

Aus der Medizinischen Klinik II des St.Johannes-Hospitals  
Duisburg-Hamborn

Chefarzt: Prof. Dr. med. Martin Westerhausen

Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen im Blut bei Patienten mit  
Morbus Hodgkin  
-Verlaufsbeobachtung-  
Patientendaten der Medizinischen Klinik II des St.Johannes-Hospitals Duisburg-Hamborn  
von Juni 1992 bis Dezember 1997.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sabine Jendrosch

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg  
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Martin Westerhausen

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung, Übersicht und Fragestellung</b>	<b>1</b>
1.1. Einführung	1
1.2. Historischer Überblick	2
1.3. Tumorzelle	3
1.4. Assoziation des Morbus Hodgkin mit dem Epstein-Barr-Virus	5
1.5. Immunologische Veränderungen bei Morbus Hodgkin	6
1.6. Histologische Einteilung	7
1.7. Stadieneinteilung	9
1.8. Epidemiologie	10
1.9. Entwicklung der Therapie unter Berücksichtigung von prognostischen Parametern	12
1.10. Fragestellung	14
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1. <u>Darstellung I</u>	15
2.1.1. Patientengruppe und Vergleichsgruppen der Darstellung I	15
2.1.2. Datenerhebung und statistische Methoden der Darstellung I	16
2.2. <u>Darstellung II</u>	16
2.2.1. Patientengruppe und Vergleichsgruppe der Darstellung II	17
2.2.2. Datenerhebung und statistische Methoden der Darstellung II	18
2.3. Die Methode der Durchflusszytometrie zur klinischen Zelldiagnostik; Tabelle der Normwerte	19
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>21</b>
3.1. <u>Darstellung I</u> : Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin verglichen mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen und soliden Tumoren bei Erstdiagnose und Komplettremission	21
3.1.1. Erstdiagnose von Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom und Karzinom	23
3.1.1.1. Die B-Lymphozyten bei Erstdiagnose	23
3.1.1.2. Die Ratio T4/T8 bei Erstdiagnose	24

3.1.2.	Komplettremission von Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom und Karzinom	25
3.1.2.1.	Die B-Lymphozyten bei Komplettremission	25
3.1.2.2.	Die Ratio T4/T8 bei Komplettremission	27
3.1.3.	Die Lymphozytensubpopulationen im Vergleich bei Erstdiagnose und Komplettremission anhand der verschiedenen Diagnosegruppen	28
3.1.3.1.	Morbus Hodgkin	28
3.1.3.2.	Karzinom	30
3.1.3.3.	Hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom	31
3.2.	<u>Darstellung II</u> : Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin im Krankheitsverlauf	32
3.2.1.	Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin in Erstdiagnose	35
3.2.2.	Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin nach Therapie	39
3.2.2.1.	Bestrahlung	39
3.2.2.2.	Chemotherapie	41
3.2.2.3.	Multimodale Therapie	43
3.2.3.	Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin in Remission	46
3.2.3.1.	Ein Jahr Remission	48
3.2.3.2.	Zwei Jahre Remission	49
3.2.3.3.	Drei Jahre Remission	50
3.2.3.4.	Vier Jahre Remission	51
3.2.3.5.	Fünf Jahre Remission	52
3.2.3.6.	Zehn Jahre Remission	52
3.2.3.7.	Fünfzehn Jahre Remission	53
3.2.4.	Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin im Rezidiv	55
3.2.4.1.	Gruppe A: Lymphozyten vor Eintritt eines Rezidivs	57
3.2.4.2.	Gruppe B: Lymphozyten bei Eintritt eines Rezidivs	58
3.2.4.3.	Gruppe C: Lymphozyten nach Rezidiv in Remission	58

### III

3.2.4.4.	Gruppe D: Lymphozyten bei progressiver Erkrankung	59
3.2.5.	Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin in Sekundärprozessen	60
3.2.5.1.	Die Lymphozytensubpopulationen bei Eintritt einer Zweitneoplasie	60
3.2.5.2.	Die Lymphozytensubpopulationen bei Gravidität	64
3.2.5.2.1.	Fall Patientin Nr. 39	64
3.2.5.2.2.	Fall Patientin Nr. 51	66
3.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse	68
<b>4.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>71</b>
4.1.	Auswahl der Patientengruppe, Bewertung der Methode	71
4.2.	Die B -Lymphozyten bei Erstdiagnose	72
4.3.	Die T-Lymphozyten bei Erstdiagnose	73
4.4.	Effekt der Therapie auf B- und T-Lymphozyten	74
4.5.	Die B-Lymphozyten in Komplettremission	75
4.6.	Die T-Lymphozyten in Komplettremission	76
4.7.	Die B-Lymphozyten im Rezidiv	77
4.8.	Die T-Lymphozyten im Rezidiv	78
4.9.	Die B-Lymphozyten bei Eintritt einer Zweitneoplasie	79
4.10.	Die T-Lymphozyten bei Eintritt einer Zweitneoplasie	79
4.11.	Gravidität und Morbus Hodgkin	80
4.12.	Die Veränderung der B-Lymphozyten als Hinweis auf die Krankheitsaktivität	81
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>82</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>85</b>
	<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b>	<b>93</b>
	<b>Anhang: Datentabellen, Lebenslauf, Danksagung, Kurzzusammenfassung</b>	

# 1. Einleitung, Übersicht und Fragestellung

## 1.1. Einführung

Der **Morbus Hodgkin** ist eines der häufigsten Lymphome in der westlichen Welt (Küppers *et al.* 1997). Seit seiner Erstbeschreibung war die Frage nach dem infektiös-entzündlichen oder primär malignen Ursprung der Erkrankung jedoch offen geblieben. Auch wenn sich in der Klinik schon lange der Begriff des malignen Lymphoms durchgesetzt hatte, fehlte lange Zeit der formale Beweis dafür.

Mit der Etablierung der ersten Hodgkin-Zelllinien 1978 konnte die biologische Analyse ermöglicht werden (Diehl *et al.* 1990). Jedoch erst in den 90er Jahren kam es zu entscheidenden Veränderungen in der Grundlagenforschung des Morbus Hodgkin. Durch Mikrozellmanipulation mit nachfolgender Einzelzell-PCR ist es heute möglich, einzelne Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen molekulargenetisch zu charakterisieren (Küppers *et al.* 1998). Mit dieser Methode konnte die Tumor-Zelle als aus dem Keimzentrum stammende maligne B-Lymphomzelle erkannt werden (Jox *et al.* 1997).

Die Erkrankung verlief bis nach dem zweiten Weltkrieg bei den meisten Patienten tödlich (Diehl *et al.* 1998). Danach konnten unter Einsatz von Stickstoff-Lost (Mustargen) beeindruckende Remissionen hervorgerufen werden. Diese waren jedoch nur von kurzer Dauer (Goodman *et al.* 1946). Eine dramatische Verbesserung wurde erst durch die von deVita 1964 am National Cancer Institute und von Bonadonna wenig später in Mailand entwickelten Therapie-Schemata erzielt (Bonadonna *et al.* 1982; De Vita *et al.* 1970 Longo 1986). Parallel dazu erfolgte die Einführung von Hochvolt-Technik und Linearbeschleuniger in der Strahlentherapie, die eine gezieltere und verträglichere Behandlung ermöglichten (Kaplan 1972). Hierdurch konnten in den frühen Stadien nun bis zu 90 % aller Patienten geheilt werden; es schien ein Optimum erreicht, welches bis in die 90er Jahre hinein den Status quo darstellte.

Durch die Einführung des „BEACOPP“-Schemas wurde eine therapeutische Strategie vorgestellt, die das Überleben in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung noch signifikant verbesserte (Diehl *et al.* 1998).

Bis heute ist das Hodgkin-Lymphom eine der prognostisch günstigsten Tumorerkrankungen des Menschen mit einer durchschnittlichen Heilbarkeit unabhängig von allen Stadien von etwa 75-85 Prozent (Jox *et al.* 1997; Ruffer *et al.* 2000).

Dennoch bedeutet die Erkrankung für die Lebensqualität eines jeden Patienten nach wie vor eine schwerwiegende Einschränkung, die weitreichende Folgen hat: Sowohl die erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Sekundärneoplasien als Therapiefolge als auch bleibende Immundefizite mit daraus folgenden opportunistischen Infekten begleiten jeden Erkrankten lebenslang (Henry-Amar 1992, Kaldor *et al.* 1990, Ruffer *et al.* 2000).

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass es sich bei der Tumorzelle um eine klonale Population transformierter Keimzentrums-B-Zellen handelt (Küppers *et al.* 2000), gewinnen die bereits bekannten immunologischen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung eine neue Bedeutung.

In der onkologischen Ambulanz des St.-Johannes-Hospitals in Duisburg wurde über Jahre hinweg die quantitative Bestimmung von Lymphozytensubpopulationen fluoreszenzzytometrisch durchgeführt. Dabei schienen Zusammenhänge zwischen der Veränderung der B-Lymphozytenzahl und den klinischen Symptomen zu bestehen.

**Ziel dieser Arbeit** ist es, mögliche Zusammenhänge zwischen der Veränderung der Lymphozytensubgruppen und der Krankheitsaktivität beziehungsweise den sich daraus ergebenden möglichen diagnostischen Hinweisen aufzuzeigen.

## 1.2. Historischer Überblick

Thomas Hodgkin beschrieb im Jahre 1832 die erste Neoplasie des lymphatischen Systems anhand von klinischem Verlauf und makroskopischem Aspekt, die seit 1865 nach ihm benannt ist. In seinem Artikel „On Some Morbid Appearances Of The Absorbent Glands And Spleen“ veröffentlichte und diskutierte er den Zusammenhang von Lymphknoten- und Milzvergrößerung in sechs Fällen. Die Bedeutung dieser Veröffentlichung beruhte auf der Tatsache, dass erstmalig die beobachteten Symptome - Lymphknotenschwellung sowie

organische und klinische Veränderungen - als Krankheitsentität angesehen wurden, und nicht als Folge anderer entzündlicher oder neoplastischer Erkrankungen (Hodgkin 1832).

Im Jahre 1865 wurde daher erstmals der Ausdruck „Hodgkin’s Disease“ in einer Arbeit von Samuel Wilks erwähnt. In seiner Arbeit „Cases of Enlargement of The Lymphatic Glands And Spleen (Or Hodgkin’s Disease) With Remarks“ beschrieb Wilks fünfzehn Krankheitsfälle, bei denen eine Vergrößerung der Lymphknoten mit einer Vergrößerung der inneren Organe, insbesondere der Milz, einherging (Wilks 1865).

Die histologischen Untersuchungen der befallenen Lymphknoten zeigten die für das Hodgkin-Lymphom charakteristischen multinuklearen Riesenzellen. Eine erste Beschreibung der Hodgkin’schen Riesenzelle ist auf die Untersuchungen von Ollivier und Ranvier 1867 zurückzuführen. Eine genaue Histopathologie der Erkrankung gibt es seit den Untersuchungen von Christian Sternberg 1898 und Dorothy Reed 1902. Seither wird die für die Erkrankung typische Zelle Sternberg’sche Riesenzelle oder Reed-Sternberg-Zelle genannt (Reed 1902, Sternberg 1898).

Das Vorliegen von **Reed-Sternberg-Zellen** in einem adäquaten inflammatorischen Begleitinfiltrat ist obligat für die Diagnose eines M. Hodgkin (Horning 1995).

### 1.3. Tumorzelle

Die Reed-Sternberg-Zelle ist eine große mehrkernige Zelle mit 2 bis 5 Zellkernen und jeweils sehr prominenten eosinophilen Nukleolen. Die einkernige Variante, die sogenannte Hodgkin-Zelle, ist für sich genommen nicht diagnostisch. Zusätzlich gibt es Varianten dieser Zelle, insbesondere bei der Nodulären Sklerose die sogenannten „Lakunazellen“, die klares bis leicht eosinophiles Zytoplasma aufweisen, welches nach ungenügender Fixation degeneriert und artifiziell optisch leere Höfe um die erhaltenen Zellkerne hinterläßt (Rüdiger 2000).

Die Reed-Sternberg-Zelle kann auch in anderen entzündlichen oder neoplastischen Erkrankungen vorkommen. Für die Diagnose ist daher das charakteristische Begleitinfiltrat obligat (Stein 1997). Es besteht aus kleinen Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen

Granulozyten, Histiozyten, Plasmazellen und Fibroblasten in unterschiedlicher Anzahl. Die Mehrheit der Lymphozyten darunter sind aktivierte T-Helfer-Zellen, die die Tumorzellen rosettenartig umlagern (Küppers *et al.* 2000, Rüdiger 2000).

Aufgrund der Seltenheit der malignen Zelle im Tumorgewebe, die nur etwa zwei Prozent des Zellmaterials ausmacht, wurde die immunhistochemische und zytogenetische Analyse sehr erschwert (Horning 1995).

In den siebziger Jahren gelang der Nachweis, dass Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (**H-RS-Zellen**) in der Lage sind, DNA zu synthetisieren (Garvin *et al.* 1974); zytokinetische Untersuchungen zeigten Anomalien bei zahlreichen Chromosomen (Haluska *et al.* 1994, Horning 1995). Eine spezifische genetische Aberration wie etwa das Philadelphia-Chromosom bei der Chronisch-Myeloischen Leukämie konnte bislang jedoch nicht gefunden werden (Jox *et al.* 1997).

Die Etablierung der Mikromanipulation einzelner H-RS-Zellen aus dem Gefrierschnitt und die sich daran anschließende Amplifikation genomischer DNA-Fragmente mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) ermöglichte in den 90er Jahren erstmals die molekulargenetische Untersuchung einzelner Zellen (Küppers *et al.* 1993). In fast allen Fällen ließen sich klonale Ig-Genumlagerungen in den H-RS-Zellen nachweisen. Damit zeigte sich die **klonale Natur** der Tumorzelle und wies diese als **B-Zellen** aus (Küppers, *et al.* 1997).

Weiterhin fanden sich somatische Mutationen in den Ig-Genen, welche für Antigen-aktivierte B-Zellen im Verlauf von Immunantworten in Keimzentren lymphoider Organe spezifisch sind (Küppers *et al.* 1997). So konnte nachgewiesen werden, dass die H-RS-Zellen von reifen B-Zellen abstammen, die an einer Keimzentrumsreaktion teilgenommen haben. Im lymphozytenprädominanten Morbus Hodgkin zeigen klonale Ig-Gene oft Sequenzvarianten, was darauf hindeutet, dass in diesen Zellen der Hypermutationsmechanismus noch nicht abgeschlossen ist und diese Zellen folglich transformierte **Keimzentrums-B-Zellen** darstellen (Bräuninger *et al.* 1999).

Immunhistochemisch exprimieren die Tumorzellen des klassischen Morbus Hodgkin die Antigene CD30 und CD15, zu etwa 20% findet sich CD20. T-Zell-Antigene werden selten

exprimiert. Der lymphozytenprädominante Typ weist regelmäßig CD20 und epitheliales Membranantigen auf, auch J-Ketten werden als weiterer B-Zell-Marker in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gefunden (Haluska *et al.* 1994, Horning 1995, Küppers *et al.* 2000, Rüdiger 2000, Stein *et al.* 1986).

In einem geringen Prozentsatz der Fälle wurden auch T-Zell-Rezeptor-Genumlagerungen in den H-RS-Zellen nachgewiesen, was die Schlussfolgerung zulässt, dass in diesen Fällen der Morbus Hodgkin von T-Zellen abstammt (Müschen *et al.* 2000). Zu vermutlich weniger als 5% ist der Morbus Hodgkin daher ein **T-Zell-Lymphom** (Küppers *et al.* 2000). Der überwiegende Teil der Fälle ist jedoch auf eine klonale B-Zell-Proliferation zurückzuführen (Jox *et al.* 1997).

#### **1.4. Assoziation des Morbus Hodgkin mit dem Epstein-Barr-Virus**

Seroepidemiologische Untersuchungen legten schon lange den Verdacht nahe, dass das Auftreten des Lymphoms mit einer vorangegangenen Epstein-Barr-Virusinfektion (**EBV-Infektion**) zu tun haben könne. Die Wahrscheinlichkeit, nach erfolgter EBV-Infektion an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken, ist zwei- bis dreifach erhöht. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass bei manchen Patienten in der prädiagnostischen Phase abnorm hohe EBV-Titer auftraten (Gutensohn *et al.* 1981).

Doch erst 1987 gelang der Nachweis der viralen Genome in den H-RS-Zellen durch in-situ-Hybridisierung (Weiss *et al.* 1987). Bei 19-50% der Fälle wurden in industrialisierten Ländern im Tumorgewebe EBV-Genome entdeckt (Herbst *et al.* 1991, Jox *et al.* 1997). In Entwicklungsländern findet sich das Virus in bis zu 96% der untersuchten Erkrankten. Das Hodgkin-Lymphom ist nach diesen Ergebnissen in ähnlicher Weise mit dem EBV assoziiert wie das Burkitt-Lymphom (Jox *et al.* 1997).

In H-RS-Zellen werden drei EBV-kodierte Gene ausgeprägt: Herbst und Young gelang 1991 der Nachweis, dass in Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen die Gene für das nukleäre EBV-Antigen **EBNA-1** und die latenten Membranproteine **LMP-1** und **LMP-2** exprimiert werden (Herbst *et al.* 1991, Young *et al.* 1992).

LMP werden transformierende Eigenschaften zugeschrieben (Haluska *et al.* 1994, Herbst *et al.* 1991). Möglicherweise ist die EBV-Infektion der B-Lymphozyten an der Transformation und Tumorentstehung beteiligt (Küppers 2000). Das Vorkommen von EBV-negativen Tumoren könnte durch noch nicht ausreichend empfindliche Untersuchungsmethoden oder durch den Verlust des EBV nach erfolgter Infektion und Initiierung einer malignen Transformation im Sinne eines „Hit-and-run“-Mechanismus erklärt werden (Jox *et al.* 1997).

### 1.5. Immunologische Veränderungen bei M.Hodgkin

Seit der Beschreibung des Krankheitsbildes stellte sich immer wieder die Frage, in wieweit das histologische Bild eher ein entzündliches oder ein bösartiges Phänomen darstellt. Die Erkrankung zeichnet sich sowohl durch Merkmale einer Neoplasie als auch durch solche einer Entzündung aus. Manche Patienten leiden an ausgeprägten Zeichen einer **Immunreaktion** mit Fieber, Nachtschweiß und einer Erhöhung der Interleukin-2-Rezeptorspiegel im Serum (Jox *et al.* 1997).

Seit 1914 wurde bei Patienten mit M.Hodgkin die **Lymphozytopenie** beobachtet (Bunting 1914). Werte unter 1500 pro Mikroliter sind bei Initialstadien in 25% der Fälle, insgesamt bei 62% zu finden (Westerhausen 1978). Die Lymphozytenproduktion ist erheblich gesteigert, der **Lymphozytenumsatz** ist erhöht: Statt 70-115 Tagen beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit der Zellen etwa vierzehn Tage (Westerhausen, 1978).

Ein ausgeprägter **Defekt der zellulären Immunität** wurde bereits 1902 von Dorothy Reed dokumentiert, indem sie in fünf von acht Patienten eine negative Tuberkulinreaktion feststellte (Reed 1902). In Vitro zeigt sich die Schwäche der zellulären Immunität durch verminderte Blastentransformation durch Phytohämagglutinin (PHA) oder verschiedene Antigene (Fisher *et al.* 1980). Die T-Zell-Zahl, die Chemotaxis der T-Lymphozyten und die Proliferation unter Mitogenen sind herabgesetzt (Fisher *et al.* 1980, Slivnick *et al.* 1990). Die Zeichen der gestörten zellulären Immunität bleiben unabhängig von der Art der Therapie bis zehn Jahre bestehen und finden sich nicht bei Non-Hodgkin-Lymphomen (Björkholm *et al.* 1977, Slivnick *et al.* 1990). Eine erhöhte Anfälligkeit gegen Tuberkulose, Pilz- und Viruserkrankungen ist die Folge.

Eine Erhöhung von IgD, IgG und IgE, letztere meist gekoppelt mit einer Eosinophilie, sowie die Verminderung der IgM-Spiegel bei fortgeschrittener Erkrankung zeigen die **humorale Störung** bei M.Hodgkin. Diese ist jedoch weniger ausgeprägt als der zelluläre Immundefekt (Westerhausen 1978). Die Fähigkeit, Antikörper zu bilden, bleibt bis zu einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium erhalten (Aisenberg *et al.* 1963). Eine vorübergehende Verminderung der Antikörperspiegel bei Komplettremission, die sich nach einigen Jahren wieder normalisiert, ist vermutlich als Folge der Kombinationstherapie zu werten (Slivnick *et al.* 1990). Die B-Zellzahl wurde als normal oder erhöht, die Zellfunktion als ungestört beschrieben (Begemann 1993).

### 1.6. Histologische Einteilung

Die morphologische Heterogenität des Hodgkin-Lymphoms war Anlass für zahlreiche Untersuchungen und Klassifikationsvorschläge (Rosenberg 1994). Eine Klassifizierung anhand der Zahl der Tumorzellen im Infiltrat nahmen Parker und Jackson im Jahr 1947 in ihrem Buch „Hodgkin’s Disease and Allied Disorders“ vor. Später kamen die zelluläre Zusammensetzung des inflammatorischen Begleitinfiltrates, insbesondere der Lymphozytengehalt, und die Struktur des befallenen Lymphknotens als Unterscheidungskriterien hinzu (Lukes *et al.* 1966). Diese so genannte RYE-Klassifikation blieb von 1966 an über nahezu 30 Jahre gültig. Es wurden vier verschiedene histologische Typen unterschieden:

1. die **lymphozytenreiche** Form (Lymphocyte Predominance),
2. die **nodulär-sklerosierende** Form (Nodular Sclerosis),
3. die **gemischtzellige** Form (Mixed Type) und
4. die **lymphozytenarme** Form (Lymphocytic Depletion), die sich unterteilt in die diffus fibrosierende und die retikuläre Form.

Ursprünglich beobachtete man eine Prognoseverschlechterung von 1 nach 4. Aufgrund weitreichender Therapiefortschritte sind bei stadiengerechter Therapie prognostische Unterschiede jedoch kaum mehr zu beobachten (Diehl *et al.* 1994, Josting 2000, Kaplan 1980). Klinische Risikofaktoren wie B-Symptome, Stadium, Milzbefall oder

Mediastinaltumor gewannen hingegen an Bedeutung für die Therapiestrategie (Wolf *et al.* 2000).

