug;135(2):351-7
- 63: Poppema S, Kaleta J, Hepperle B, Visser L. Biology of Hodgkin's disease, a model based on viral infection and delayed typed hypersensitivity reaction. Ann Oncol 1992 Sep;3 Suppl 4:5-8
- 64: Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. J Immunol 1993 Jan 15;150(2):353-60
- 65a: Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, de Waal Malefyt R, de Vries JE. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1993 Apr 15; 90(8):3730-4

- 65b: Ran S, Gao B, Duffy S, Watkins L, Rote N, Thorpe PE. Infarction of solid Hodgkin's tumors in mice by antibody-directed targeting of tissue factor to tumor vasculature. *Cancer Research* 1998;58:4646-53
- 66: Ree HJ, Khan AA, Qureshi MN, Teplitz C. Expression of cell adhesion molecules associated with germinal center in Hodgkin's disease: an immunohistochemical study. The germinal center related complex and histologic subtypes. *Cancer* 1994;73(4):1257-63
- 67: Rice GE, Munro JM, Bevilacqua MP. Inducible cell adhesion molecule 110 (INCAM-110) is an endothelial receptor for lymphocytes. A CD11/CD18 independent adhesion mechanism. *J Exp Med* 1990 Apr 1;171(4):1369-74
- 68: Rice GE, Munro JM, Corless C, Bevilacqua MP. Vascular and non-vascular expression of INCAM-110. A target for mononuclear leukocyte adhesion in normal and inflamed human tissues. *Am J Pathol* 1991 Feb;138(2):385-93
- 69: Rothlein R, Czajkowski M, O'Neill MM, Marlin SD, Mainolfi E, Merluzzi VJ. Induction of intercellular adhesion molecule 1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines. *J Immunol* 1988 Sep 1;141(5):1665-9
- 70: Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA. A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *J Immunol* 1986 Aug 15;137(4):1270-4
- 71: Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991 Dec 1;147(11):3788-93
- 72: Ruco LP, Pittiglio M, Dejana E, Baroni CD. Vascular activation in the histopathogenesis of Hodgkin's disease: potential role of endothelial tissue factor in intravascular thrombosis and necrosis. *J Pathol* 1993;171(2):131-6
- 73: Ruco LP, Pomponi D, Pigott R, Gearing AJ, Baiocchini A, Baroni CD. Expression and cell distribution of the

- intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, Endothelial leukocyte adhesion molecule and Endothelial cell adhesion molecule (CD31) in reactive human lymph nodes and in Hodgkin's disease. Am J Pathol 1992 Jun;140(6):1337-44
- 74a:Schwaller J, Tobler A, Niklaus G, Hurwitz N, Hennig I, Fey MF, Borisch B. Interleukine 12 expression in human lymphomas and nonneoplastik lymphoid disorders., Blood 1995 Apr 15;85(8):2182-8
- 74b:Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: Results and concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. 2000;11(Suppl.1):S81-S85
- 75: Sironi M, Sciacca FL, Matteucci C, Conni M, Vecchi A, Bernasconi S, Minty A, Caput D, Ferrara P, Colotta F. Regulation of endothelial and mesothelial cell function by interleukin-13: selective induction of vascular cell adhesion molecule-1 and amplification of interleukin-6 production. Blood 1994 Sep 15;84(6):1913-21
- 76: Skinnider BF, Elia AJ, Gascoyne RD, Trumper LH, von Bonin F, Kapp U, Patterson B, Snow BE, Mak TW. Interleukine 13 and interleukine 13 receptor are frequently expressed by Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. Blood 2001;97(1):250-5
- 77a:Stern AS, Podlaski FJ, Hulmes JD, Pan YC, Quinn PM, Wolitzky AG, Familletti PC, Stremlo DL, Truitt T, Chizzonite R. Purification to homogeneity and partial characterization of cytotoxic lymphocytic maturation factor from human B-lymphoblastoid cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1990 Sep;87(17):6808-12
- 77b:Tacyildiz N, Yavuz G, Gozdasoglu S, Unal E, Ertem U, Duru F, Ikinogullari A, Babacan E, Ensari A, Okcuoglu-Cavdar A. Serum levels and differently expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 in childhood leukemia and malignant lymphoma: prognostic