Eine Gruppe von Lymphomen mit konstant hohem Epitheloidzellgehalt unterschied Lennert 1974 als zwei seltene Varianten der Krankheit: eine epitheloidzellreiche Lymphogranulomatose mit typischen Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen und eine epitheloidzellige Lymphogranulomatose, bei der Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen entweder ganz fehlen oder nur spärlich vorhanden sind. Beide Varianten sollen eine schlechte Prognose haben (Lennert *et al.* 1974).

Aufgrund der inzwischen vorliegenden klinischen und pathologischen Beobachtungen wird heute angenommen, dass die epitheloidzellige Lymphogranulomatose sehr verschiedenen Krankheitsbildern zuzuordnen ist, nur ein Teil konnte als M.Hodgkin identifiziert werden. Bei der epitheloidzellreichen Form des Morbus Hodgkin hingegen handelt es sich wohl am ehesten um eine besondere Variante des Mischtyps (Begemann 1993).

Die Sonderstellung des **nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphoms** wurde von der Internationalen Lymphom-Studiengruppe postuliert. Im Rahmen eines Projektes der „European Task Force on Lymphoma“ wurde es histopathologisch vom sogenannten klassischen Morbus Hodgkin abgegrenzt. Das von Lennert schon früher beschriebene lymphozytenreiche klassische Hodgkin-Lymphom wurde neu definiert (Anagnostopoulos *et al.* 2000, Harris *et al.* 1994, Mason *et al.* 1994).

Es gibt heute also zwei Gruppen der Erkrankung, den lymphozytenprädominanten Typ und die große Gruppe des klassischen Hodgkin-Lymphoms, die sich wiederum in die schon früher beschriebenen histologischen Subtypen gliedert (Tab.1).

Die noduläre Sklerose ist die in Deutschland häufigste Variante mit 60%, der Mischtyp wurde zu 24 % diagnostiziert, das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom macht etwa 7% der Fälle aus. Am seltensten sind das klassische lymphozytenreiche Hodgkin-Lymphom mit 3% aller Fälle und der lymphozytenarme Subtyp mit 1% (Berechnung der Deutschen Hodgkin Studie (Rüdiger 2000)).

Tab.1: Histologische Klassifikation (WHO 1999). In Prozentangaben die Häufigkeit des Vorkommens in Deutschland (Zit. nach: Rüdiger 2000)

I. Lymphozytenprädominanter Typ (LPHD)	7%
II. Klassisches Hodgkin-Lymphom	
1. Lymphozytenreicher Typ, nodulär oder diffus	3%
2. Nodulär-sklerosierender Typ (NS)	60%
3. Mischtyp (mixed cellularity, MC)	24%
4. Lymphozytenarmer Typ (lymphocytic depletion, LD)	1%

### 1.7. Stadieneinteilung

Die exakte Festlegung des Ausbreitungsstadiums bildet die Grundlage der Therapieplanung. In der Konferenz von Ann Arbor im Jahr 1971 wurde diese Stadieneinteilung festgelegt, welche bis heute international akzeptiert und gültig ist (Tab.2).

Das klinische Stadium wird auf Grundlage der Anamnese, des körperlichen Untersuchungsbefundes, Laborparameter sowie Röntgenbild und CT des Thorax, Ultraschall und CT des Abdomens, Skelettszintigraphie und Knochenmarkbiopsie festgelegt (Carbone *et al.* 1971, Rosenberg 1966).

Das Vorliegen von Allgemeinsymptomen wird durch den Zusatz „B“ gekennzeichnet. Extranodale singuläre Lymphommanifestation wird durch ein „E“ symbolisiert und die betroffenen Organe durch entsprechende Kürzel angegeben (Tesch *et al.* 1999).

Eine wichtige Stellung im Rahmen der prätherapeutischen Stadieneinteilung hatte bis vor wenigen Jahren die explorative Laparotomie mit Splenektomie, ausführlicher Lymphknotenbiopsie sowie Leberkeilresektion. Eine Beteiligung der Milz als entscheidende Zwischenstation zwischen den abdominellen Lymphknoten und der Leber ließ sich mit Sicherheit nur durch die histologische Untersuchung des in toto entfernten Organs ausschließen. Wurde bereits klinisch, biotisch oder durch bildgebende Verfahren ein Stadium III oder IV diagnostiziert, ergab sich keine Indikation mehr für die Laparotomie.

Die diagnostische Laparotomie mit Splenektomie hat allerdings eine bedeutende Morbidität und Letalität, so dass sie heute sehr restriktiv gehandhabt wird (Diehl *et al.* 1998).

Tab.2: Stadieneinteilung (Ann Arbor 1971, Zit. nach: Tesch *et al.* 1999)

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder Vorliegen eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen oder extranodalen Herden beiderseits des Zwerchfells
Stadium III 1	Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zoeliakale und/ oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
Stadium III 2	Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/ oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
Stadium IV	Disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
Allgemeinsymptome	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gewichtsabnahme von mehr als 10% des Körpergewichtes in den letzten 6 Monaten</li> <li>2. Fieber nichtinfektiöser Ursache über 38 Grad Celsius</li> <li>3. Nachtschweiß</li> </ol>

## 1.8. Epidemiologie

Die Inzidenz der Erkrankung ist während der letzten zehn Jahre in den Vereinigten Staaten in etwa stabil geblieben (Horning 1995). Die letzte Erhebung des National Cancer Institutes ergab eine Neuerkrankungsrate von 2,8 auf hunderttausend Einwohner. Die

Geschlechterverteilung weist eine erhöhte Prävalenz für Männer auf. Weiße sind eher betroffen als Afro-Amerikaner<sup>1</sup>.

Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt nach Studien aus den Vereinigten Staaten, England und Dänemark zwischen 1,38 und 1,94, wobei die Daten in England sich seit 1911 nicht mehr signifikant verändert haben (Kaplan 1980).

Anders als bei den meisten anderen Tumoren weist die Kurve der Erkrankungshäufigkeit einen bimodalen oder zweigipfligen Verlauf auf. Im Kindesalter ist die Erkrankung selten, steigt an bis zu einem Gipfel im Alter zwischen 25 bis 29 Jahren. Die Inzidenzrate nimmt in der Folge etwas ab, ab dem 45. Lebensjahr beginnt ein erneuter Anstieg bis zum zweiten Gipfel in der siebten Lebensdekade (MacMahon 1966, Correa *et al.* 1971).

Das Vorkommen in der Kindheit (0-14 Jahre) ist häufig verbunden mit dem histologischen Mischtyp und der deutlichsten männlichen Prävalenz. Unter jungen Erwachsenen (15-34 Jahre) überwiegt die nodulär-sklerosierende Form, die mit einer besseren Prognose verbunden ist, während bei den älteren Erwachsenen (55-74 Jahre) wiederum der Mischtyp mit schlechterer Prognose überwiegt (Horning 1995).

In Abhängigkeit von den demographischen Gegebenheiten ist die Erkrankungsrate in Dänemark und den Niederlanden höher für junge Erwachsene unter 40 Jahren, niedriger bei den Älteren (MacMahon 1966). In Japan, Singapur und Indien ist die Erkrankung seltener als in den übrigen Ländern (Correa *et al.* 1971). Nach einer Veröffentlichung der Weltgesundheitsorganisation von 1955 wurde eine erhöhte Mortalitätsrate für die Niederlande und Dänemark und eine verminderte für Japan und Australien beschrieben. Eine auffällige Erhöhung der Erkrankungsrate wiederum fand sich bei Kindern in Zentral- und Südamerika (Kaplan 1980).

Ein Zusammenhang zwischen niedrigem sozioökonomischen Status und der Erkrankungshäufigkeit im Kindesalter scheint zu bestehen, während junge Erwachsene eher in Abhängigkeit von höherem sozioökonomischem Status, verbunden mit hoher Intelligenz, kleinen Familien mit wenig Sozialkontakten und hohem Bildungsstandard

---

<sup>1</sup> Quelle: [www.nci.com](http://www.nci.com) National Cancer Institute: Surveillance Epidemiology and End Results (SEER-Programm), Veröffentlichung von 2003

erkranken (Gutensohn *et al.* 1981). Eine erhöhte Erkrankungshäufigkeit unter Verwandten wurde beschrieben (Gruffermann *et al.* 1977).

Durch diese Daten wird das Konzept gestützt, dass die Erkrankung eine infektiöse Ursache haben könne. Ähnlich wie bei der Poliomyelitis könnte eine spätere Infektion zu einem erhöhten Risiko führen, als junger Erwachsener zu erkranken. In weniger entwickelten Ländern, in denen eine frühe Infektion wahrscheinlich ist, gibt es mehr Erkrankungen unter Kindern, in den entwickelten Ländern verschiebt sich das Erkrankungsalter hin zur Adoleszenz. Ein ähnliches Erkrankungsmuster zeigt sich für die Infektion mit EBV (Horning 1995).

### **1.9. Entwicklung der Therapie unter Berücksichtigung von prognostischen Parametern**

Bis in die sechziger Jahre dieses Jahrhunderts verlief die Erkrankung zumeist tödlich, auch wenn frühe Stadien nach den Untersuchungen von Vera Peters und Henry Kaplan mit entsprechender Technik durch Radiotherapie heilbar waren (Diehl *et al.* 1998, Kaplan 1968). Erst durch die Entwicklung der Chemotherapie konnte die Prognose von Patienten in fortgeschrittenen Stadien deutlich verbessert werden.

Kurz nach dem zweiten Weltkrieg wurde beobachtet, dass das Nitrogen Mustard (Mechlorethamin) Remissionen hervorrufen konnte, diese waren jedoch nur von kurzer Dauer (Goodman *et al.* 1946). Einen Meilenstein in der Entwicklung stellte 1964 die Veröffentlichung von Vincent DeVita und Mitarbeitern dar, in welcher das MOPP-Schema vorgestellt wurde, eine Kombination aus Mechlorethamin, Oncovin, Procarbazin und Prednisolon, wodurch mit einem rezidivfreien Langzeitüberleben von 66 Prozent gerechnet werden konnte (De Vita *et al.* 1970, Jacobs 1993). In Deutschland wurde anstelle von Mechlorethamin Cyclophosphamid mit gleichen Resultaten bei weniger Nebenwirkungen verwendet (Wolf *et al.* 2000).

Als alternatives Behandlungsschema wurde von der Arbeitsgruppe um Bonadonna in Mailand das ABVD-Schema entwickelt, das eine Kombination von Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin vorsieht (Bonadonna *et al.* 1982). Dieses konnte

bei Therapieresistenz unter MOPP allein oder mit MOPP im Wechsel angewandt werden. Trotz höherer Remissionsraten und eines günstigeren Toxizitätsprofils konnte bis vor kurzem die Langzeitüberlebensrate von 60 Prozent bei Patienten mit disseminiertem M.Hodgkin nicht signifikant verbessert werden (Wolf *et al.* 2000). Erst eine Intensivierung der Therapie unter Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren in den letzten Jahren wirkte sich günstig auf die Zahl der Langzeitremissionen aus (Diehl *et al.* 1998).

Bis Mitte der neunziger Jahre wurden die Lymphome der **limitierten Stadien** (Stadium I und II A und B ohne Risikofaktoren) nach dem sogenannten „extended field“-Verfahren bestrahlt. Dabei wurden sämtliche supradiaphragmale Lymphknotenregionen, auch die nicht befallenen, sowie zusätzlich die aortalen Lymphknoten einschließlich des Milzhilus und der Milz in die Bestrahlung eingeschlossen. Liegt der Erkrankungsherd unterhalb des Zwerchfells, erfolgte die Bestrahlung in Form des umgekehrten Ypsilon. Die verwendete Dosis betrug in der Regel 40 bis 44 Gray in vier Wochen (Horning 1995, Wolf *et al.* 2000).

Die Stadien I A und B sowie II A mit Risikofaktor, Stadium II B mit den Risikofaktoren hohe BSG und Befall von mehr als drei Lymphknotenarealen und Stadium III A ohne Risikofaktor werden als **intermediäre Prognosegruppe** zusammengefasst und wurden mit kombinierter Chemo- und Radiotherapie behandelt. An vier Zyklen einer Polychemotherapie wurde wiederum Extended-field-Bestrahlung angeschlossen (Wolf *et al.* 2000).

Als Risikofaktoren gelten folgende Parameter:

- großer Mediastinaltumor
- Extranodalbefall
- Massiver Milzbefall
- hohe BSG (A-Stadien > 50 mm, B-Stadien > 30 mm in der ersten Stunde)
- Befall von drei oder mehr Lymphknotenarealen

In den **fortgeschrittenen Stadien** III B und IV A und B wurde die Kombination von COPP/MOPP- und ABVD angewandt (Wolf *et al.* 2000).

Aufgrund der Langzeittoxizität der „extended field-Bestrahlung“, namentlich der hohen Rate von sekundären soliden Tumoren, gilt diese heute als obsolet (Henry-Amar 1992,

Wolf *et al.* 2000). Auch für frühe Stadien der Erkrankung wird heute eine Kombinationstherapie aus zwei bis vier Zyklen einer konventionellen Chemotherapie und einer feld- und dosisreduzierten Bestrahlung im involved field empfohlen (Wolf *et al.* 2000).

Auch in den intermediären Stadien wird die extended-field-Bestrahlung durch involved-field in Kombination mit Chemotherapie ersetzt (Wolf *et al.* 2000). Für den fortgeschrittenen Morbus Hodgkin entstand unter Zufügung von Etoposid und Verzicht auf Vinblastin und Dacarbazin aus der Kombination COPP/ABVD das dosisäquivalente BEACOPP-Schema (Diehl *et al.* 1998)

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei den limitierten Stadien liegt heute bei 90-95 Prozent; allerdings liegt die rezidivfreie Überlebensrate mit 60-81 Prozent signifikant niedriger (Diehl *et al.* 1998). Bei den intermediären Stadien kann von 80-90 Prozent Langzeitremissionen ausgegangen werden (Diehl *et al.* 1998). Die Zahl der Remissionen bei der fortgeschrittenen Erkrankung lag bisher bei 50-60 Prozent, hier kam es jedoch durch den Einsatz neuer Therapieprotokolle ebenfalls zu einer Verbesserung der Prognose (Wolf *et al.* 2000). Die Langzeitergebnisse müssen noch abgewartet werden.

### **1.10. Fragestellung**

Nachdem immunologische Veränderungen und Veränderungen der Lymphozytenzahlen im Verlauf einer Lymphogranulomatose bereits bekannt sind und auch ein Zusammenhang zwischen Aktivität der Erkrankung und der Lymphozytenzahl von einigen Autoren diskutiert wurde (Begemann 1993, Slivnick *et al.* 1990), sind es aber insbesondere die Störungen der zellulären Immunität, über die Einigkeit besteht und die mit der Krankheitsaktivität in Verbindung gebracht wurden, während die Veränderung der B-Lymphozyten bisher wenig Beachtung fanden. Dabei wäre vor dem Hintergrund, dass das Hodgkin-Lymphom zumeist ein Lymphom der B-Zell-Reihe darstellt, eine daraus resultierend spezifische Veränderung des B-Zell-Systems zu erwarten.

Bei gelegentlichen Untersuchungen an Lymphozyten mittels Durchflusszytometrie im St. Johannes-Hospital wurde bemerkt, dass die B-Lymphozyten bei Patienten mit M. Hodgkin

in Remissionsstadien über die Norm erhöht waren. Im Falle eines Rezidivs waren die Werte wieder im subnormalen Bereich. Vor diesem Hintergrund wurde eine systematische Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen durchgeführt.

Das Anliegen der vorliegenden Arbeit ist es, zu klären, ob es sich bei den Beobachtungen um einen Regelbefund handelt, der spezifisch für Patienten mit Morbus Hodgkin ist, und ob die Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen der Krankheitsaktivität entsprechen, d.h. ob bei Aktivität der Erkrankung, bei Progression, Rezidiv und vor allem auch bei Remission typische Konstellationen der Lymphozytensubpopulationen zu erwarten sind.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Darstellung I**

In einem ersten Arbeitsgang untersuchten wir, ob die zufällig festgestellten Veränderungen der Lymphozytensubgruppen bei Morbus Hodgkin bei Erstdiagnose und in Remission gegenüber anderen Patientengruppen mit malignen Erkrankungen statistisch signifikant sind. Die Vergleichsgruppen sollten sich möglichst nur anhand der Diagnose unterscheiden. Die Erkrankung sollte maligne sein, Chemo- und Strahlentherapie sollte in allen Gruppen erfolgen.

#### **2.1.1. Patientengruppe und Vergleichsgruppen der Darstellung I**

In die erste Untersuchung wurden alle Patienten aufgenommen, die die onkologische Ambulanz des St.Johannes-Hospitals in Duisburg-Hamborn von Juni 1992 bis November 1995 aufsuchten und bei denen die Diagnose eines Morbus Hodgkin, eines hoch malignen Non-Hodgkin-Lymphoms oder eines Karzinoms gestellt worden war. Bis zum November 1995 waren dies 67 Patienten mit Morbus Hodgkin, 86 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom und 112 Patienten mit solidem Karzinom. Es handelte sich um Patienten mit frischer Erkrankung zur Erstdiagnose, Patienten, die sich bereits in Therapie befanden, und

Patienten, welche nach erfolgreicher Behandlung zur Nachkontrolle in die Ambulanz kamen.

Regelhaft wurden die Patienten klinisch untersucht, Blut wurde entnommen und die relativen und absoluten Zellzahlen wurden ermittelt.

### **2.1.2. Datenerhebung und statistische Methoden der Darstellung I**

Die prozentualen Werte der B-Lymphozyten und die Ratio T4/T8 der Patienten wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt der Komplettremission erfasst und in eine „Dokumed“-Datenbank eingegeben. Die Statistische Auswertung wurde mit dem SPSS-Programmpaket Version 4 und 5 durchgeführt (SPSS: Statistical Package for the Social Sciences, Großrechnerversion für PC) (Schübo 1991).

Zur statistischen Überprüfung wurde der T-Test für unverbundene Stichproben und der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Das Signifikanzniveau wurde festgelegt mit 1-5% als signifikant und kleiner 1% als hochsignifikant, d.h. bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 Prozent ( $p \leq 0.05$ ) wurde der Test als statistisch gesichert gewertet (Harms 1992, Ramm 1987). Grafiken wurden mit SPSS und Microsoft Word Version 8.0 erstellt.

## **2.2. Darstellung II**

In einem weiteren Arbeitsgang untersuchten wir Besonderheiten der Lymphozytensubpopulationen bei Patienten mit Morbus Hodgkin in Abhängigkeit vom Stadium, nach Therapie, während der Remission, im Rezidiv und bei besonderen Ereignissen (Schwangerschaft oder Zweitneoplasie), um Aussagen über die Veränderungen zu bestimmten Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs zu bekommen.

### 2.2.1. Patientengruppe und Vergleichsgruppe der Darstellung II

Die Patienten wurden je nach Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs in Gruppen eingeteilt. Um möglichst große Untergruppen zu bekommen, wurde die Datenbank um Patienten erweitert, die von Dezember 1995 bis Dezember 1997 zur Untersuchung in die onkologische Ambulanz des St.-Johannes-Hospitals kamen und bei denen die Diagnose M.Hodgkin gestellt worden war. Bis 1997 konnte die Datenbank der Hodgkin-Patienten demnach auf 75 Patienten aufgestockt werden.

Als Vergleichsgruppe dienten 13 gesunde Probanden, 3 Männer und 10 Frauen im Alter zwischen 21 und 63 Jahren. Es handelte sich hierbei um zufällig ausgewählte Mitarbeiter der onkologischen Ambulanz (Tab.3).

Tab.3: Labordaten der Vergleichsgruppe

Probanden- nummer	B-Lymph. abs.	T4-Lymph. abs.	T8-Lymph. abs.	B-Lymph. %	T4-Lymph. %	T8-Lymph. %
K1	160	700	370	12	53	28
K2	220	730	450	14	47	29
K3	200	680	510	12	41	31
K4	190	870	680	10	45	35
K5	390	1070	830	15	41	32
K6	310	1660	940	10	53	30
K7	140	780	580	9	49	36
K8	210	1040	670	10	50	32
K9	220	950	710	10	43	32
K10	190	540	410	17	48	36
K11	230	580	320	18	45	25
K12	540	540	2060	17	17	65
K13	230	920	830	11	43	39
Median	220	780	670	12	47	32

### 2.2.2. Datenerhebung und statistische Methoden der Darstellung II

Grundlage der Datenerhebung waren die Patientenakten der medizinischen Klinik mit den darin dokumentierten Diagnostiken und Therapieverläufen. Von allen Patienten mit M. Hodgkin wurden folgende Daten über einen eigenen Datenerhebungsbogen erfasst:

1. Basisdaten, d.h. sämtliche Daten zum Patienten, nämlich:
  - Alter
  - Geschlecht
  - Datum der Erstdiagnose
  - Vorerkrankungen/Nebenerkrankungen
  
2. Klinische Daten zur Klassifizierung der Krankheit:
  - Stadium nach der Konf. von Ann Arbor
  - Histologie nach der Konferenz von Rye
  
3. Daten zu den durchgeführten Therapiemaßnahmen:
  - Chemotherapie
  - Strahlentherapie
  - Chemotherapie und Bestrahlung
  
4. Labordaten:
  - Lymphozyten absolut und prozentual
  - B-Lymphozyten abs. und prozentual
  - T4-Lymphozyten abs. und prozentual
  - T8-Lymphozyten abs. und prozentual
  - Ratio T4/T8
  
5. Verlaufsbeobachtung:
  - Komplettremission: über den Beobachtungszeitraum anhaltende Remission
  - Rezidiv: während des Beobachtungszeitraumes entstehendes Rezidiv
  - Eintreten besonderer Ereignisse wie z.B. Schwangerschaft, Zweitneoplasie

Die Blutentnahmen erfolgten grundsätzlich morgens am nüchternen Patienten.

Eine Datenbank wurde mit EXCEL Version 8.0 erstellt, das gesamte Datenmaterial wurde eingegeben und gespeichert.

Zur statistischen Überprüfung wurde der T-Test für unverbundene Stichproben und der U-Test nach Mann-Whitney eingesetzt. Das Signifikanzniveau wurde auch hier festgelegt mit 1-5% als signifikant und mit  $\leq 1\%$  als hochsignifikant. Grafiken wurden mit EXCEL Version 8.0 erstellt.

### **2.3. Die Methode der Durchflußzytometrie zur klinischen Zelldiagnostik; Tabelle der Normwerte**

Die Zahlen der Lymphozytensubpopulationen wurden mittels Durchflußzytometrie am Nativblut gewonnen.

Ein Durchflußzytometer ist ein optisches Meßsystem, das Streulicht und Fluoreszenzsignale einzelner in einem Flüssigkeitsstrom fokussierter Partikel analysiert. Im Gegensatz zu einem statischen Fluorimeter beruhen die Ergebnisse auf einer gleichzeitigen Messung mehrerer physikalischer und biochemischer Parameter von jeweils einer einzelnen Zelle. Durchflußzytometer arbeiten überwiegend mit optischen Meßprinzipien und besitzen meist nur eine Meßstelle zur multiparametrischen Analyse.

Es wird versucht, Zellen über Mehrfarbenfluoreszenzmessungen zu differenzieren, wobei die Möglichkeiten eines Fluoreszenzmikroskopes übertroffen werden. Der Schwerpunkt dieser Messung liegt nicht bei der Zählung von Zellen, sondern bei der analytischen Charakterisierung heterogener Zellsysteme unterschiedlicher Herkunft. Zur durchflußzytometrischen Untersuchung sind Zellen jeder Herkunft geeignet, sofern sie als Suspension vorliegen.

Die Zellen werden durch das Flüssigkeitssystem des Zytometers geleitet. Mittels „hydrodynamischer Fokussierung“ wird gewährleistet, daß die Zellen als Einzelzellen wie Perlen an einer Perlenschnur den Meßpunkt an definierter Stelle passieren. Der Meßpunkt ist der Ort, an dem der fokussierte Lichtstrahl auf die Zelle trifft. Photodetektoren konvertieren die optischen Signale in elektrische Pulse, deren Höhe mit der Höhe des

Lichtsignals korrelieren. Die Wahl der Verstärkung hängt vom Umfang des Meßbereiches ab. Dies erfordert zwei Arten der Signalverstärkung, eine lineare und eine logarithmische. Die logarithmischen Verstärker der Fluoreszenzsignale sollen für Lymphozytentypisierungen einen Bereich von 4 Dekaden abdecken.

Mit der Durchflußzytometrie sollen gleichzeitig mehrere voneinander unabhängige Zelleigenschaften erfaßt werden. Die Bewahrung der ursprünglichen Korrelation für die Datenauswertung ist von großer Wichtigkeit. So sollte in einer Immunfluoreszenzmessung nachvollziehbar sein, von welcher Zellart die Fluoreszenzsignale stammen, d.h. mit welchen physikalischen Eigenschaften der Zellgröße und Granularität sie korrelieren. Das dazu geeignete Speicherungsformat der Rohdaten wird als Listendatei bezeichnet. In einer Werteliste ist der gesamte Meßvorgang Zelle für Zelle dokumentiert, was eine wiederholte Datenauswertung nach unterschiedlichsten Kriterien auch noch nach Jahren erlaubt.

Nach Analyse des Probenmaterials werden die Meßdaten in Histogramm- oder Häufigkeitsverteilungen oder Zweiparameterpunkthistogrammdarstellungen aufgezeigt. Die Normwerte sind in Tab. 4 dargestellt.

In der vorliegenden Studie wurden die immunologischen Determinanten einzelner Zellen der entnommenen EDTA-Blutproben mit Fluorescein Isothiocyanat (FITC) oder Phycoerythrin (PE) dargestellt. Zuvor wurden die Erythrocyten mit einer FACS -Lösung (Becton Dickinson BD) zerstört. Die Analyse der Lymphozytenoberflächenantigene (CD3, CD19, CD4 und CD8) wurde mit Hilfe des Simulset Software Becton Dickinson und des FACS-Scan Becton Dickinson durchgeführt.

Tab.4: Tabelle der Normwerte (nach Angaben der Firma Becton Dickinson)

	prozentual	Zellen pro Mikroliter
T-Lymph.	56-70	750-1050*
T-4	32-50	420-1700
T-8	18-34	220-980
B-Lymph	5-15	70-270
Ratio T4/T8		1,2-1,8

\*nach eigenen Erfahrungswerten bis 2500 T-Lymphozyten pro Mikroliter

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Darstellung I: Die Lymphozytensubpopulationen bei M.Hodgkin verglichen mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen und soliden Tumoren bei Erstdiagnose und Komplettremission

Wir verglichen drei Gruppen von Patienten miteinander:

1. Gruppe 1 umfasste die Patienten mit der Diagnose eines soliden Karzinoms,
2. Gruppe 2 die Patienten mit M. Hodgkin,
3. Gruppe 3 Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom.

Diese drei Gruppen wurden anhand ihres Krankheitsstatus in zwei Untergruppen eingeteilt:

- Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor Therapie.
- Patienten in Komplettremission.

Sämtliche Werte eines Patienten jeweils vor Therapie als auch nach Behandlung in Remission unabhängig von der Länge des rezidivfreien Intervalls flossen in die Berechnung ein, später auftretende Rezidive waren somit nicht ausgeschlossen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnten 29 Patienten mit soliden Karzinomen, 23 mit M. Hodgkin und 48 mit Non-Hodgkin-Lymphomen untersucht werden. Zum Zeitpunkt der Remission flossen manchmal mehrere Werte von Patienten ein, bei denen mehrfach Blutentnahmen vorgenommen wurden: 90 Blutentnahmen nach Karzinomen, 114 nach M. Hodgkin und 108 nach Non-Hodgkin-Lymphomen.

Verglichen wurde der prozentuale Wert der B-Lymphozyten und die Ratio T4/T8, um einen Überblick über die Veränderungen sowohl der T-Helferzellen als auch der T-Suppressor-Zellen zu bekommen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der B-Lymphozyten und der Ratio T4/T8 wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Komplettremission berechnet (Tab.5).

Tab.5: B-Lymphozyten und Ratio bei Erstdiagnose und Komplettremission  
(angegeben in Mittelwerten +/- Standardabweichungen)

	B-Lymphozyten	%	Ratio T4/T8	
	ED	CR	ED	CR
Karzinom	10,10 +/- 7,88 n=29	11,52 +/- 8,48 n=90	1,32 +/- 0,67 n=29	1,20 +/- 1,19 n=90
M. Hodgkin	7,26 +/- 6,88 n=23	22,46 +/- 10,66 n=114	1,47 +/- 1,91 n=23	0,88 +/- 0,53 n=114
NHL	12,12 +/- 10,76 n=48	13,9 +/- 10,94 n=108	1,18 +/- 0,63 n=48	0,88 +/- 0,81 n=108

ED:Erstdiagnose; CR: Komplettremission; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

(Bei ED: n = Patientenzahl, bei CR: n = Zahl der Untersuchungen)

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form des sogenannten „Box and Whisker“-Diagrammes (siehe Abb.1-10).

Die Box gibt eine erste Übersicht über die Symmetrie und die Streubreite der Verteilung, über mögliche Extremwerte und sogenannte „Ausreißer“. Die durchgezogene Linie innerhalb der Box stellt den Median dar. Die untere Begrenzung der Box zeigt die Lage des ersten Quartils, die obere Grenze die des dritten Quartils.

Die waagerechten Linien oberhalb und unterhalb der Box repräsentieren jeweils den kleinsten und größten Wert, der nicht zu den Ausreißern zählt. Ausreißer- und Extremwerte werden, falls vorhanden, als Kreise bzw. Quadrate gesondert in der Graphik vermerkt.

### **3.1.1. Erstdiagnose von M.Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom und Karzinom**

#### **3.1.1.1. Die B-Lymphozyten bei Erstdiagnose**

Die Werte in allen drei Gruppen befanden sich im Normbereich, der Mittelwert der Hodgkin-Gruppe lag allerdings mit 7,26 Prozent deutlich unter der Karzinom-Gruppe (10,10) und der NHL-Gruppe (12,12).

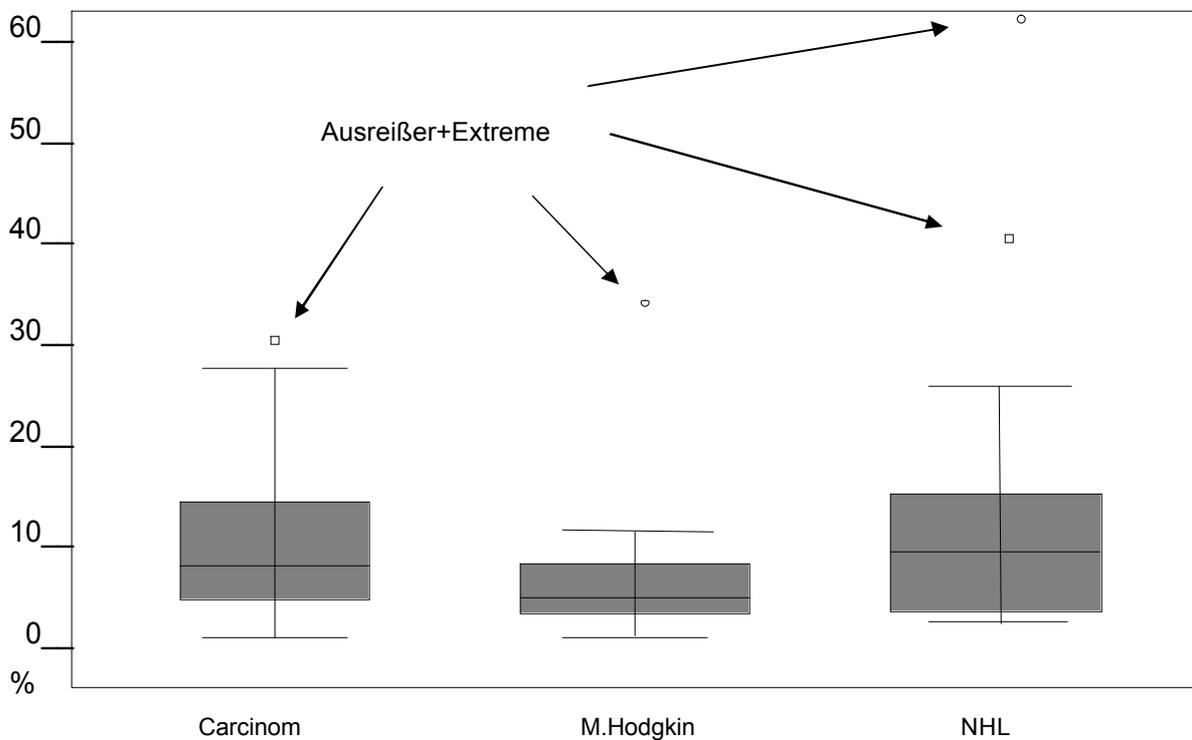
Mittels schließender Statistik ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen dem prozentualen Anteil an B-Zellen bei der Gruppe der Hodgkin-Lymphome, der Karzinome und der Non-Hodgkin-Lymphome.

Der Ausreißerwert in der Carcinomgruppe stammte von einem Patienten, dessen prozentualer Anteil von B-Lymphozyten bei 30% lag, der absolute Wert betrug jedoch 310 Zellen pro Mikroliter und lag damit deutlich im Normbereich.

Der Extremwert bei der Gruppe des Hodgkin-Lymphoms stammte von einem Patienten, der drei Jahre nach Erstdiagnose und nach stabiler Remission eine akute myeloische Leukämie entwickelte. Die B-Lymphozyten befanden sich mit 34% und einer absoluten Zahl von 1.920 Zellen pro Mikroliter im deutlich erhöhten Bereich, ebenso wie sämtliche andere Lymphozytensubpopulationen.

Die Extremwerte in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome gehörten jeweils zu Patienten mit Lymphopenie bzw. Thrombopenie. Zu dem relativen Wert von 41% gehörte ein Absolutwert von 110 B-Zellen pro Mikroliter, der im unteren Normbereich lag. Der Extremwert von 61% gehörte zu einem Absolutwert von 880 B-Zellen pro Mikroliter (Abb.1).

Abb.1.: B-Lymphozyten prozentual bei Erstdiagnose

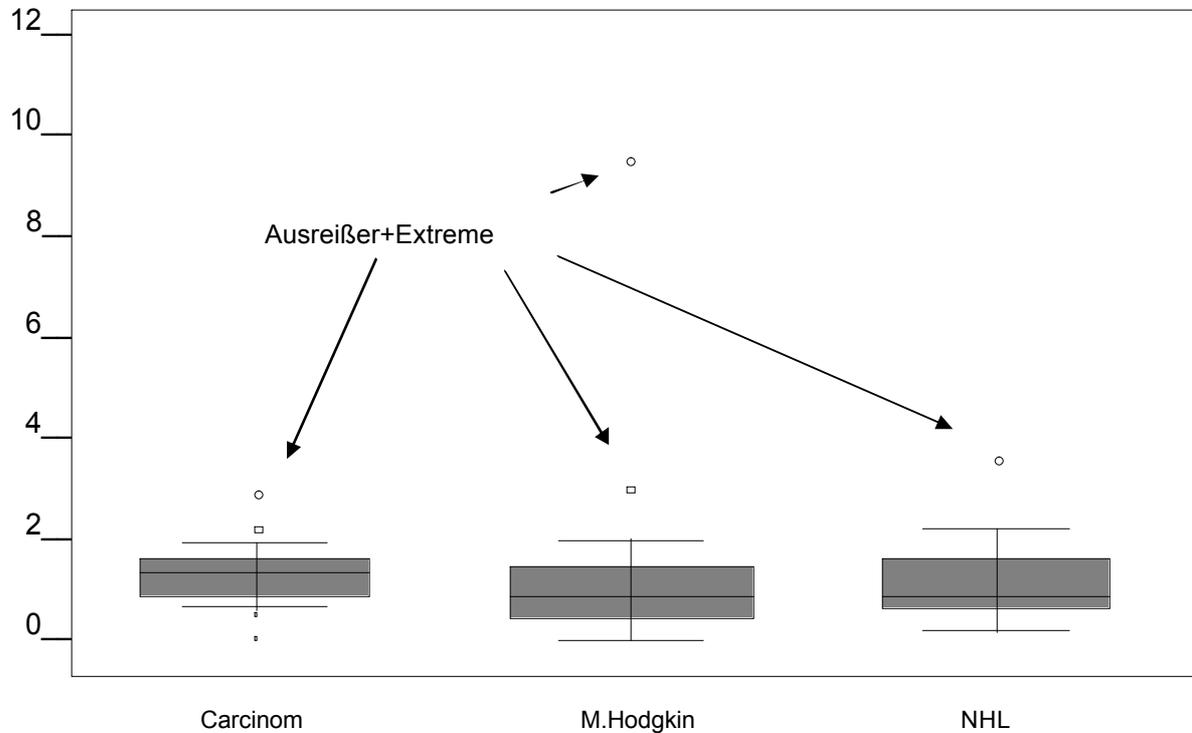


### 3.1.1.2. Die Ratio T4/T8 bei Erstdiagnose

Die Ratio T4/T8 bei Erstdiagnose lag in allen Gruppen im Normbereich und betrug bei der Hodgkin-Gruppe 1,47, bei der Karzinom-Gruppe 1,32 und bei der NHL-Gruppe 1,18 im Durchschnitt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (Abb.2).

Auffallend war der Extremwert eines Hodgkin-Patienten mit einer T8-Verminderung auf 100 pro Mikroliter; die Ratio betrug hier 9,6. Der Patient hatte bei Erstdiagnose Stadium IVA, einen lymphozytenreichen Subtyp mit ausgeprägter Epithelzellreaktion. Im weiteren Verlauf normalisierte sich die Ratio T4/T8.

Abb.2: Ratio T4/T8 bei Erstdiagnose

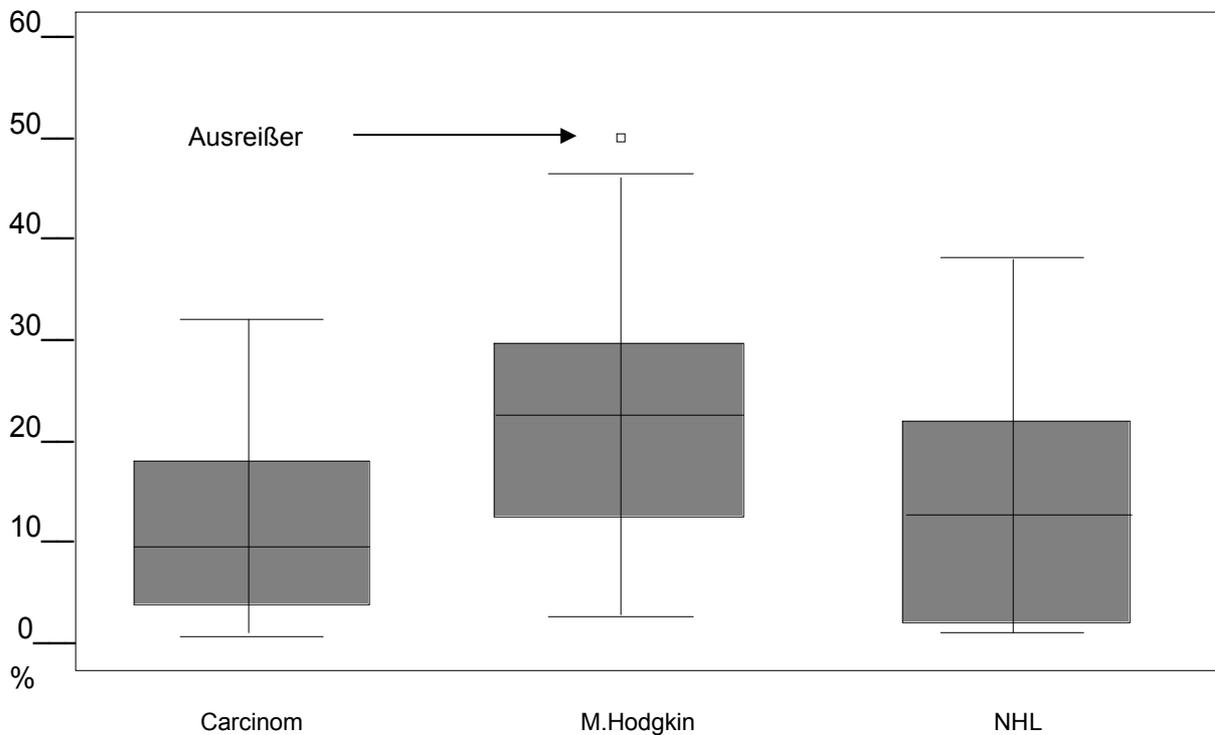


### 3.1.2. Komplettremission von Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom und Karzinom

#### 3.1.2.1. Die B-Lymphozyten bei Komplettremission

Mittelwert und Median der an M. Hodgkin erkrankten Patienten lag deutlich über dem Referenzbereich (22,46 und 22,0); der Unterschied zu den anderen Diagnosegruppen war signifikant. Der Mittelwert der Karzinompatienten betrug 11,5, der Median 9,5. Der Mittelwert der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom betrug 13,89, der Median 13,0.

Abb. 3.: B-Lymphozyten prozentual in Komplettremission

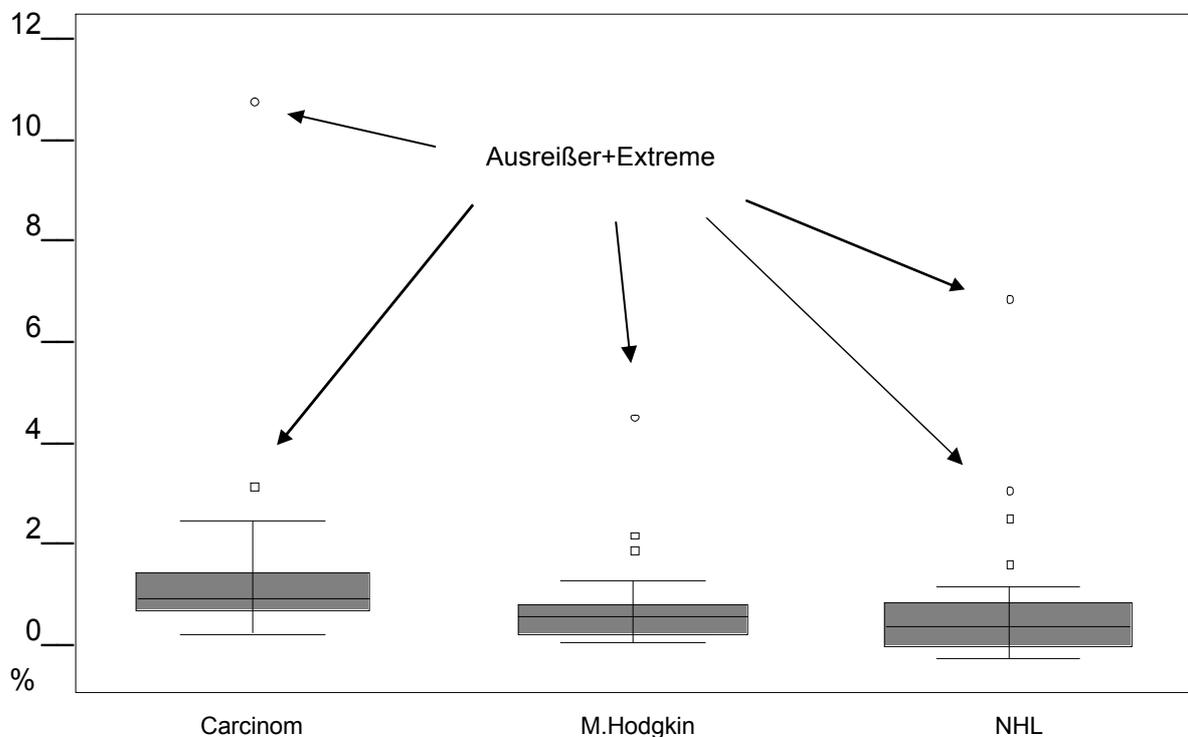


Der Ausreißerwert in der Gruppe der an M.Hodgkin erkrankten Patienten war auf eine Patientin mit seit vier Jahren stabiler Remission zurückzuführen. Histologisch lag eine lymphozytenarme Form vor; die Diagnosestellung erfolgte im Stadium II A. Dem prozentualen Wert entsprach die Erhöhung auf 440 B-Zellen pro Mikroliter.

### 3.1.2.2. Die Ratio T4/T8 bei Komplettremission

Im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Diagnosegruppen anhand des Quotienten T4/T8 lag bei der Gruppe der Carcinompatienten die Ratio mit durchschnittlich 1,20 im Normbereich. Bei den Patienten mit M. Hodgkin und den hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen war sie signifikant auf jeweils 0,88 vermindert (Abb.4).

Abb. 4: Ratio T4/T8 bei Komplettremission



Auffällig sind in diesem Diagramm die Ausreißer- und Extremwerte. In der Gruppe der Non-Hodgkin-Patienten gab es zwei Ausreißerwerte; der erste lag bei 2,0 und war einer Patientin zuzuordnen, die sich kurzfristig in Komplettremission befand und später wieder rezidierte. Der zweite Wert lag bei 2,26; es handelte sich dabei um einen Patienten zum Zeitpunkt der letzten Komplettremission mit einem T-Zell-Lymphom, bei dem einen Monat später ein Rezidiv gefunden wurde. Er war zu dem Zeitpunkt der Blutentnahme auffällig wegen eines Infektes. Die beiden anderen Extremwerte lagen bei 3,36 bzw. 7,0. Der erste Wert stammte von einem Patienten, der in der Komplettremission des Non-

Hodgkin-Lymphoms eine myeloische Neoplasie entwickelte. Der zweite Wert war von einer Patientin mit einem zentroblastischen Lymphom.