- importance and relationship with survival. *Ped Hematol Oncol* 1999;16:149-158
- 78a:Trumper L, Jung W, Dahl G, Diehl V, Gause A, Pfreundschuh M. Interleukine-7, interleukine-8, soluble TNFreceptor, and p53 protein levels are elevated in the serum of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1994;1: 93-96
- 78b:Vockerodt M, Haier B, Buttgereit P, Tesch H, Kube D. The Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1 induces Interleukine-10 in Burkitt's Lymphoma cells but not in Hodgkin's cell involving the p38/SAPK2 pathway. *Virology* 2001;280:183-98
- 79: de Vries JE, Punnonen J, Cocks BG, de Waal Malefyt R, Aversa G. Regulation of the human IgE response by IL4 and IL13. *Res Immunol* 1993 Oct; 144(8):597-601
- 80: de Waal Malefyt R, Figdor CG, Huijbens R, Mohan-Peterson S, Bennett B, Culpepper J, Dang W, Zurawski G, de Vries JE. Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. Comparison with IL-4 and modulation by IFN-gamma or IL-10. *J Immunol* 1993 Dec 1;151(11):6370-81
- 81: Willems F, Marchant A, Delville JP, Gerard C, Delvaux A, Velu T, de Boer M, Goldman M. Interleukine-10 inhibits B7 and intercellular adhesion molecule-1 expression on human monocytes. *Eur J Immunol* 1994 Apr;24(4):1007-9
- 82a:Wellicome SM, Kapahi P, Mason JC, Lebranchu Y, Yarwood H, Haskard DO. Detection of a circulating form of vascular cell adhesion molecule-1: raised levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1993 Jun;92(3):412-8
- 82b:Wolowiec D, Frydecka I, Kapelko-Slowik K, Potoczek S, Urbaniak-Kujda D, Kuliczowski K. Blood serum levels of soluble forms of adhesion molecules ICAM-1 (sICAM-1) and selectin E (s-selectin E) in patients with various

- phases of non-Hodgkin's lymphomas. Med Sci Monit 2002;8(5):BR175-8
- 83: Wong CS, Gamble JR, Skinner MP, Lucas CM, Berndt MC, Vadas MA. Adhesion protein GMP140 inhibits superoxide anion release by human neutrophils. Proc Natl Acad Sci U S A 1991 Mar 15;88(6):2397-401
- 84: Xerri L, Birg F, Guigou V, Bouabdallah R, Poizot-Martin I, Hassoun I. In situ expression of the IL-1-alpha and TNF-alpha genes by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. Int J Cancer 1992;50:689-693
- 85: Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, Taniguchi T, Hirano T, Kishimoto T. Cloning and expression of the human interleukine 6 (BSF-2 / IFN β 2) receptor. Science 1988 Aug 12;241(4867):825-8
- 86: Zurawski G, de Vries JE. Interleukin 13, an interleukin 4 like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. Immunol Today 1994 Jan;15(1):19-26
- 87: Zurawski G, de Vries JE. Interleukin 13 elicits a subset of the activities of its close relative interleukin 4. Stem Cells 1994 Mar; 12(2):169-74

7. Erklärung zur Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die folgende Publikation wurde veröffentlicht:

Bohlen H., Kessler M., Sextro M., Diehl V. and Tesch H, Poor clinical outcome of patients with Hodgkin's Disease and elevated IL-10 serum levels, Ann Hematol 2000 Mar; 79(3):110-3

Weitere Publikationen sind weder im Inland noch im Ausland erschienen.

8. Anhang

8.1. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DESKRIPTIVE STATISTIK DER GEMESSENEN SERUMWERTE BEI HD-PATIENTEN	33
TABELLE 2: DESKRIPTIVE STATISTIK DER GEMESSENEN SERUMWERTE BEI GESUNDEN BLUTSPENDERN	34
TABELLE 3: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE PARAMETER IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	36
TABELLE 4: BLUTWERTE IN BEZUG ZU ICAM-1 SERUMWERTEN	38
TABELLE 5: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	39
TABELLE 6: ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	39
TABELLE 7: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	41
TABELLE 8: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	41
TABELLE 9: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN BEOBACHTUNGSZEITEN IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	42
TABELLE 10: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	43
TABELLE 11: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE PARAMETER IN BEZUG ZUM E- SELEKTIN SERUMWERT	45
TABELLE 12: BLUTWERTE IN BEZUG ZU E-SELEKTIN SERUMWERTEN	47
TABELLE 13: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM E-SELEKTIN SERUMWERT	48
TABELLE 14: ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM E-SELEKTIN SERUMWERT	49
TABELLE 15: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM E-SELEKTIN SERUMWERT	50
TABELLE 16: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM E-SELEKTIN SERUMWERT	50
TABELLE 17: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN: BEOBACHTUNGS-ZEITEN IN BEZUG ZUM E- SELEKTIN SERUMWERT	52
TABELLE 18: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM E-SELEKTIN SERUMWERT	53
TABELLE 19: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE PARAMETER IN BEZUG ZUM VCAM- 1 SERUMWERT	55
TABELLE 20: BLUTWERTE IN BEZUG ZU VCAM-1 SERUMWERTEN	57
TABELLE 21: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM VCAM-1 SERUMWERT	58
TABELLE 22: ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM VCAM-1 SERUMWERT	59
TABELLE 23: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM VCAM-1 SERUMWERT	59
TABELLE 24: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM VCAM-1 SERUMWERT	60
TABELLE 25: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN: BEOBACHTUNGSZEITEN IN BEZUG ZUM VCAM-1 SERUMWERT	60
TABELLE 26: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM VCAM-1 SERUMWERT	61
TABELLE 27: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE PARAMETER IN BEZUG ZUM GMP- 140 SERUMWERT	62
TABELLE 28: KORRELATION VON GMP-140 SERUMWERTEN MIT BLUTWERTEN	64
TABELLE 29: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM GMP-140 SERUMWERT	65