Bei der Patientengruppe mit Hodgkin-Lymphom fanden sich zwei Ausreißer-Werte bei 2,0 bzw. 2,2 und ein Extremwert bei 4,8. Die Ausreißer-Werte stammten beide von einem Patienten, bei dem 1979 ein lymphozytenreicher Tumor im Stadium I A festgestellt wurde. Nach Strahlentherapie befand sich der Patient seit 1980 in stabiler Vollremission. Der Extremwert war einer Patientin zuzuordnen, bei der ein nodulär-sklerosierender Tumor im Stadium III B mit Risikofaktor festgestellt wurde. Schon bei Erstdiagnose fiel eine erhöhte Ratio von 3,38 auf. Nach Chemotherapie fiel der Wert auf 1,05, um einen Monat nach Bestrahlung wieder auf Extremniveau zu steigen. Nach der Untersuchung entwickelte die Patientin ein hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom.

Bei dem Ausreißerwert unter den Carcinom-Patienten handelte es sich um einen Patienten in Komplettrmission, der die erhöhte Ratio T4/T8 bei allen Nachkontrollen zeigte. Der Extremwert von 10,8 war einer Patientin zuzuordnen, die bei sämtlichen anderen Blutentnahmen Werte von 1,0-1,9 zeigte. Möglicherweise handelte es sich bei diesem einzigen Extremwert um eine Fehlbestimmung.

### **3.1.3. Die Lymphozytensubpopulationen im Vergleich bei Erstdiagnose und Komplettrmission anhand der verschiedenen Diagnosegruppen**

#### **3.1.3.1. Morbus Hodgkin**

In der folgenden Untersuchung soll die Frage beantwortet werden, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der B-Lymphozyten und den Quotienten T4/T8 zum Zeitpunkt der Neuerkrankung und in der stabilen Remission bei den von uns untersuchten Patienten mit M.Hodgkin gab.

Die B-Lymphozyten stiegen von durchschnittlich 7,62 bei Erstdiagnose auf 22,46 Prozent in Komplettrmission. Der Unterschied zwischen der Gruppe der Neuerkrankten und der Gruppe der Patienten in Remission war hier hochsignifikant (Abb.5). Der Unterschied bezüglich der Ratio T4/T8 zeigte keine Signifikanz (Abb.6).

Abb. 5: B-Lymphozyten bei M.Hodgkin zu Erstdiagnose (ED) und Komplettremission (CR)

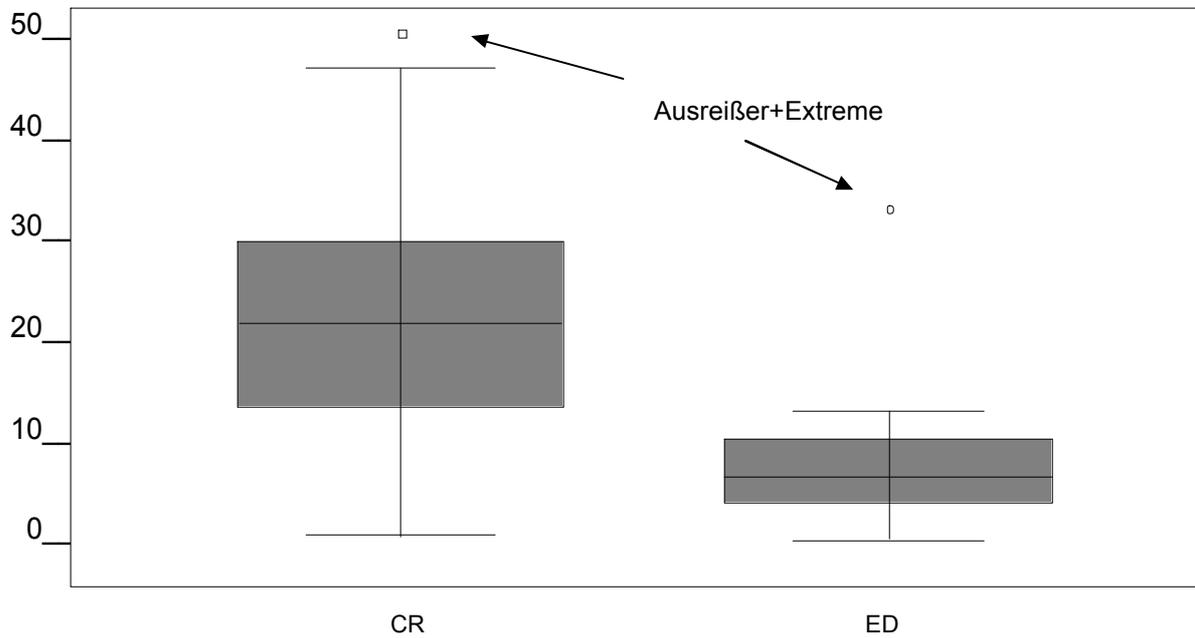
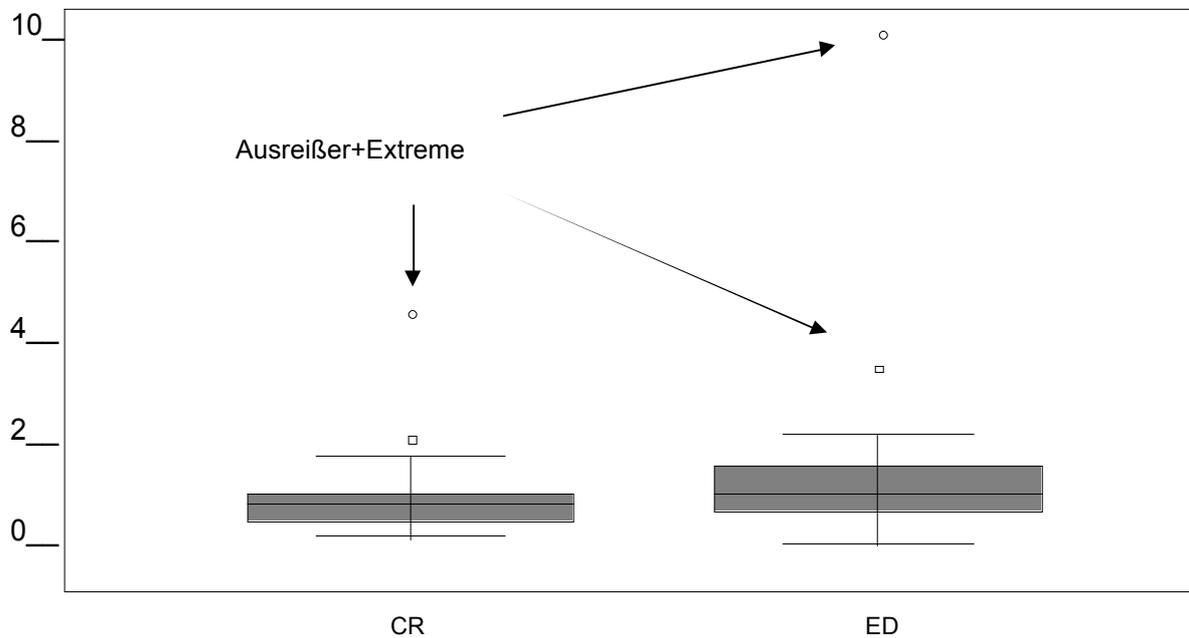


Abb. 6: Ratio T4/T8 bei M. Hodgkin zu Erstdiagnose (ED) und Komplettremission (CR)



### 3.1.3.2. Karzinom

Bei den Patienten mit Karzinom zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Erstdiagnose und Komplettremission bezüglich B-Lymphozyten und Ratio (Abb.7 und 8).

Abb. 7.: B-Lymphozyten bei Karzinom zu Erstdiagnose (ED) und Komplettremission (CR)

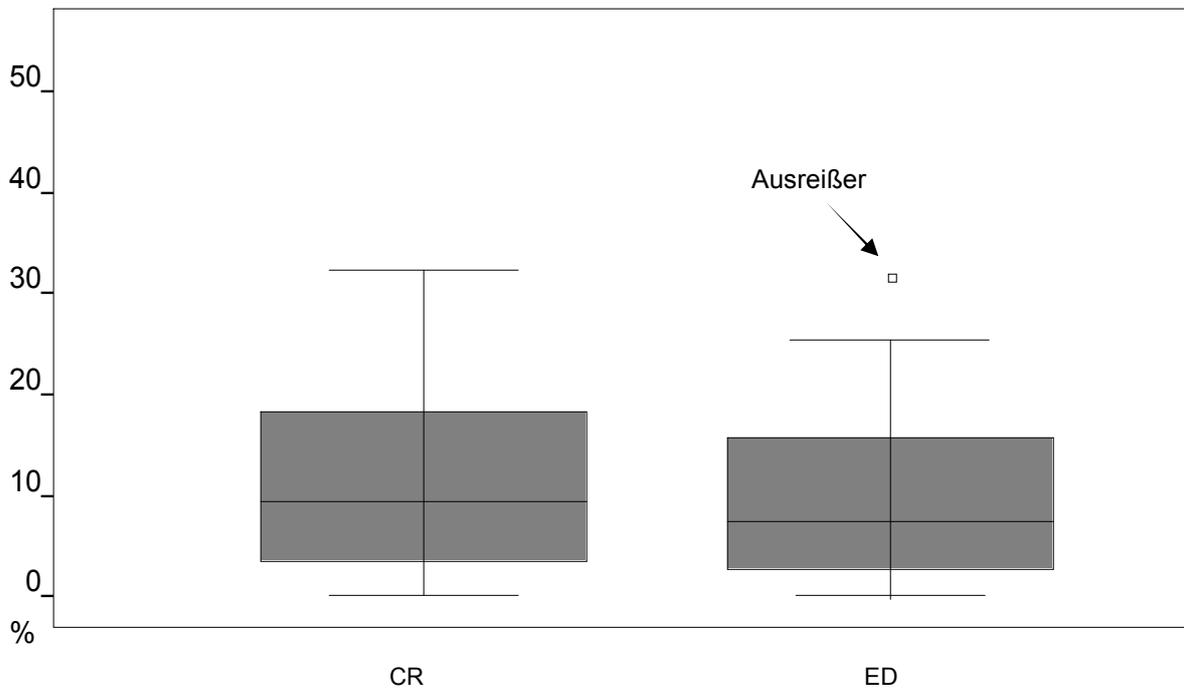
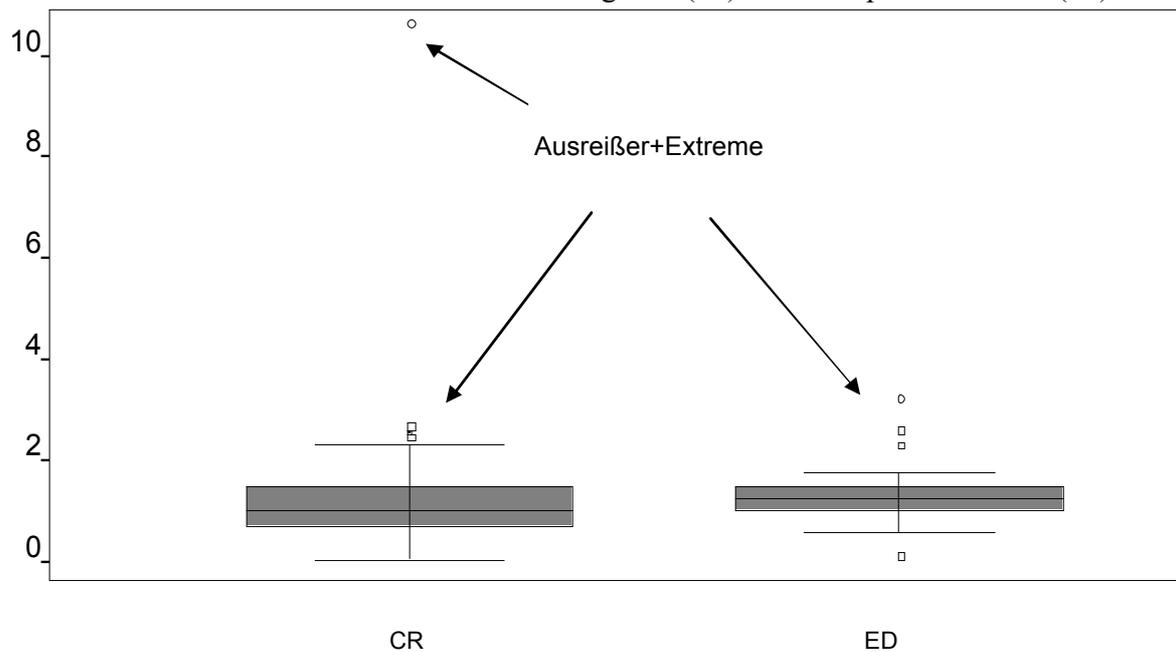


Abb. 8.: Ratio T4/T8 bei Karzinom zu Erstdiagnose (ED) und Komplettremission (CR)



### 3.1.3.3. Hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom

Bezüglich der Ratio T4/T8 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Erstdiagnose und Komplettremission (T-Test für unabhängige Stichproben,  $P=0,023$ ). Die Unterschiede der B-Lymphozyten waren nicht signifikant (Abb.9 und 10).

Abb.9: B-Lymphozyten bei NHL zu Erstdiagnose (ED) und Komplettremission (CR)

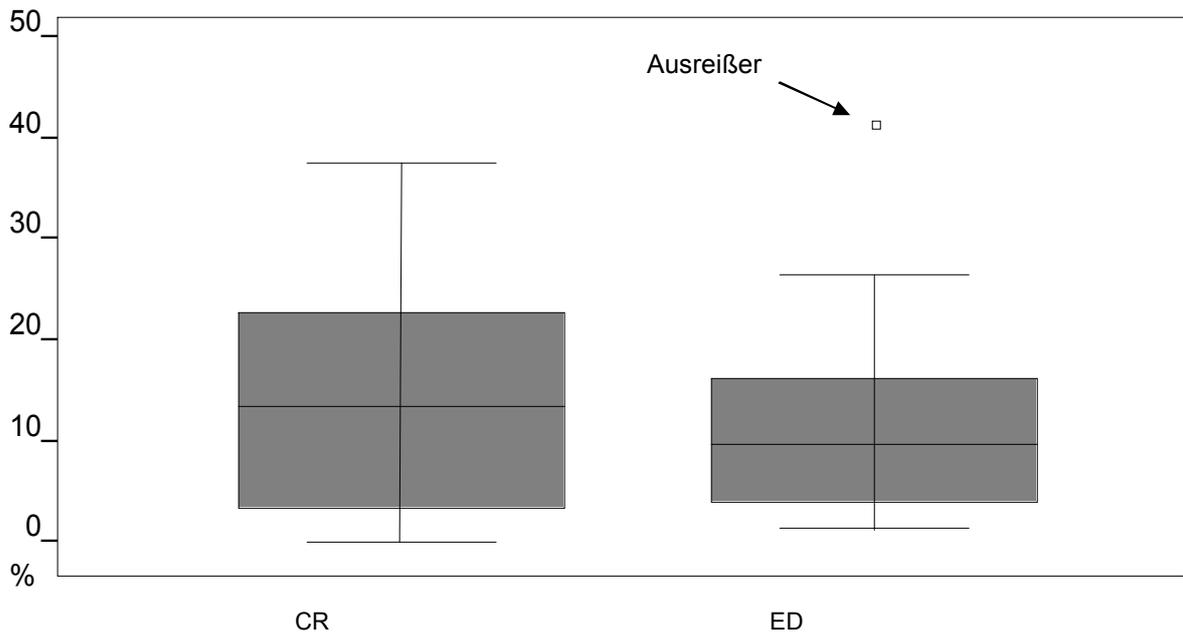
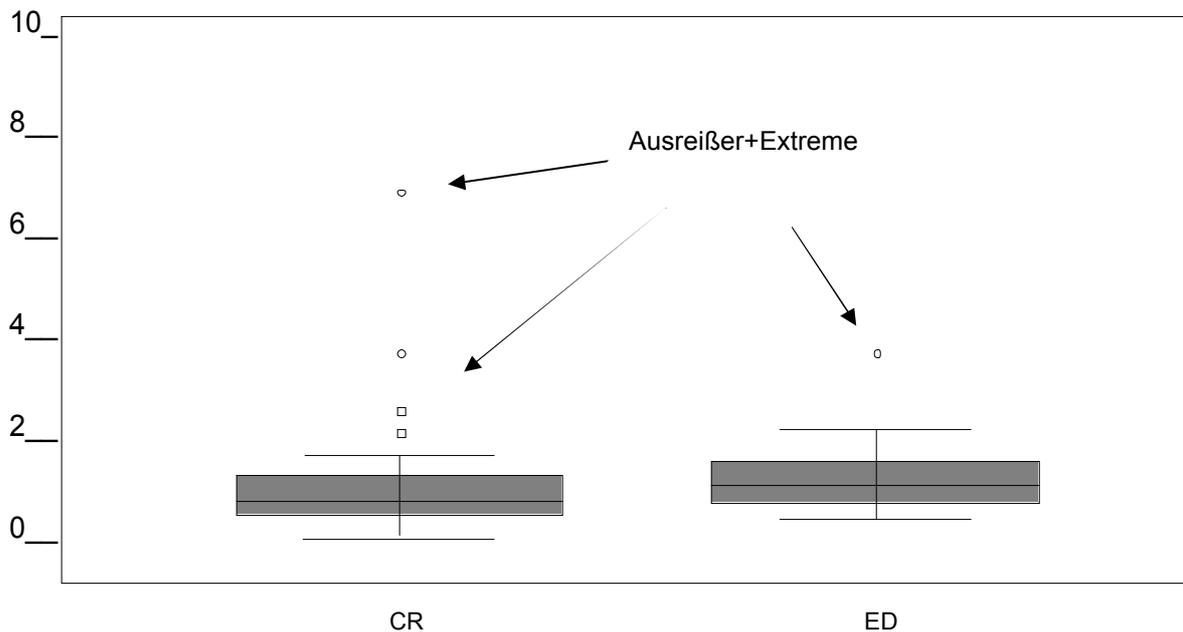


Abb.10.: Ratio T4/T8 bei NHL zu Erstdiagnose (ED) und Komplettremission (CR)



### **3.2. Darstellung II: Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin im Krankheitsverlauf**

Nachdem festgestellt worden ist, dass die B-Lymphozyten und die Ratio T4/T8 sich bei Patienten mit Morbus Hodgkin signifikant von denen anderer Diagnosegruppen unterscheiden, gingen wir der Frage nach, ob spezifische Veränderungen zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufes nachweisbar sind. Um möglichst große Vergleichsgruppen zu bekommen, erweiterten wir die Datenbank bis 1997: Insgesamt wurden 75 Patienten mit Morbus Hodgkin aufgenommen. 27 Patienten erschienen bei Erstdiagnose. 15 Patienten konnten im direkten Verlauf von der Erstdiagnose unter Behandlung ein Jahr beobachtet werden. 59 Patienten befanden sich in stabiler Remission, 42 von diesen Patienten länger als ein Jahr, acht bereits seit über zehn Jahren. 10 Patienten entwickelten eine Zweitneoplasie in der Remission.

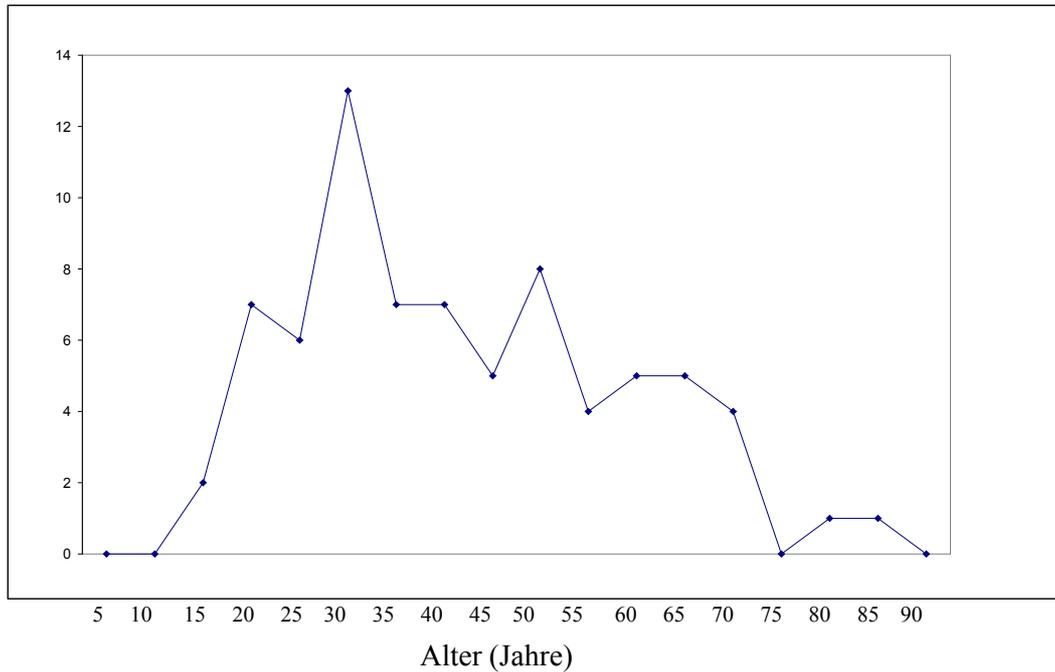
Die Patienten kamen in unterschiedlichen Abständen und mit unterschiedlicher Häufigkeit zur Blutentnahme, zwei kamen neun mal, einige, z.B. solche, die erst 1997 in die Studie aufgenommen wurden, wurden auch nur einmalig untersucht.

Zwei Patienten brachen den Kontakt mit der Klinik nach Erstdiagnose bzw. nach Therapie ab. Es ergaben sich also für verschiedene Patienten unterschiedliche Beobachtungszeiträume, wobei dieser sich als der Zeitraum definiert, in welchem der einzelne Patient zur Untersuchung zwischen Juni 1992 und Dezember 1997 kam.

Der mittlere Zeitraum von der ersten bis zur letzten Lymphozytenuntersuchung betrug 25,1 Monate, die Spannweite betrug 65 Monate (1-66 Monate).

Die Patientengruppe teilt sich in 40 Männer und 35 Frauen, was einem Verhältnis von 1:1,14 entspricht. Das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten war 42,25 Jahre (Männer: 42,05; Frauen: 42,51). 35,3 % der untersuchten Patienten waren zwischen 30 und 40 Jahren alt. Eine Patientin war 80, ein Patient 85 Jahre alt. In beiden Fällen handelte es sich um die Erstdiagnose. Die zweigipfelige Alterskurve sieht man in Abbildung 11.

Abb. 11.: Die Altersverteilung der Patienten



Bei der Einteilung der Primärstadien überwogen Stadium II A und B mit insgesamt 42 %. Kein Patient befand sich in Stadium I B (Tab.6).

Tab.6: Primärstadien der Patientengruppe

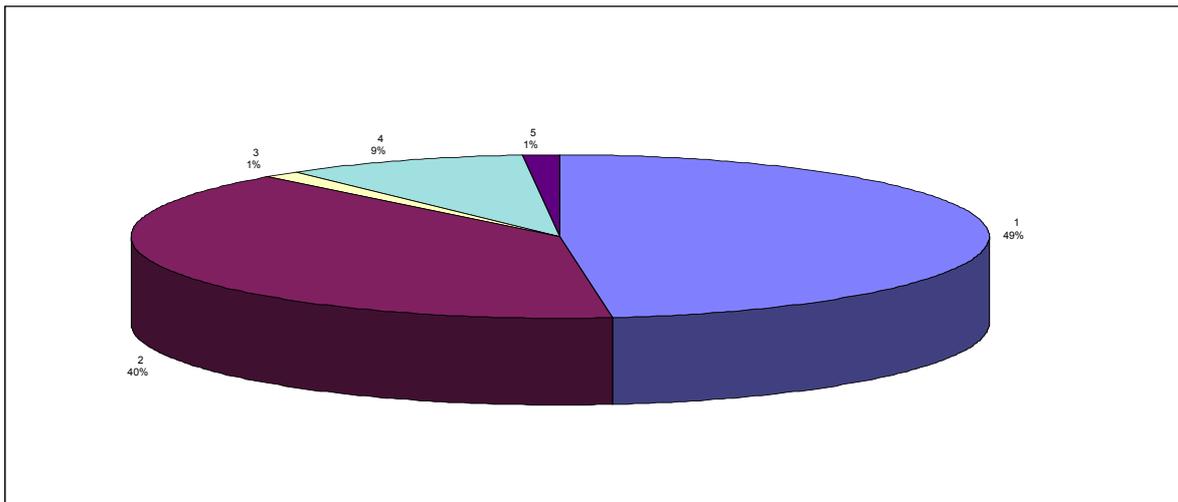
Primärstadium	Patientenzahl (n=75)	prozentual
Stadium IA	10	13
Stadium IB	0	0
Stadium IIA	19	25
Stadium IIB	13	17
Stadium IIIA	9	12
Stadium IIIB	13	17
Stadium IVA	3	4
Stadium IVB	8	11
B-Symptome	34	45
Ohne B-Symptome	41	55

Unter den histologischen Subtypen überwog die nodulär sklerosierende Form mit 49 % (n = 37) gefolgt von dem gemischtzelligen Subtyp mit 39 % der untersuchten Fälle (n = 29). Eine Biopsie erbrachte nekrotisches Material und konnte so nicht klassifiziert werden, da der Patient zu Folgeuntersuchungen nicht mehr erschien (Tab.7).

Tab.7: Die Verteilung der histologischen Subtypen

Histologie	Patientenzahl (n=75)	prozentual
lymphozytenreich	7	9
nodulär-sklerosierend	37	49
mischzellig	29	39
lymphozytenarm	1	1,5
nekrotisch (nicht identifiziert)	1	1,5

Abb.12: Histologische Verteilung



blau: nodulär-sklerosierend; rot: mischzellig; gelb: lymphozytenarm; grün: lymphozytenreich; violett: nekrotisch

### 3.2.1. Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin in Erstdiagnose

Zur Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms erschienen 26 Patienten, davon 15 Männer und 11 Frauen. Nach der Ann Arbor Klassifikation fielen 3 Patienten unter die Gruppe I A, 16 Patienten waren bei II A, II B oder III A einzuordnen (kein Patient mit I B). Zwanzig Patienten waren älter, sechs waren jünger als 35 Jahre. Histologisch fand sich ein Schwerpunkt auf dem Mischtyp (n = 13), gefolgt von der nodulär-sklerosierenden Form (n = 11).

Abb.13: Lymphozytensubpopulationen bei Erstdiagnose, absolute Zellzahl

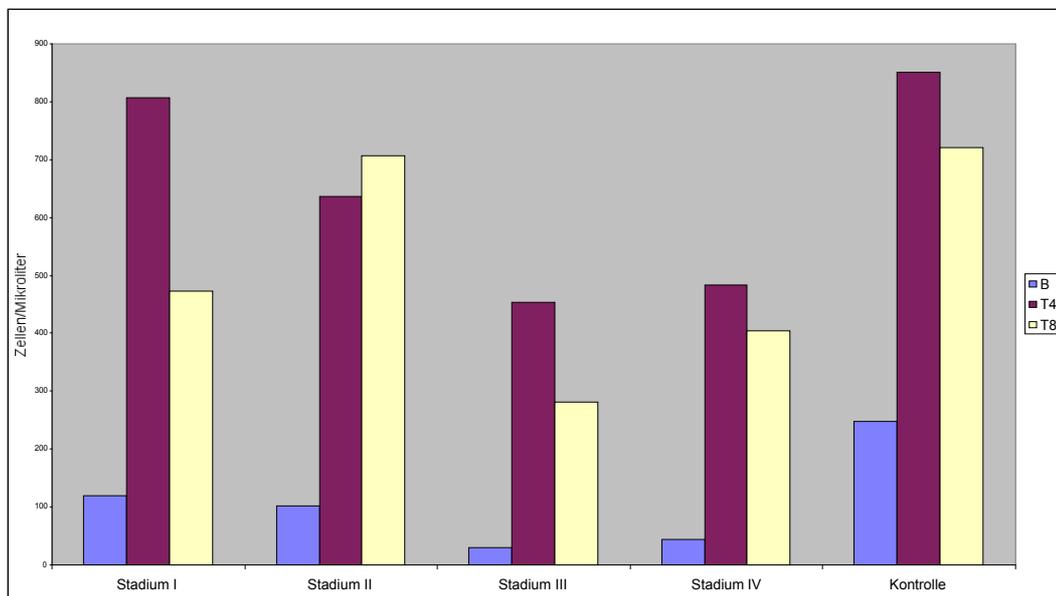
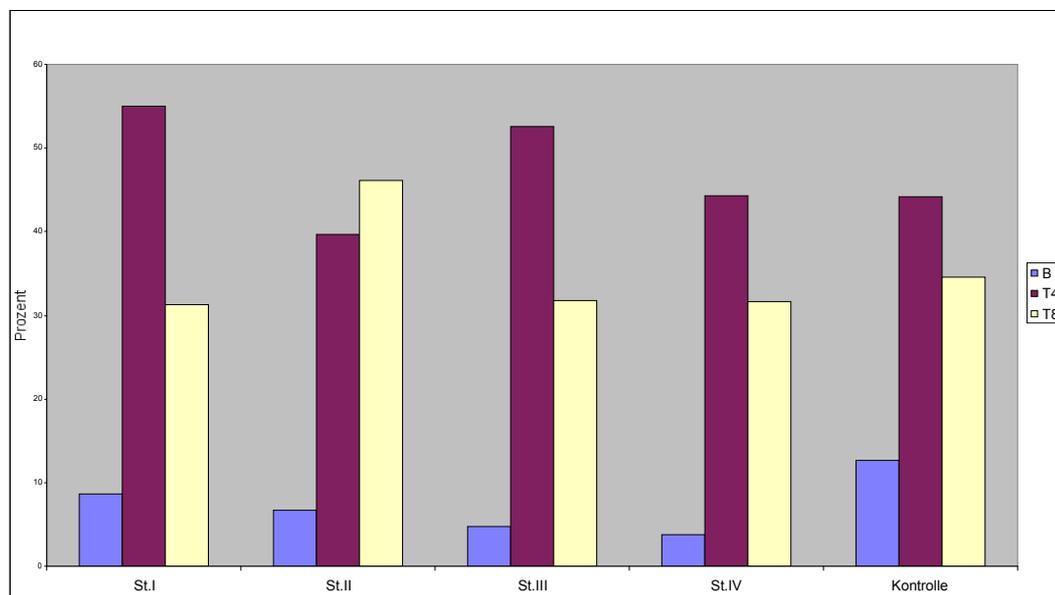


Abb. 14: Lymphozytenpopulationen bei Erstdiagnose prozentual



Sowohl prozentual als auch absolut nahm die Zahl der B-Zellen mit zunehmendem Stadium gegenüber der Kontrollgruppe ab. Bei den T4- und T8-Zellen wurde diese Tendenz nicht deutlich (Abb.13 und Abb.14).

- B-Lymphozyten

Die relative Zahl der B-Zellen war bei 19 Patienten auf 7% und weniger vermindert, immerhin fünf Patienten zeigten Werte von mehr als 10 Prozent (Normwerte 5-15%).

Die absoluten Werte für die B-Lymphozyten befanden sich bei der Hälfte der Patienten unterhalb der untersten Norm von 70 pro Mikroliter, der Maximalwert lag bei 180 Zellen pro Mikroliter (Normwerte 70-270/ Mikroliter). Durchschnittlich zeigte sich also die B-Zell-Zahl absolut und relativ im niedrigen Normbereich.

Bei der statistischen Berechnung unter Anwendung des T-Testes für unverbundene Stichproben mit der gesunden Kontrollgruppe ergab sich für die absolute Zahl der B-Zellen eine mittlere Zellzahl von 120 im **Stadium I** (Standardabweichung SD = 36,05; Signifikanz P = 0,068), prozentual erreichten die B-Zellen einen Durchschnitt von 8,66% (SD = 3,78; P = 0,073). Der Unterschied zur Kontrollgruppe war somit nicht signifikant. Es handelte sich allerdings um eine sehr kleine Patientengruppe (n = 3).

Im **Stadium II** war die durchschnittliche Zellzahl der 12 Patienten 102,5 (SD = 55,45). Der Unterschied zur Kontrollgruppe war hochsignifikant ( $P = 3,62 \times 10^{-4}$ ), ebenso ergab sich eine hohe Signifikanz für die prozentualen Werte (Mittelwert = 6,75; SD = 2,96;  $P = 6,69 \times 10^{-5}$ ).

Die 5 Patienten von **Stadium III** erreichten einen Mittelwert von 30 (SD = 33,16;  $P = 4,97 \times 10^{-4}$ ) bzw. 4,8 % (SD = 3,96;  $P = 4,01 \times 10^{-4}$ ) und zeigten hochsignifikante Abweichungen, ebenso die 6 Patienten von **Stadium IV** mit einem Mittelwert von 43,3 (SD = 33,86;  $P = 3,38 \times 10^{-4}$ ) und 3,83% (SD = 2,71;  $P = 1,64 \times 10^{-5}$ ).

Tab.8: Die B-Lymphozyten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Stadium

	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV	
	B	B %	B	B %	B	B %	B	B %
Mittelwert	120+/-	8,66+/-	102,5+/-	6,75+/-	30+/-	4,8+/-	43,3+/-	3,83+/-
+/- SD	36,05	3,78	55,45	2,96	33,16	3,96	33,86	2,71
Minimum	80	6	0	0	0	0	10	1
Maximum	150	13	160	12	150	24	100	8
Signifikanz	ns	ns	s	s	s	s	s	s

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

- T-Lymphozyten

Bei der Beschreibung der T-Lymphozyten fand sich eine Diskrepanz zwischen den prozentualen Werten im oberen Normbereich und den eher im niedrigen Normbereich liegenden Absolutwerten.

- T4-Lymphozyten

Die T4-Lymphozyten waren bei der Hälfte der Patienten im erhöhten Bereich von mehr als 45 Prozent. Bei 10 Patienten waren die T4-Lymphozyten auf über 50 Prozent erhöht. Bei 4 Patienten fand sich eine Verminderung auf weniger als 32 Prozent. Eine absolute Zellzahlverminderung fand sich bei 8 Patienten. Kein Patient wies eine Erhöhung der T4-Zellzahl auf über 1700 pro Mikroliter auf.

Der Durchschnitt der T4-Zellen im **Stadium I** betrug 806,66 (SD = 155,03; P = 0,81) bzw. 55 % (SD = 5; P = 0,072), es bestand somit kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

Im **Stadium II** mit 635,83 Zellen durchschnittlich (SD = 368,23; P = 0,12) bzw. 39,66 % (SD = 11,47; P = 0,28) fand sich ebenfalls keine Signifikanz.

Im **Stadium III** erreichten die Patienten durchschnittlich 454 Zellen pro Mikroliter (SD = 376,60; P = 0,03) und 52,6 % (SD = 16,13; P = 0,18). Hier zeigte sich eine signifikante Abweichung der absoluten Zellzahl zur Kontrollgruppe.

Im **Stadium IV** zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abweichung der absoluten Zellzahl (Mittelwert = 483,33; SD = 302,30; P = 0,024), während der prozentuale Wert sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied (Mittelwert = 44,33; SD = 23,52; P = 0,99).

Tab.9: Die T4-Lymphozyten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Stadium

	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV	
	T4 abs	T4 %	T4 abs.	T4 %	T4 abs.	T4 %	T4 abs.	T4 %
Mittelwert	806,66	55	635,83	39,66	454	52,6	483,33	44,33
+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
SD	155,03	5	368,23	11,47	376,60	16,13	302,30	23,52
Minimum	650	50	60	17	50	35	220	24
Maximum	960	60	1340	55	1050	71	1000	87
Signifikanz	ns	ns	ns	ns	s	ns	s	ns

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

#### - T8-Lymphozyten

Die T8-Lymphozyten waren bei 19 Patienten auf über 34 Prozent erhöht, nur ein Patient wies eine Verringerung auf unter 18 Prozent auf. Die absoluten Zahlen lagen für 5 Patienten bei Werten unter 220, lediglich bei 3 Patienten fand sich auch eine absolute Erhöhung der T8-Lymphozyten auf über 980 pro Mikroliter.

Aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Stadien ergab sich für **Stadium I** ein Durchschnittswert von 473,33 (SD = 187,71; P = 0,37) für die absolute Zellzahl und 31,33% (SD = 4,51, P = 0,59) für die relative Anzahl der T8-Lymphozyten. Es zeigte sich somit keine signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe.

Im **Stadium II** lag der Mittelwert bei 705,83 (SD = 359,51; P = 0,93) und 46,08% (SD = 6,27; P = 0,002) und war signifikant erhöht für die relative Zellzahl.

Im **Stadium III** lag der Mittelwert bei 282 (SD = 221,07; P = 0,055), prozentual bei 31,8% (SD = 8,29; P = 0,58). Es gab somit keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

Im **Stadium IV** lag der Mittelwert absolut bei 405 (SD = 252,88; P = 0,128), prozentual bei 31,66% (SD = 15,32; P = 0,617). Beide Werte unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Tab.10: Die T8-Lymphozyten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Stadium

	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV	
	T8 abs	T8 %	T8 abs.	T8 %	T8 abs.	T8 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	473,33	31,33	705,83	46,08	282	31,8	405	31,66
+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-		+/-	+/-
SD	187,71	4,51	359,51	6,27	221,07	+/- 8,228	252,88	15,32
Minimum	360	27	140	36	30	21	100	9
Maximum	690	36	1290	54	560	37	830	48
Signifikanz	ns	ns	ns	s	ns	ns	ns	ns

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

### 3.2.2. Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin nach Therapie

#### 3.2.2.1. Bestrahlung

Die Gruppe der nur bestrahlten Patienten bestand aus zwei Frauen und einem Mann im Alter zwischen 38 und 59 Jahren mit dem Ann Arbor Stadium IA. Da die Gruppe sehr klein ist, entfällt die Berechnung der Signifikanz. Die histologische Untersuchung ergab einen epitheloidzellreichen Mischtyp und zwei lymphozytenreiche Formen mit Paragranulom. Die Werte in der Beobachtungszeit 0-3 Monate nach Therapieende lagen nur bei einer Patientin vor.

Die Mittelwerte der absoluten Zahl der B-Lymphozyten befand sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Normbereich (120 bzw. 203,34 Zellen pro Mikroliter). Die prozentualen Mittelwerte waren über die Norm erhöht. Die Zellen stiegen ein Jahr nach Behandlung deutlich von 17% auf 27,34% an.

Die Mittelwerte der T4-Lymphozyten waren vermindert mit 140 Zellen und 20% und erholten sich erst prozentual etwa ein Jahr nach Therapieende auf 32,34%.

Die Mittelwerte der T8-Lymphozyten erschienen nach Therapieende auf 63% erhöht, waren jedoch mit 430 Zellen pro Mikroliter im Normbereich und nahmen nach einem Jahr sowohl relativ als auch absolut ab (auf 203 Zellen und 29%).

Abb.15: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Strahlentherapie, absolute Zellzahl

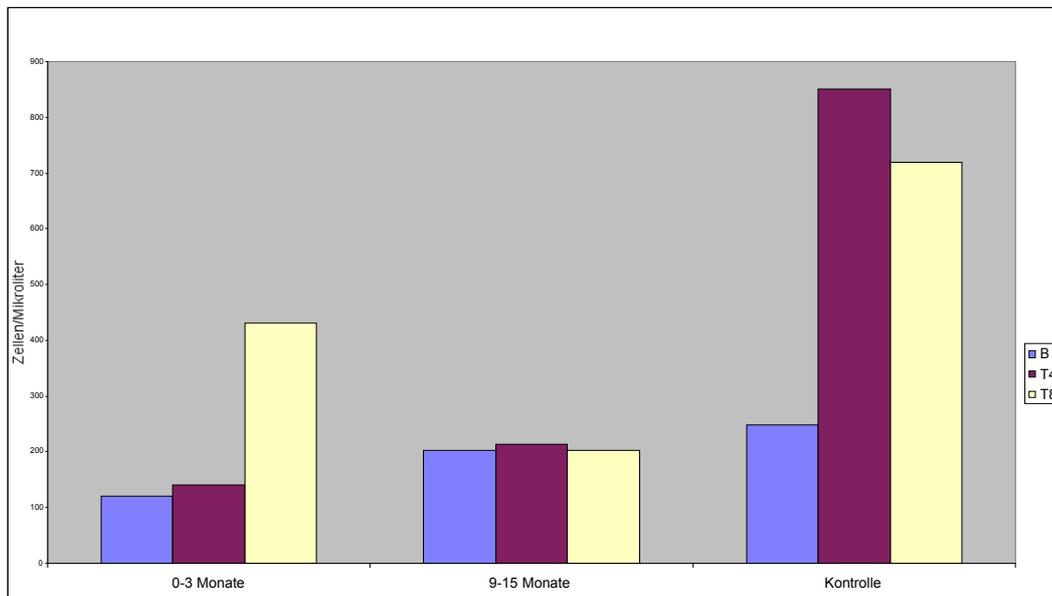
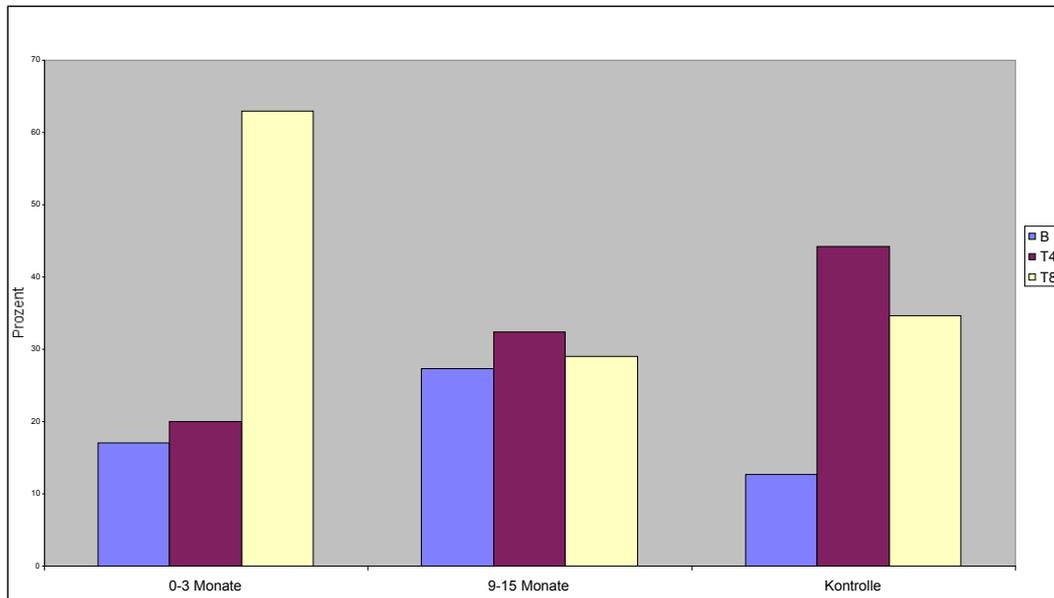


Abb.16: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Strahlentherapie prozentual



### 3.2.2.2. Chemotherapie

Zu der Gruppe der Patienten nach Chemotherapie gehörten zehn Patienten, von denen drei mit dem Stadium IV B nach Ann Arbor auch ein Jahr nach Therapieende verfolgt werden konnten, fünf wurden im Anschluß bestrahlt, eine Patientin starb unmittelbar nach der Chemotherapie und ein Patient brach den Kontakt mit der Klinik ab. Sechs Patienten zeigten in der Histologie den mischzelligen Subtyp, drei die noduläre Sklerose, ein Lymphknoten war nekrotisch.

Bei drei Patienten mit dem Stadium IV B beschränkte sich die Therapie auf Chemotherapie. Diese Patienten konnten im weiteren Verlauf beobachtet werden. In allen drei Fällen wurden ein Jahr nach Therapie Remissionen erreicht, in einem Fall allerdings nur eine Partialremission.