TABELLE 30: ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM GMP-140 SERUMWERT	65
TABELLE 31: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM GMP-140 SERUMWERT	66
TABELLE 32: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM GMP-140 SERUMWERT	66
TABELLE 33: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN: BEOBACHTUNGSZEITEN IN BEZUG ZUM GMP- 140 SERUMWERT	67
TABELLE 34: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM GMP-140 SERUMWERT	68
TABELLE 35: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE PARAMETER IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT	70
TABELLE 36: KORRELATION VON IL-6SR SERUMWERTEN MIT BLUTWERTEN	70
TABELLE 37: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT.....	72
TABELLE 38: ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT	72
TABELLE 39: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT	73
TABELLE 40: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT	73
TABELLE 41: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN: BEOBACHTUNGSZEITEN IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT	74
TABELLE 42: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT.....	75
TABELLE 43: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE PARAMETER IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT	77
TABELLE 44: KORRELATION VON IL-10 SERUMWERTEN MIT BLUTWERTEN.....	78
TABELLE 45: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT	79
TABELLE 46: ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT	79
TABELLE 47: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT.....	80
TABELLE 48: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT.....	80
TABELLE 49: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN: BEOBACHTUNGSZEITEN IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT	81
TABELLE 50: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT	81
TABELLE 51: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE PARAMETER IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT	84
TABELLE 52: KORRELATION VON IL-12 SERUMWERTEN MIT BLUTWERTEN.....	85
TABELLE 53: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT	86
TABELLE 54: ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT	86
TABELLE 55: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT.....	87
TABELLE 56: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT.....	87
TABELLE 57: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN: BEOBACHTUNGSZEITEN IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT	88
TABELLE 58: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT	89
TABELLE 59: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE PARAMETER IN BEZUG ZUM IL-13 SERUMWERT	90
TABELLE 60: KORRELATION VON IL-13 MIT BLUTWERTEN	91
TABELLE 61: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND KLINISCHE PARAMETER IN BEZUG ZUM IFN- GAMMA SERUMWERT	92

TABELLE 62: KORRELATION VON IFN-GAMMA MIT BLUTWERTEN.....	93
TABELLE 63: SIGNIFIKANZTEST BEZÜGLICH DER KORRELATION VON SERUMWERTEN VON ZELL- ADHÄSIONS-MOLEKÜLEN UND INTERLEUKINEN BEI MORBUS HODGKIN PATIENTEN	94
TABELLE 64: SIGNIFIKANZTEST BEZÜGLICH DER KORRELATION VON SERUMWERTEN VON ZELL- ADHÄSIONS-MOLEKÜLEN UND INTERLEUKINEN BEI MORBUS HODGKIN PATIENTEN	95

8.2. **Abbildungsverzeichnis**

ABBILDUNG 1: ICAM-1 IM SERUM VON HD PATIENTEN UND GESUNDEN.....	35
ABBILDUNG 2: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	38
ABBILDUNG 3: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	40
ABBILDUNG 4: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM ICAM-1 SERUMWERT	42
ABBILDUNG 5: E-SELEKTIN IM SERUM VON HD PATIENTEN UND GESUNDEN	44
ABBILDUNG 6: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM E-SELEKTIN SERUMWERT	48
ABBILDUNG 7: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM E-SELEKTIN SERUMWERT.....	50
ABBILDUNG 8: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM E-SELEKTIN SERUMWERT ...	51
ABBILDUNG 9: VCAM-1 IM SERUM VON HD PATIENTEN UND GESUNDEN	54
ABBILDUNG 10: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM E-SELEKTIN SERUMWERT	58
ABBILDUNG 11: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM VCAM-1 SERUMWERT.....	59
ABBILDUNG 12: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM VCAM-1 SERUMWERT.....	61
ABBILDUNG 13: GMP-140 IM SERUM VON HD PATIENTEN UND GESUNDEN	62
ABBILDUNG 14: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM GMP-140 SERUMWERT	64
ABBILDUNG 15: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM GMP-140 SERUMWERT	66
ABBILDUNG 16: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM GMP-140 SERUMWERT	67
ABBILDUNG 17: IL-6SR IM SERUM VON HD PATIENTEN UND GESUNDEN.....	69
ABBILDUNG 18: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT	71
ABBILDUNG 19: REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT	73
ABBILDUNG 20: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM IL-6SR SERUMWERT	74
ABBILDUNG 21: IL-10 IM SERUM VON HD PATIENTEN UND GESUNDEN	75
ABBILDUNG 22: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT	78
ABBILDUNG 23: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT	80
ABBILDUNG 24: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM IL-10 SERUMWERT	81
ABBILDUNG 25: IL-12 IM SERUM VON HD PATIENTEN UND GESUNDEN	83
ABBILDUNG 26: ÜBERLEBENSZEIT IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT	85
ABBILDUNG 27: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT	86
ABBILDUNG 28: FREIHEIT VON THERAPIEVERSAGEN IN BEZUG ZUM IL-12 SERUMWERT	88