Abb. 17: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Chemotherapie, absolute Zellzahl

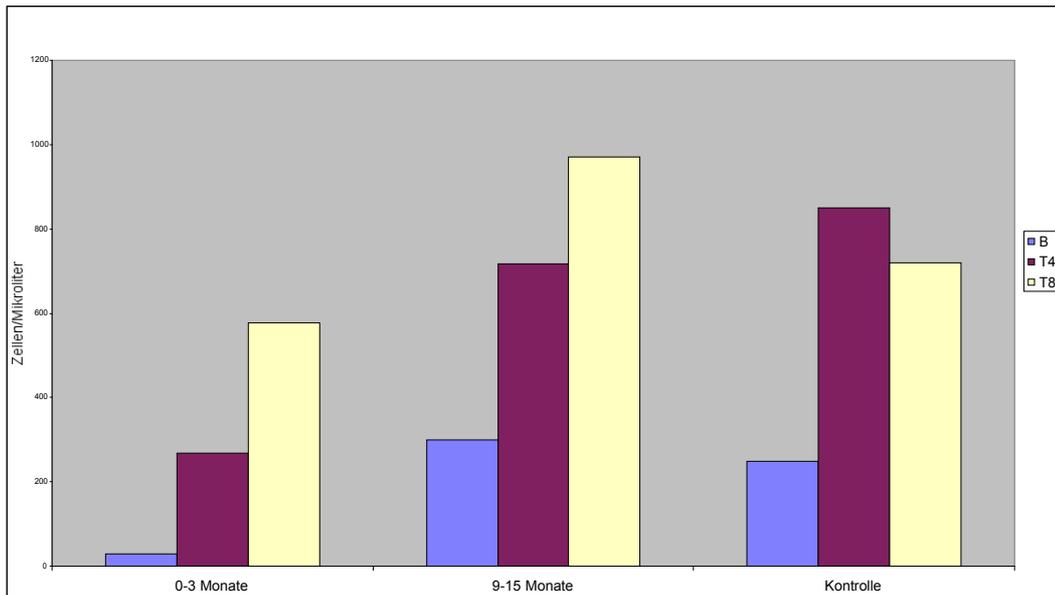
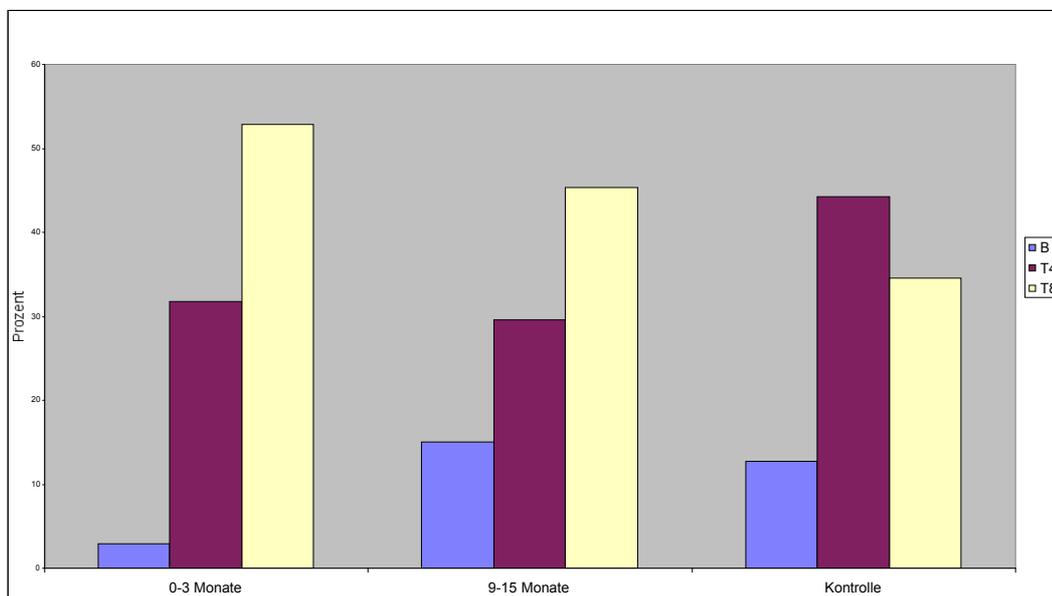


Abb.18: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Chemotherapie prozentual



Sowohl die B- als auch die T4-Lymphozyten erreichten unmittelbar nach Zytostatikatherapie nicht den Normbereich.

Die B-Lymphozyten waren sowohl absolut als auch prozentual signifikant unter die Norm vermindert mit 28,89 Zellen pro Mikroliter (SD = 26,67; P =  $8,9 \times 10^{-6}$ ) bzw. 2,89% (SD = 3,34; P =  $8,3 \times 10^{-7}$ ) durchschnittlich. Die Mittelwerte der T4-Lymphozyten lagen prozentual bei 31,78% (SD = 13,34; P = 0,02) mit 268,89 Zellen (SD = 81,61; P =  $1,7 \times 10^{-5}$ ). Die T8-Lymphozyten waren mit 577,78 Zellen im Normbereich (SD = 413,39; P = 0,45), erreichten prozentual erhöhte Werte mit 52,89% (SD = 15,73; P = 0,003).

Ein Jahr nach Therapie stiegen die B-Lymphozyten sowohl prozentual als auch absolut auf erhöhte Werte an mit 295 Zellen pro Mikroliter und 14%. Ein Anstieg der Absolutzahlen zeigte sich auch bei den T-Lymphozyten, wobei prozentual die T4-Lymphozyten leicht erniedrigt blieben mit 32,5% und 855 Zellen, die T8-Lymphozyten hingegen insbesondere prozentual erhöht sind mit 990 Zellen pro Mikroliter und 42,5%.

### **3.2.2.3. Multimodale Therapie**

Von 18 Patienten wurden 12 unmittelbar und 11 ein Jahr nach multimodaler Therapie untersucht. Diese Patientengruppe setzte sich zusammen aus elf Männern und sieben Frauen, von denen dreizehn im weiteren Verlauf Komplettremission erreichten, vier progressiv erkrankten (zwei starben unmittelbar nach Therapie) und eine Patientin eine Zweitneoplasie entwickelte.

Die B-Lymphozyten zeigten eine Spannweite nach Therapieende von 0-310 Zellen pro Mikroliter bzw. 0-30%, wobei der Wert Null von drei Patienten erreicht wurde, von denen zwei unmittelbar nach Therapieende starben. Die erhöhten B-Werte zeigten sich bei zwei Patienten im Stadium IV A bzw. B, beide mischzellig, welche Komplettremission erreichten. Die Mittelwerte betragen absolut 95,91 Zellen pro Mikroliter (SD = 103,18; P = 0,001) und prozentual 12,25 % (SD = 11,89; P = 0,89).

Ein Jahr nach Therapieende betrug die Spannweite 100-680 Zellen pro Mikroliter bzw. 11-42%, wobei fast alle Patienten hochnormale oder erhöhte Werte aufwiesen. Der niedrigste Wert stammte von einer Patientin in Komplettremission, die 2,5 Jahre nach Therapieende langsam ansteigende und zuletzt ebenfalls deutlich erhöhte B-Werte zeigte. Die

Mittelwerte betragen absolut 360 Zellen pro Mikroliter (SD = 160,87; P = 0,06) und prozentual 26,91% (SD = 8,69; P =  $1,5 \times 10^{-5}$ ).

Bei den T4-Lymphozyten betrug die Spannweite 60-670 bzw. 16-48 %, wobei der absolute Höchstwert der einzige war, der im Normbereich lag. Die Mittelwerte betragen absolut 212,5 Zellen pro Mikroliter (SD = 157,43; P =  $1,1 \times 10^{-6}$ ) und prozentual 30% (SD = 9,25; P =  $7,91 \times 10^{-4}$ ).

Auch ein Jahr nach Therapie blieben die Werte weit unter die Norm vermindert, es zeigte sich keine Erholung der T4-Lymphozyten (Spannweite 140-570, 14-29%). Die Mittelwerte betragen absolut 294,54 Zellen pro Mikroliter (SD = 138,08; P =  $1,18 \times 10^{-5}$ ) und prozentual 21,73% (SD = 6,26; P =  $4,7 \times 10^{-7}$ ).

Die T8-Lymphozyten wiesen eine Spannweite von 30-1430 Zellen pro Mikroliter bzw. 10-76 % auf. Der absolute Höchstwert ist ein Ausreißer bei einem 22jährigen Patienten im Stadium II B. Die anderen Lymphozytenwerte lagen im Normbereich. Die niedrigsten Werte fanden sich bei einer Patientin im Stadium III B mit später progressiver Erkrankung. Die Mittelwerte betragen absolut 404,17 Zellen pro Mikroliter (SD = 382,75; P = 0,07) und prozentual 48,91% (SD = 16,7; P = 0,019).

Ein Jahr nach Therapie normalisierten sich die Absolutwerte, bleiben jedoch relativ erhöht (Spannweite 250-930, 25-45%). Hier betragen die Mittelwerte absolut 522,73 Zellen pro Mikroliter (SD = 251,91; P = 0,19) und prozentual 36,64% (SD = 10,37; P = 0,63) (Abb.19 und 20).

Abb.19: B-, T4-, und T8-Lymphozyten nach multimodaler Therapie, absolute Zellzahl

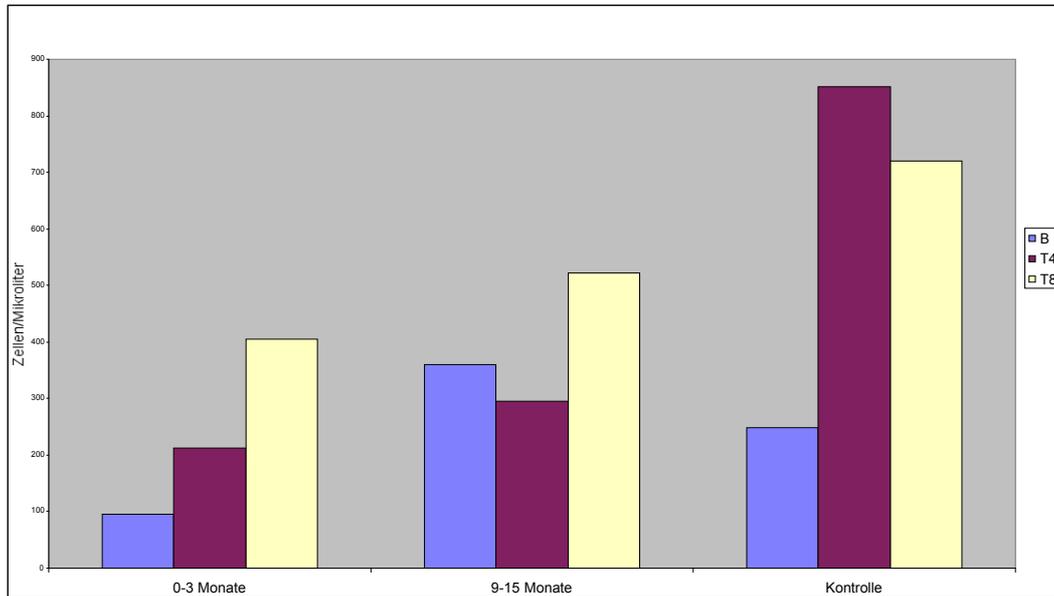
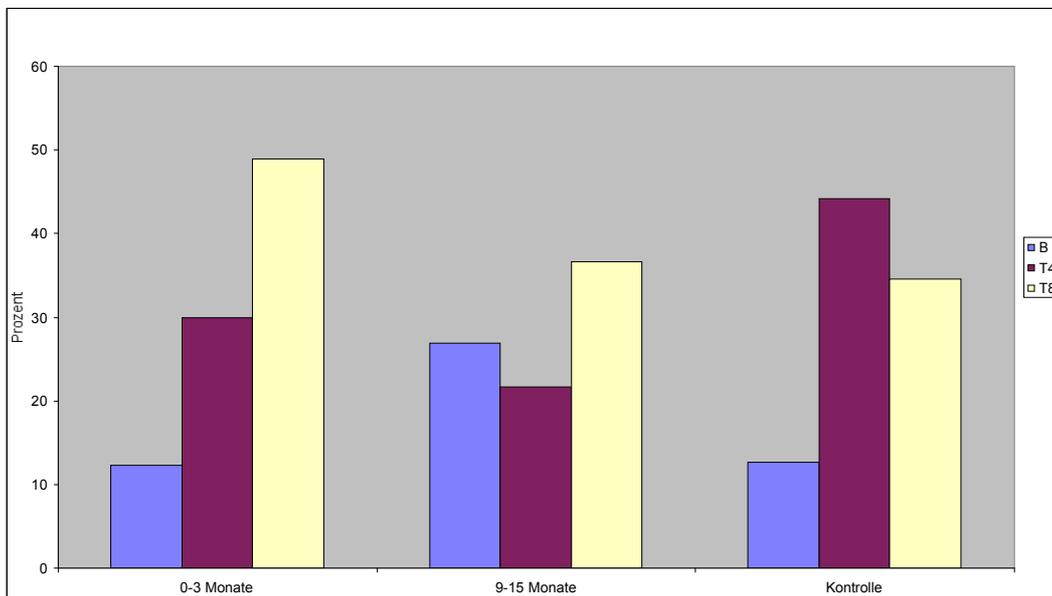


Abb.20: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach multimodaler Therapie prozentual



### 3.2.3. Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin in Remission

42 Patienten befanden sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes in stabiler Remission, beginnend mit einem Jahr nach Therapieende.

Neun Patienten waren im Stadium I A, neun im Stadium II A erkrankt, weitere neun Patienten hatten bei Erstdiagnose das Stadium II B, vier Patienten III A, fünf Patienten III B, fünf Patienten IV B und einer IV A. Den Stadien entsprechend war die Therapie erfolgt.

21 der Patienten waren an dem nodulär-sklerosierenden Typ erkrankt, 15 Patienten litten histopathologisch an einem Mischtyp, bei vier war die lymphozytenreiche Form und bei einem die lymphozytenarme Form diagnostiziert worden. Ein Lymphknoten war nekrotisch.

Die Veränderungen der einzelnen Lymphozytengruppen wird an der Abbildung 21 und 22 dargestellt. Insgesamt zeigte sich die Erhöhung der Absolutwerte für die B-Lymphozyten über Norm bis 15 Jahre nach Therapieende. Die relativen Werte fanden sich durchweg erhöht, nahmen jedoch mit Abstand vom Therapieende langsam ab und lagen letztlich im oberen Normbereich.

Die T4-Lymphozyten waren zunächst absolut und relativ vermindert, befanden sich aber 10-15 Jahre nach Therapieende mit den Absolutwerten im mittleren Normbereich, während der prozentuale Anteil eher vermindert blieb.

Die T8-Lymphozyten wiesen hochnormale bis normale Werte auf.

Abb.21: B-, T4- und T8-Lymphozyten in Remission, absolute Zellzahl

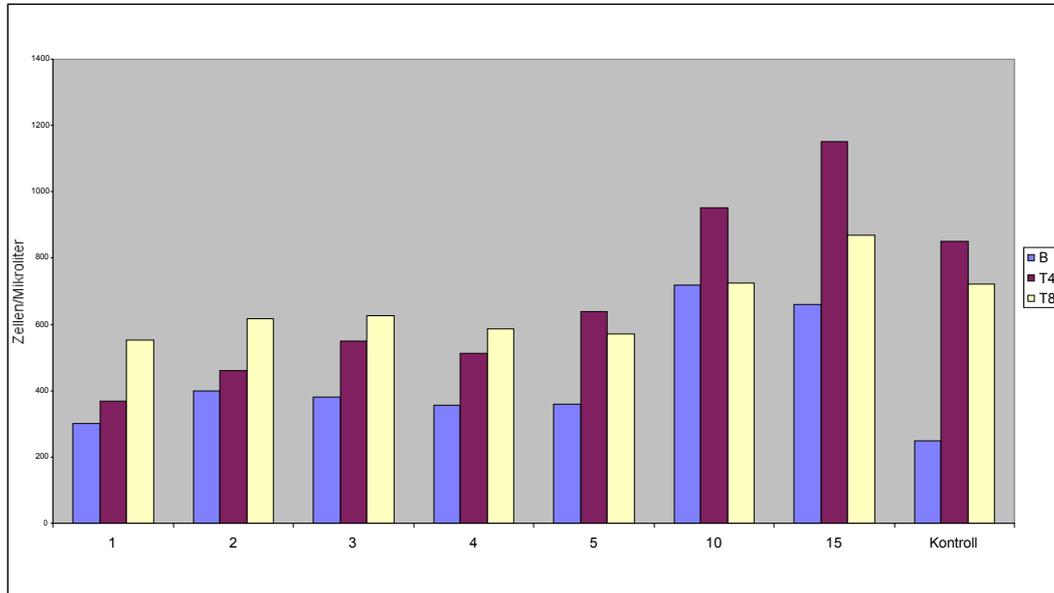
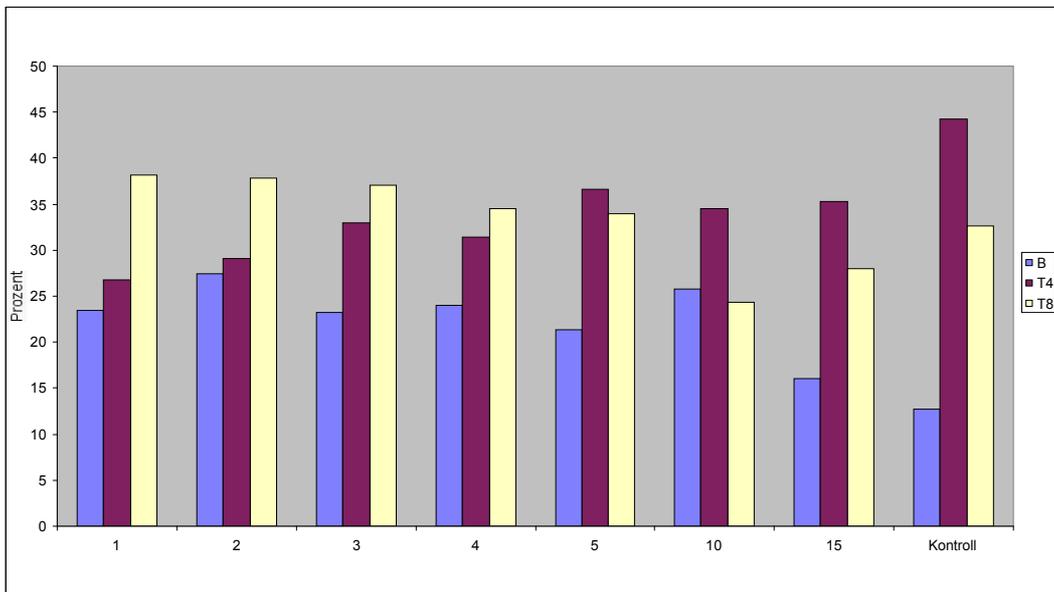


Abb.22: B-, T4- und T8-Lymphozyten in Remission prozentual



### 3.2.3.1. Ein Jahr Remission

17 Patienten konnten ein Jahr nach Therapie untersucht werden. Hier zeigten die B-Lymphozyten eine Spannweite von 100-680 Zellen pro Mikroliter bzw. 10-40%. Durchschnittlich waren die B-Lymphozyten erhöht mit 301,17 Zellen pro Mikroliter absolut (SD = 155,8) und 23,4% (SD = 8,62). Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigten die Absolutwerte der B-Lymphozyten, die weit über Norm erhöht waren, keine signifikante Abweichung ( $P = 0,25$ ), die relativen Werte waren jedoch hochsignifikant ( $P = 1,11 \times 10^{-4}$ ).

Die T4-Lymphozyten waren absolut und relativ vermindert mit 367,64 Zellen pro Mikroliter (SD = 280,03) und 26,76% (SD = 8,39) durchschnittlich. Die Spannweite lag bei 150-1350 Zellen pro Mikroliter bzw. 14-43%. Sowohl die Absolutwerte ( $P = 6,37 \times 10^{-5}$ ) als auch die prozentualen Werte ( $P = 8,31 \times 10^{-6}$ ) waren hochsignifikant von der Kontrollgruppe unterschieden.

Die T8-Lymphozyten lagen im Normbereich bzw. waren relativ erhöht mit durchschnittlich 551,76 Zellen pro Mikroliter und 38,18%. Die Spannweite betrug 110-1350 Zellen pro Mikroliter (SD = 337,03) bzw. 21-63% (SD = 11,76). Die absoluten Werte unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe ( $P = 0,25$ ), ebensowenig, obwohl über Norm erhöht, die relativen Werte ( $P = 0,38$ ).

Tab.11: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach einem Jahr Remission

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	301,17 +/-	23,4 +/-	367,64 +/-	26,76 +/-	551,76 +/-	38,18 +/-
+/- SD	155,8	8,62	280,03	8,39	337,03	11,76
Minimum	100	10	150	14	110	21
Maximum	680	40	1350	43	1350	63
Signifikanz	ns	s	s	s	ns	ns

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

### 3.2.3.2. Zwei Jahre Remission

18 Patienten konnten zwei Jahre nach Therapieende untersucht werden. Durchschnittlich erreichten die B-Lymphozyten Werte von 397,78 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 130-640 Zellen pro Mikroliter; SD = 148,35) und 27,39% (Spannweite 14-44%, SD = 9,78). Die Werte waren weit über die Norm erhöht. Der Unterschied zur Kontrollgruppe absolut ( $P = 0,0073$ ) und prozentual ( $P = 5,79 \times 10^{-6}$ ) war signifikant.

Die T4-Lymphozyten lagen bei 461,67 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 220-1860 Zellen pro Mikroliter; SD = 364,05) und 29,05% durchschnittlich (Spannweite 17-50%; SD = 8,07). Die T4-Lymphozyten waren unter Norm vermindert. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl absolut ( $P = 8,67 \times 10^{-5}$ ) als auch prozentual ( $P = 3,41 \times 10^{-5}$ ).

Die T8-Lymphozyten erreichten durchschnittlich 617,22 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 230-2130 Zellen pro Mikroliter; SD = 433,05) und 37,78% (Spannweite 24-52%; SD = 8,92). Die Absolutwerte waren im Normbereich, die prozentualen Werte entsprechend erhöht. Die Unterschiede zur Kontrollgruppe waren nicht signifikant ( $P = 0,52$  absolut;  $P = 0,91$  prozentual).

Tab.12: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach zwei Jahren Remission

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	397,78 +/-	27,39 +/-	461,67 +/-	29,05 +/-	617,22 +/-	37,78 +/-
+/- SD	148,35	9,78	364,05	8,07	433,05	8,92
Minimum	130	14	220	17	230	24
Maximum	640	44	1860	50	2130	52
Signifikanz	s	s	s	s	ns	ns

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

### 3.2.3.3. Drei Jahre Remission

Nach drei Jahren wurden acht Patienten untersucht. Hier zeigte sich der durchschnittliche Wert für die B-Lymphozyten bei 381,35 Zellen pro Mikroliter und 23,25% (Spannweiten 220-550 Zellen pro Mikroliter bzw. 12-36%). Die Zellen waren weit über Norm erhöht. Die Unterschiede zur Kontrollgruppe waren sowohl für die absoluten Werte (SD = 106,29; P = 0,01) als auch für die relativen Werte (SD = 7,24; P = 0,004) signifikant.

Der mittlere Wert der T4-Lymphozyten betrug 548,75 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 330-850 Zellen pro Mikroliter; SD = 154,50), prozentual 33% (Spannweite 28-37%; SD = 4,10). Die durchschnittlichen Werte sind im unteren Normbereich, wiesen aber dennoch ein hohes Signifikanzniveau auf (P=0,004 für die absoluten, P=0,001 für die relativen Werte).

Der mittlere Wert der T8-Lymphozyten betrug 626,25 Zellen pro Mikroliter und 37,12% (Spannweite: 320-900 Zellen pro Mikroliter bzw. 30-51%). Die Absolutwerte waren im Normbereich, die relativen Werte weit erhöht. Dennoch zeigte sich keine Signifikanz für die absoluten (P = 0,58; SD = 211,79) oder relativen Werte (P = 0,15; SD = 6,62).

Tab.13: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach drei Jahren Remission

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	381,35 +/-	23,25 +/-	548,75 +/-	33 +/- 4,10	626,25 +/-	37,12 +/-
+/- SD	106,29	7,24	154,50		211,79	6,62
Minimum	220	12	330	28	320	30
Maximum	550	36	850	37	900	51
Signifikanz	s	s	s	s	ns	ns

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

### 3.2.3.4. Vier Jahre Remission

13 Patienten kamen nach vier Jahren zur Blutuntersuchung. Hier waren die mittleren Werte der B-Lymphozyten erhöht auf 356,9 Zellen pro Mikroliter und 24% (Spannweite 200-930 Zellen pro Mikroliter; 13-50%). Auch hier wiesen beide Gruppen signifikante Unterschiede auf ( $P = 0,037$ ;  $SD = 194,44$  für die absoluten Werte;  $P = 7,97 \times 10^{-4}$ ,  $SD = 9,18$  für die prozentualen Werte).

Die mittleren Werte der T4-Lymphozyten lagen bei 513 Zellen pro Mikroliter und 31,4% (Spannweite 200-1060 Zellen pro Mikroliter;  $SD = 267,25$ , Spannweite prozentual 14-46%;  $SD = 9,44$ ). Die Werte lagen größtenteils unter der Norm. Einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe wiesen sowohl der Absolutwert ( $P = 0,008$ ) als auch der relative Wert auf ( $P = 0,002$ ).

Die T8-Lymphozyten betragen durchschnittlich 586,9 Zellen pro Mikroliter (Spannweite: 200-1560 Zellen pro Mikroliter,  $SD = 350,67$ ) und 34,46% (Spannweite 24-53%;  $SD = 8,47$ ). Beide Werte waren nicht signifikant ( $P = 0,41$  für die Absolutwerte;  $P = 0,96$  für die prozentualen Werte).

Tab.14: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach vier Jahren Remission

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	356,9 +/-	24 +/-	513 +/-	31,4 +/-	586,9 +/-	34,46 +/-
+/- SD	194,44	9,18	267,25	9,44	350,67	8,47
Minimum	200	13	200	14	200	24
Maximum	930	50	1060	46	1560	53
Signifikanz	s	s	s	s	ns	ns

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

### 3.2.3.5. Fünf Jahre Remission

Nach fünf Jahren wurden 16 Patienten untersucht. Die B-Lymphozyten betragen 358,12 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 110-580 Zellen pro Mikroliter; SD = 134,27) mit 21,44% (Spannweite 8-34%; SD = 7,56). Beide Werte waren deutlich erhöht und wiesen hohe Signifikanzen auf ( $P = 0,005$  für den absoluten Wert;  $P = 4,07 \times 10^{-4}$  für den relativen Wert).

Die T4-Lymphozyten betragen durchschnittlich 638,12 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 330-1590 Zellen pro Mikroliter; SD = 283,84;  $P = 0,017$ ) und 36,62% (Spannweite 26-45%; SD = 5,70;  $P = 0,01$ ). Die Werte lagen im unteren Normbereich, sind aber von der Kontrollgruppe signifikant unterschieden.

Die Mittelwerte der T8-Lymphozyten lagen bei 571,25 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 310-870 Zellen pro Mikroliter; SD = 179,81;  $P = 0,27$ ) und 34% (Spannweite 23-62%; SD = 9,33;  $P = 0,93$ ). Die Werte lagen im Normbereich. Die Unterschiede zur Kontrollgruppe waren nicht signifikant.

Tab.15: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach fünf Jahren Remission

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	358,12 +/-	21,44 +/-	638,12 +/-	36,62 +/-	571,25 +/-	34 +/-
+/- SD	134,27	7,56	283,84	5,70	179,81	9,33
Minimum	110	8	330	26	310	23
Maximum	580	34	1590	45	870	62
Signifikanz	s	s	s	s	ns	ns

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

### 3.2.3.6. Zehn Jahre Remission

Zehn Jahre nach Therapieende betragen die B-Lymphozyten bei den sechs untersuchten Patienten durchschnittlich 718,33 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 280-1690 Zellen pro Mikroliter; SD = 511,84;  $P = 0,002$ ) und 25,83% (Spannweite 16-37%; SD = 7,30;  $P =$

0,006). Alle Werte in dieser Gruppe waren weit über die Norm erhöht und signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden.

Die T4-Lymphozyten betragen 951,67 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 390-1880 Zellen pro Mikroliter; SD = 554,67; P = 0,93) und 34,5% (Spannweite 30-43%; SD = 4,68; P = 0,02). Die relativen Werte liegen im unteren Normbereich. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

Die T8-Lymphozyten lagen durchschnittlich bei 723,33 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 290-1880 Zellen pro Mikroliter; SD = 606,68; P = 0,99) bzw. 24,33% (Spannweite: 18-34%; SD = 7,20; P = 0,02). Die durchschnittlichen Werte liegen im Normbereich, dennoch gibt es hier zum ersten Mal einen signifikanten Unterschied der T8-Lymphozyten zur Kontrollgruppe. Die prozentualen Werte der Kontrollgruppe sind signifikant erhöht.

Tab.16: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach zehn Jahren Remission

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	718,33 +/-	25,83 +/-	951,67 +/-	34,5 +/-	723,33 +/-	24,33 +/-
+/- SD	511,84	7,30	554,67	4,68	606,68	7,20
Minimum	280	16	390	30	290	18
Maximum	1690	37	1880	43	1880	34
Signifikanz	s	s	ns	s	ns	s

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

### 3.2.3.7. Fünfzehn Jahre Remission

15 Jahre nach Therapieende kamen noch drei Patienten zur Kontrolluntersuchung. Die Spannweite der B-Lymphozyten betrug hier 190-1170 Zellen pro Mikroliter und 12-19%, durchschnittlich 660 Zellen pro Mikroliter (SD = 491,22; P = 0,2) und 16% (SD = 3,60; P = 0,13). Die Werte waren über Normwerte erhöht, unterschieden sich dennoch nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Die durchschnittlichen Werte der T4-Lymphozyten lagen bei 1150 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 570-1610 Zellen pro Mikroliter; SD = 530,28; P = 0,38) und 35,3% (Spannweite 26-44%; SD = 9,02; P = 0,15). Die Werte entsprachen Normwerten. Es ergab sich keine Signifikanz.

Die durchschnittlichen Werte der T8-Lymphozyten betragen 870 Zellen pro Mikroliter (Spannweite 560-1320 Zellen pro Mikroliter; SD = 398,87; P = 0,602) und 28% (Spannweite 20-35%; SD = 7,55; P = 0,25). Die absoluten Werte waren erhöht, die relativen Werte entsprachen dem Normbereich. Zur Kontrollgruppe gab es keinen signifikanten Unterschied.

Tab.17: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach 15 Jahren Remission

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	660 +/-	16 +/-	1150 +/-	35,3 +/-	870 +/-	28 +/-
+/- SD	491,22	3,60	530,28	9,02	398,87	7,55
Minimum	190	12	570	26	560	20
Maximum	1170	19	1610	44	1320	35
Signifikanz	ns	ns	ns	ns	ns	ns

SD = Standardabweichung, ns = nicht signifikant, s = signifikant

### 3.2.4. Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin im Rezidiv

Die Gruppe der Patienten, bei denen unter der Untersuchung mindestens ein Rezidiv eintrat, umfasste 14 Personen, fünf Männer und neun Frauen. Die histologische Verteilung zeigte vier Fälle mit nodulär-sklerosierender Form, eine lymphozytenreiche Form, sieben Mischtypen und zwei epitheloidzellreiche Formen. Fünf Patienten befanden sich primär in Stadium II A, jeweils zwei Patienten in II B, III A, III B und IV B, ein Patient in Stadium IV A.

Vier Patienten wurden in der Berechnung nicht berücksichtigt, da bei drei von diesen Patienten nur Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und nach Therapie des Rezidivs vorlagen. Die vierte Patientin kam erstmalig nach bereits sieben Rezidiveintritten bei Eintritt einer Zweitneoplasie und wird in dem entsprechenden Kapitel behandelt.

Für die Untersuchung relevant waren daher die verbleibenden zehn Patienten, bei denen nach anfänglicher Remission ein Rezidiv eintrat und deren weiterer Verlauf, entweder in Remission oder in progressiver Erkrankung, verfolgt werden konnte.

Von den 10 Patienten wurden vier Fallgruppen gebildet:

1. Gruppe A: Patienten mit Daten in Remission vor Eintritt des Rezidivs (n=4)
2. Gruppe B: Patienten, bei denen Daten bei Eintritt des Rezidivs vorlagen (n=7)
3. Gruppe C: Patienten nach Rezidiv in Remission (12-18 Monate nach Therapie) (n=3)
4. Gruppe D: Patienten mit progressiver Erkrankung (n=5)

Manche Patienten konnten in mehrere Gruppen eingeordnet werden. Die Mittelwerte werden durch die Abbildungen 23 und 24 veranschaulicht.

Abb.23: B-, T4- und T8-Lymphozyten im Rezidiv, absolute Zellzahl

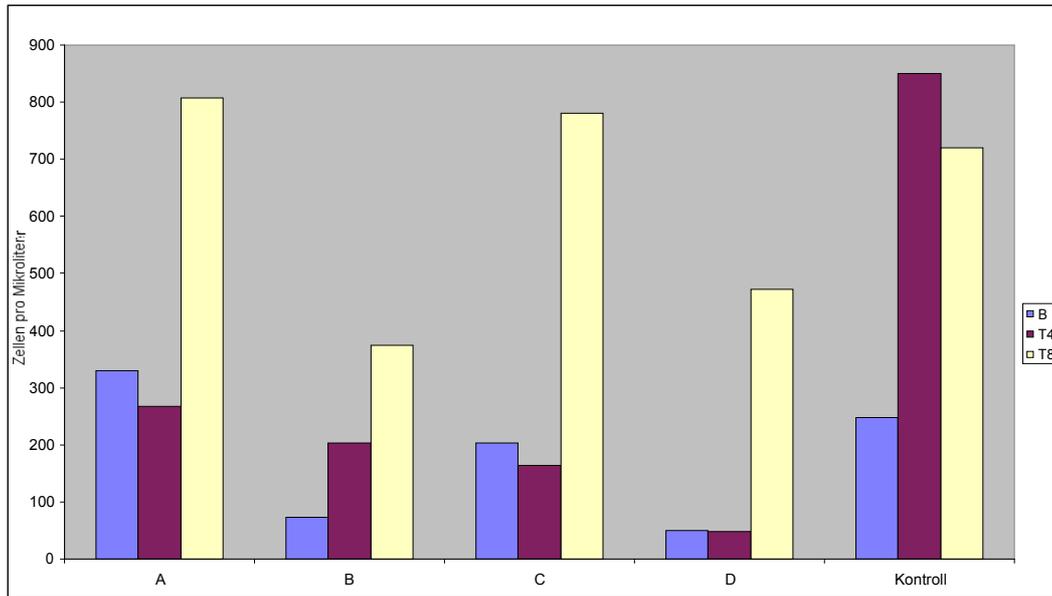
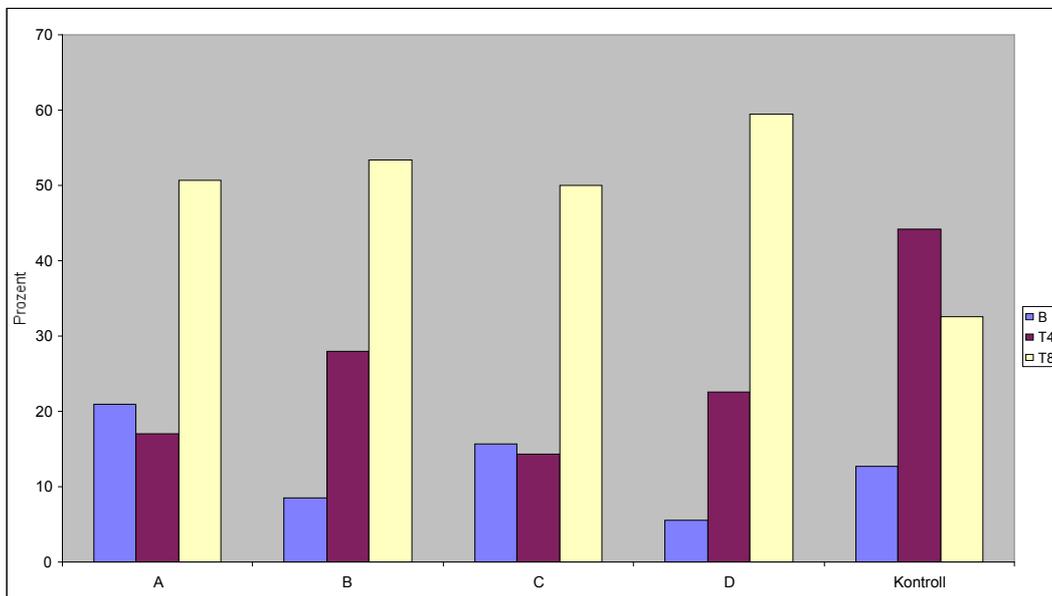


Abb.24: B-, T4- und T8-Lymphozyten im Rezidiv prozentual



### 3.2.4.1 Gruppe A: Lymphozyten vor Eintritt eines Rezidivs

Die Gruppe der Patienten, bei denen vor Eintritt eines Rezidivs Untersuchungsergebnisse vorlagen, bestand aus zwei Männern und zwei Frauen in den Stadien II A, III A, III B und IV A. Histologisch wurde bei allen der Mischtyp festgestellt.

Drei Patienten wiesen überdurchschnittlich hohe Absolutwerte für die B-Lymphozyten auf, nämlich zwischen 240 und 480 Zellen. Eine Patientin zeigte 100 Zellen pro Mikroliter, während sie in den anderen Untergruppen unterdurchschnittlich wenig Zellen aufwies. Diese Patientin entwickelte einen Monat später eine Tuberkulose. Zwei Jahre später wurde bei ihr ein Myelodysplastisches Syndrom festgestellt.

Tab.18: B-, T4- und T8-Lymphozyten vor Eintritt des Rezidivs

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	272,5 +/-	19,75+/-	250 +/-	21 +/-	647,5 +/-	45,25 +/-
+/- SD	156,92	6,24	73,94	8,04	427,81	14,97
Minimum	100	14	180	16	170	29
Maximum	480	28	340	33	1160	65
Signifikanz	ns	s	s	s	ns	ns

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

Die B-Lymphozyten befanden sich vor Eintritt des Rezidivs durchschnittlich im erhöhten Normbereich, die prozentualen Werte wiesen sogar eine signifikante Erhöhung auf. Die T4-Lymphozyten waren signifikant vermindert (Tab.18).

### 3.2.4.2 Gruppe B: Lymphozyten bei Eintritt eines Rezidivs

Bei sieben Patienten wurden die Daten bei Eintritt eines Rezidivs erhoben. Es handelte sich um vier Frauen und drei Männer, zwei Patienten befanden sich in Stadium II A, einer in Stadium II B, zwei in Stadium III A und zwei in Stadium IV A. Histologisch wurde zweimal die noduläre Sklerose, viermal der Mischtyp und einmal die lymphozytenreiche Form diagnostiziert. Alle Patienten waren zuvor ein bis vier Jahre rezidivfrei gewesen, die letzten therapeutischen Maßnahmen lagen also den entsprechenden Zeitraum zurück.

**Tab.19: B-, T4- und T8-Lymphozyten bei Eintritt des Rezidivs**

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	82,86 +/-	9,57 +/-	220 +/-	28 +/-	397,14 +/-	51 +/-
+/- SD	54,99	4,50	139,64	13,05	252,04	14,33
Minimum	20	4	30	15	150	28
Maximum	150	18	440	45	860	72
Signifi- kanz	s	ns	s	s	ns	s

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

Insgesamt waren die absoluten Lymphozytenzahlen reduziert, der Unterschied zur Kontrollgruppe war für die B- und T4-Lymphozyten signifikant. Prozentual waren die T8-Lymphozyten signifikant erhöht, die B- und T4-Lymphozyten waren erniedrigt, wobei der Unterschied zur Kontrollgruppe für die B-Lymphozyten nicht signifikant war (Tab.19).

### 3.2.4.3 Gruppe C: Lymphozyten nach Rezidiv in Remission

Diese kleine Gruppe umfasste drei Patienten, welche nach Rezidivbehandlung vor 12-18 Monaten in Remission untersucht wurden. Es waren zwei Frauen und ein Mann mit den Stadien II A, III B und IV A. Histologisch wurde zwei Mal die nodulär-sklerosierende Form und ein Mal der Mischtyp diagnostiziert.

Tab.20.: B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Rezidiv in Remission

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	203,33 +/-	15,66 +/-	163,33 +/-	14,33 +/-	780 +/-	50 +/-
+/- SD	80,21	3,51	73,71	13,32	430,93	12,77
Minimum	120	12	80	3	290	39
Maximum	280	19	220	29	1100	64
Signifikanz	ns	ns	s	s	ns	s

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

Die B-Lymphozyten waren wieder angestiegen und befanden sich relativ und absolut im oberen Normbereich. Der Unterschied zur Kontrollgruppe war nicht signifikant. Die T4-Lymphozyten waren weiterhin stark reduziert, während die T8-Lymphozyten im Vergleich zu prämorbidem Wert kaum verändert waren und somit prozentual signifikant erhöht sind (Tab.20).

#### 3.2.4.4 Gruppe D: Lymphozyten bei progressiver Erkrankung

In dieser Gruppe befanden sich fünf Patienten, vier Frauen und ein Mann in den Stadien II B, III A, III B und IV B, deren Erkrankungsverläufe zum Untersuchungszeitpunkt chronisch progredient waren. Histologisch fanden sich vier mischzellige Formen und eine nodulär-sklerosierende Form. Bei allen Patienten fand innerhalb des letzten halben Jahres Chemotherapie statt, Strahlentherapie lag länger als ein halbes Jahr zurück.

Die B- und T4-Lymphozyten waren sowohl absolut wie prozentual signifikant vermindert. Die T8-Lymphozyten wurden in ihrer Zellzahl am wenigsten alteriert, so daß sie prozentual signifikant erhöhte Werte aufwiesen (Tab.21).

Tab.21: B-, T4- und T8-Lymphozyten bei progressiver Erkrankung

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	50,2 +/-	5,6 +/-	148 +/-	22,6 +/-	472 +/-	59,4 +/-
+/- SD	51,72	4,88	83,49	8,32	338,56	11,28
Minimum	0	0	20	13	40	49
Maximum	120	11	250	34	890	75
Signifi- kanz	s	s	s	s	ns	s

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

### 3.2.5. Die Lymphozytensubpopulationen bei Morbus Hodgkin in Sekundärprozessen

Bei einigen Patienten traten Ereignisse ein, die den Krankheitsverlauf beeinflussten, so wie Zweitneoplasien oder Gravidität. Wir untersuchten, inwieweit sich die Lymphozyten-subgruppen unter diesen Umständen veränderten.

#### 3.2.5.1. Die Lymphozytensubpopulationen bei Eintritt einer Zweitneoplasie

Bei vierzehn Patienten trat eine Zweitneoplasie nach Diagnosestellung auf. Die Gruppe umfasste fünf Frauen und neun Männer. In der histologischen Diagnostik überwog die nodulär-sklerosierende Form (8 Patienten), vier Patienten zeigten den Mischtyp und zwei die lymphozytenreiche Form. Bei Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms befanden sich drei Patienten im Stadium II A, drei im Stadium II B, fünf im Stadium III B und jeweils ein Patient im Stadium III A, IV A und IV B.

Ein Patient zeigte extreme Ausreißerwerte, die auf die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie zurückzuführen waren, und wurde deswegen statistisch nicht berücksichtigt.

Bei drei weiteren Patienten wurde die Diagnose der Zweiterkrankung während der Therapie des M.Hodgkin gestellt, die Lymphozytensubpopulationen zeigten Werte gegen Null. Es muß davon ausgegangen werden, daß diese Werte durch die Therapie beeinflußt wurden.

Bei den verbleibenden zehn Patienten wurde die Diagnose der Zweitneoplasie während Kontrolluntersuchungen im Abstand von mehr als neun Monaten zu therapeutischen Maßnahmen gestellt. Das Verhältnis von Non-Hodgkin-Lymphomen zu anderen Tumoren überwog zugunsten der Non-Hodgkin-Lymphome (6:4).

Der durchschnittliche Abstand zur Ersterkrankung beträgt 7,2 Jahre (Tab.22).

Tab.22: Zweitneoplasien nach primärem Hodgkin-Lymphom in der untersuchten Patientengruppe

Diagnose	Jahre nach Erstbehandlung
Non-Hodgkin-Lymph.	8,5
Non-Hodgkin-Lymph.	13
Non-Hodgkin-Lymph.	5
Non-Hodgkin-Lymph.	10,5
Non-Hodgkin-Lymph.	4
RAEB	0,75
Melanom	1
Bronchialcarcinom	15
Hirntumor	10
Mammacarcinom	4,5

RAEB: Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung (*Refractory anemia with excess blasts*)

Die Aufschlüsselung der verschiedenen Untergruppen zeigte eine große Spannweite der Werte, die Standardabweichungen waren sehr groß. Eine Patientin hatte zum Zeitpunkt der Diagnose gar keine B-Lymphozyten mehr. Ein anderer Patient wies Werte von 680 Zellen pro Mikroliter auf. Die B-Zellen machten hier 30 Prozent aus. Beide Patienten litten an einem Non-Hodgkin-Lymphom.

Durchschnittlich lagen die absoluten Werte der B-Lymphozyten bei 263, die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome lag etwas höher bei 308,33 Zellen pro Mikroliter. Die prozentualen Werte der beiden Gruppen unterschieden sich nicht (16,3 bzw. 16,5 Prozent). Die T4-Lymphozyten unterschieden sich nur prozentual und lagen bei der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome niedriger (17,5 bzw. 35 Prozent).

Tab.23: B-, T4- und T8-Lymphozyten bei Zweitneoplasie

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Mittelwert	263 +/-	16,5 +/-	351 +/-	24,5 +/-	603 +/-	36,3 +/-
+/- SD	209,13	9,8	317,26	16,73	484,22	14,58
Minimum	0	0	20	3	60	11
Maximum	680	33	1130	47	1630	54
Signifikanz	ns	ns	s	s	ns	ns

SD: Standardabweichung; ns: nicht signifikant; s: signifikant

Verglichen mit der Kontrollgruppe waren die Werte der B-Lymphozyten nicht signifikant verändert. Die Mittelwerte lagen im oberen Normbereich. Deutlich vermindert waren die T4-Lymphozyten. Verglichen mit der Kontrollgruppe war der Unterschied signifikant für die T4-Lymphozyten, die bei Eintritt der Zweitneoplasie deutlich vermindert waren. Die B- und T8-Lymphozyten zeigten keine signifikante Veränderung (Tab.23; Abb.25 und 26).

Abb.25: Die Absolutwerte der Lymphozytenpopulationen bei Zweitneoplasie

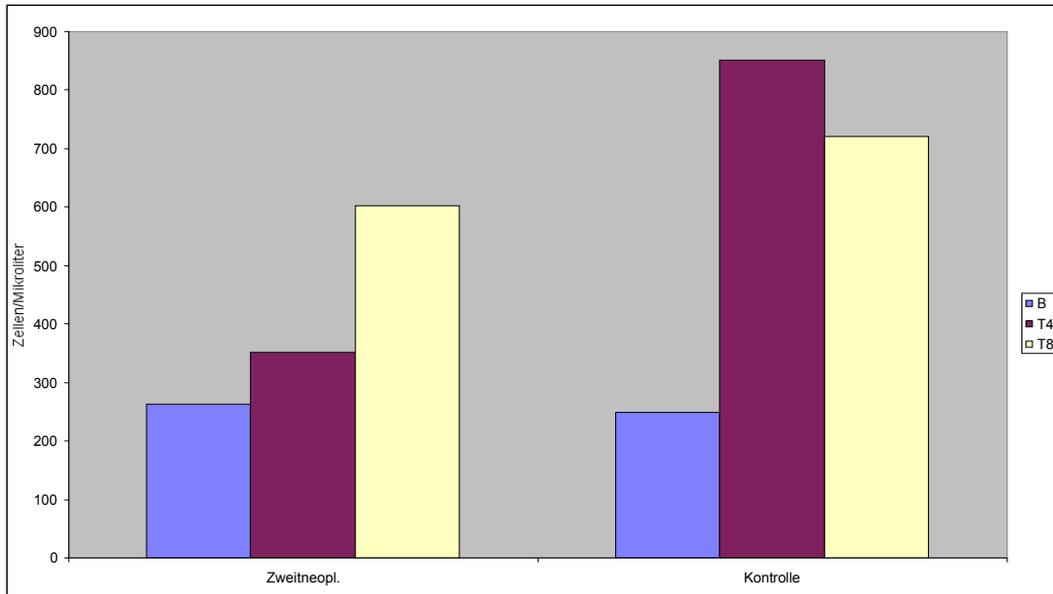
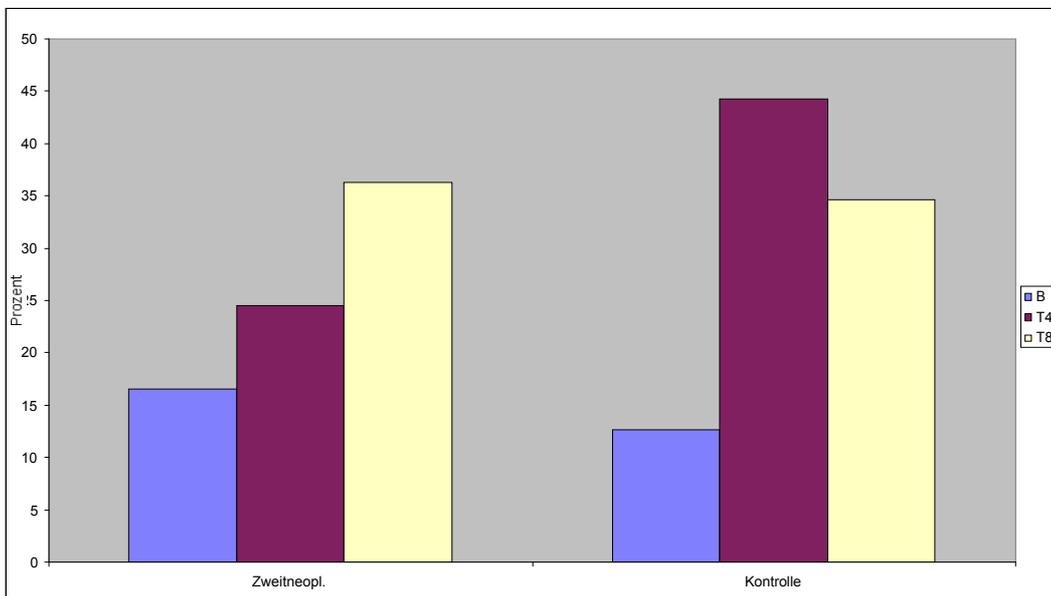


Abb.26: Die prozentualen Werte der Lymphozytenpopulationen bei Zweitneoplasie



### **3.2.5.2. Die Lymphozytensubpopulationen bei Gravidität**

Bei zwei Patientinnen trat während des Beobachtungszeitraumes eine Schwangerschaft ein. Die Therapie lag zu diesem Zeitpunkt bei beiden bereits mehrere Jahre zurück.

Die Schwangerschaft ist grundsätzlich von immunologischen Veränderungen begleitet, um den weiblichen Körper an den Fötus anzupassen (Birkeland *et al.* 1979). Exemplarisch sollte nachgeprüft werden, ob eine Tendenz der Lymphozytensubgruppen zu erkennen war und ob diese in irgendeiner Weise Besonderheiten im Vergleich mit anderen Patienten in Komplettemission zeigte.

#### **3.2.5.2.1. Fall Patientin Nr. 39**

Patientin Nr.39 war bei Erstdiagnose 31 Jahre alt. Histologisch handelte es sich um eine nodulär-sklerosierende Form im Stadium II A mit Risikofaktor (großer Mediastinaltumor). Die Patientin wurde mit zwei Kursen COPP, ABVD und IMEP behandelt, im Anschluß daran erfolgte Mantelfeldbestrahlung.

Drei Monate nach Therapieende waren die B-Lymphozyten unter die Norm vermindert mit 60 Zellen pro Mikroliter, prozentual waren die Zellen im Normbereich mit 15 Prozent. Neun Monate nach Therapie konnte eine Erhöhung der absoluten B-Zellzahl über Normwerte beobachtet werden. Mit starken Schwankungen fanden sich Werte in einem Bereich zwischen 230 und 600 Zellen pro Mikroliter. Die prozentualen Werte waren durchgängig deutlich erhöht zwischen 25 und 44 Prozent.

Die T4-Lymphozyten waren nach Therapie auf 90 Zellen pro Mikroliter vermindert, normalisierten sich nach etwa zwei Jahren zunächst anhand der absoluten Werte auf 380 Zellen pro Mikroliter und blieben im Normbereich zwischen 430 und 690 Zellen pro Mikroliter. Die prozentualen Werte waren nach vier Jahren im Normbereich mit 36 Prozent.

Die T8-Lymphozyten waren durchgängig im Normbereich, die prozentualen Werte waren zunächst aufgrund der Verminderung der übrigen Subpopulationen auf 54 Prozent erhöht und normalisierten sich gegen Ende des Beobachtungszeitraumes bis auf einen Ausreißerwert im 27. Monat von 50 Prozent bzw. 1030 Zellen pro Mikroliter.

Die Patientin wurde bereits ein Jahr nach Therapieende erstmals schwanger. In der Kurve sieht man einen Abfall der B-Lymphozyten, nach der Entbindung einen Anstieg bis auf den Extremwert im 27. Monat. Eine weitere Schwangerschaft begann vier Jahre nach Therapieende im Zustand der Komplettremission. Zu diesem Zeitpunkt ist sie 35 Jahre alt. Wieder ist ein Abfall der B-Lymphozyten zu beobachten. Die Schwangerschaft endete mit Fehlgeburt, im Anschluß daran wieder Anstieg der B-Lymphozyten. Bei einer dritten Schwangerschaft sah man einen ähnlichen Kurvenverlauf mit Abfall der B-Lymphozyten im 54. Monat nach Therapieende (Abb.27 und 28).

In der Folge der Schwangerschaft sinkt also die Anzahl der B-Lymphozyten tendenziell, ist aber weiterhin weit über die Norm erhöht. Die T4-Lymphozyten, die noch lange nach Therapie vermindert sind und sich nur langsam erholen, zeigen während der Schwangerschaft eine Verstärkung dieser Tendenz. Die T8-Lymphozyten normalisieren sich weiterhin.

Abb.27: Die Veränderung der absoluten Zellzahlen bei Patientin Nr 39

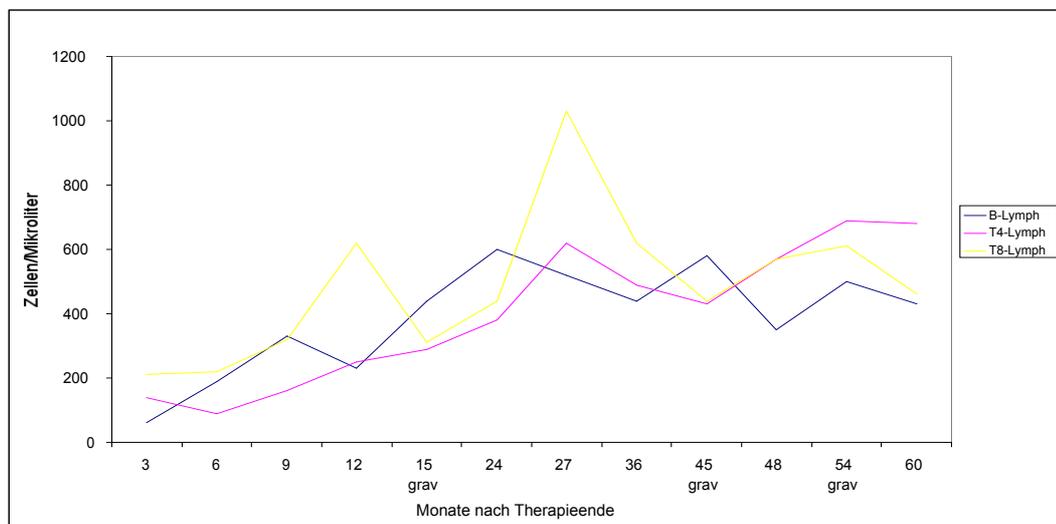
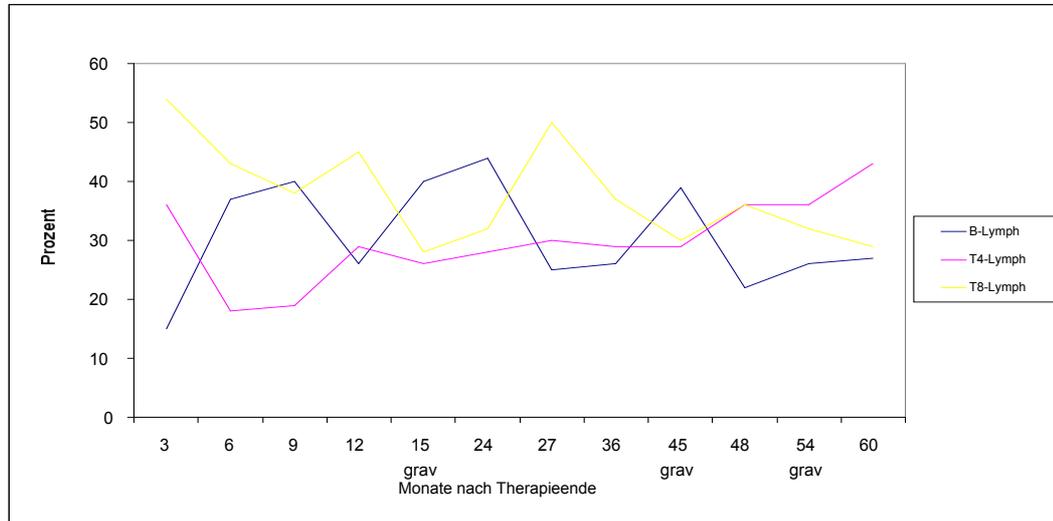


Abb.28: Die Veränderung der prozentualen Werte bei Patientin Nr.39



### 3.2.5.2.2. Fall Patientin Nr. 51

Patientin Nr.51 war bei Erstdiagnose 22 Jahre alt. Histologisch fand sich eine nodulär-sklerosierende Form im Stadium III A mit Risikofaktor (hohe BSG sowie Befall von mehr als drei Lymphknotenstationen). Nach Chemotherapie mit COPP und ABVD erfolgte Bestrahlung (Mantelfeld und umgekehrtes Ypsilonfeld). Nebenbefundlich lag eine euthyreote Struma vor. Die Schwangerschaft begann fünf Jahre nach Therapieende im Zustand der Komplettremission. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt 27 Jahre alt.

Der Beobachtungszeitraum beginnt zwei Jahre nach Therapieende. Die B-Lymphozyten waren mit 490 Zellen pro Mikroliter weit über die Norm erhöht und fielen dann kontinuierlich ab. Nach der Schwangerschaft betrug der Wert 170 Zellen pro Mikroliter. Die prozentualen Werte fielen ebenfalls ab von anfänglich 40 Prozent, blieben aber mit Werten zwischen 20 und 29 Prozent erhöht.

Die T4-Lymphozyten normalisierten sich zwischen dem zweiten und dritten Jahr nach Therapie und sanken dann wieder vor der Entbindung auf 300 Zellen pro Mikroliter ab. Prozentual lagen sie im Normbereich.

Die T8-Lymphozyten lagen durchgängig prozentual und absolut im Normbereich (Abb.29 und 30).

Abb.29: Die Veränderung der absoluten Zellzahlen bei Patientin Nr.51

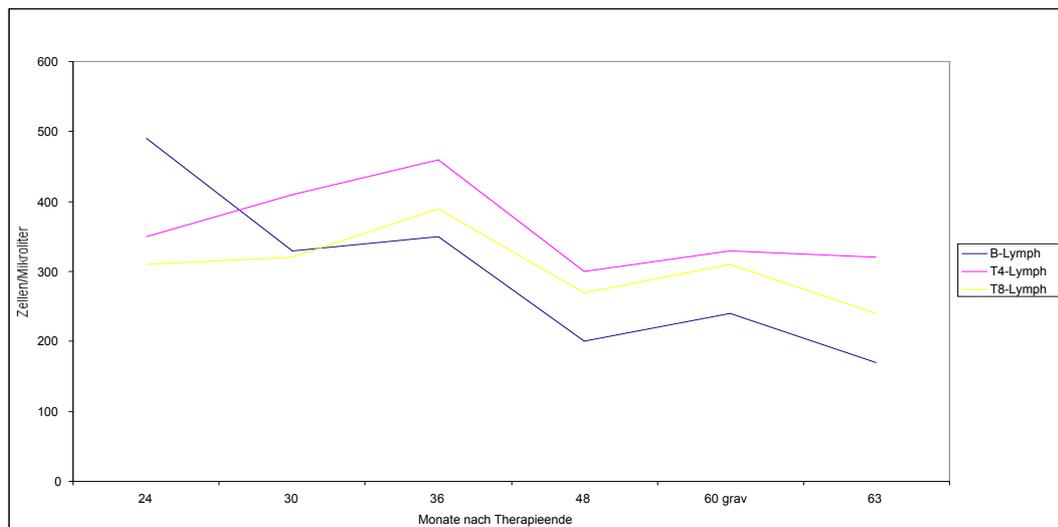
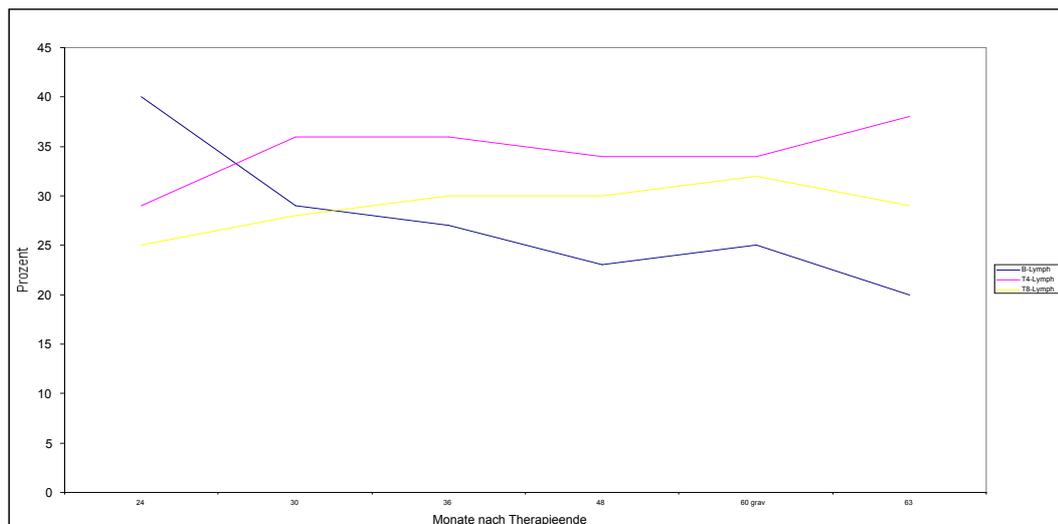


Abb.30: Die Veränderung der prozentualen Werte bei Patientin Nr.51



Bei beiden Patientinnen zeigte sich die Tendenz der B-Lymphozyten, in Folge der Schwangerschaft abzusinken, aber dennoch im oberen Normbereich bzw. weit über die Norm erhöht zu bleiben. Die T4-Lymphozyten waren ansteigend, die T8-Lymphozyten, die nach Therapie zunächst deutlich erhöht waren, normalisierten sich weiterhin.

### 3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

**Darstellung I** zeigt die signifikante Erhöhung der B-Lymphozyten bei Patienten mit M.Hodgkin zum Zeitpunkt der Komplettremission verglichen mit Patienten mit solidem Karzinom und hoch malignem Non-Hodgkin-Lymphom. Die Ratio T4/T8 war bei den Patienten mit M.Hodgkin und hoch malignem Non-Hodgkin-Lymphom signifikant vermindert.

In der Analyse der Patienten mit Morbus Hodgkin in **Darstellung II** zeigte sich in der Erstdiagnose eine signifikante Verminderung der B-Lymphozyten ab Stadium II und für die T4-Lymphozyten ab Stadium III. Die T8-Lymphozyten sind prozentual erhöht. In Tab.24 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen zusammengefasst.

In der Remission kam es ab dem ersten Jahr zuerst zu einer prozentualen Erhöhung der B-Zellen, ab dem zweiten Jahr auch zu einer Erhöhung der absoluten B-Zellzahlen. Diese Erhöhung blieb bis zum 15. Jahr nach Therapie nachweisbar und war bis zehn Jahre nach Therapie signifikant. Bei Rezidiveintritt kam es zu einem signifikanten Abfall der B-Zellen, in progressiver Erkrankung blieben die B-Zellen erniedrigt. Unter Entwicklung einer Zweitneoplasie zeigte sich kein signifikanter Abfall der Zellen.

Die T4-Lymphozyten war während der Remission über fünf Jahre absolut und prozentual signifikant vermindert. Bei Rezidiveintritt und in progressiver Erkrankung blieb diese Verminderung weiterhin zu beobachten, ebenfalls unter Eintritt einer Zweitneoplasie.

Die T8-Lymphozyten zeigten zu allen Zeitpunkten keine Veränderung der absoluten Zahlen, lediglich der relative Wert veränderte sich im Verhältnis zu den übrigen Subgruppen (unter Remission relative Verminderung, im Rezidiv eine relative Erhöhung der Zahlen).

Unmittelbar nach Chemotherapie lag eine signifikante Verminderung der B- und T4-Lymphozyten vor, die nach multimodaler Therapie die B-Zellen betreffend nicht zu beobachten war.

In der Schwangerschaft verhielten sich die Lymphozytengruppen der Komplettremission gemäß und veränderten sich wenig bis auf einen leichten Abfall der B-Lymphozyten bei Eintritt der Gravidität.

Tab.24: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen bei M.Hodgkin

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
ED St.1 N=3	120 +/- 36,05	8,66 +/- 3,78	806,66 +/- 155,03	55 +/- 5	473,33 +/- 187,71	31,33 +/- 4,51
ED St.2 N=12	102,5 +/- 55,4	6,75 +/- 2,96	635,83 +/- 368,23	39,66 +/- 11,47	705,83 +/- 359,51	46,08 +/- 6,27
ED St.3 N=5	30 +/- 33,16	4,8 +/- 3,96	454 +/- 376,6	52,6 +/- 16,13	282 +/- 221,07	31,8 +/- 8,23
ED St.4 N=6	43,3 +/- 33,86	3,83 +/- 2,71	483,33 +/- 302,3	44,33 +/- 23,52	405 +/- 252,88	31,66 +/- 15,32
R <sub>x</sub> 0 N=1	120 k.A.	17 k.A.	140 k.A.	20 k.A.	430 k.A.	63 k.A.
R <sub>x</sub> 1 N=3	203,34 k.A.	27,34 k.A.	213,3 k.A.	32,34 k.A.	203,3 k.A.	29 k.A.
Ct 0 N=10	28,89 +/- 26,67	2,89 +/- 3,3	268,89 +/- 81,61	31,78 +/- 13,33	577,78 +/- 413,39	52,89 +/- 15,73
Ct 1 N=3	295 k.A.	14 k.A.	855 k.A.	32,5 k.A.	990 k.A.	42,5 k.A.
MT 0 N=12	95,91 +/- 103,18	12,25 +/- 11,89	212,5 +/- 157,43	30 +/- 9,25	404,17 +/- 382,75	48,91 +/- 16,7
MT 1 N=11	360 +/- 160,87	26,91 +/- 8,69	294,54 +/- 138,08	21,73 +/- 6,26	522,73 +/- 251,91	36,64 +/- 10,37

	B abs.	B %	T4 abs.	T4 %	T8 abs.	T8 %
Remission 1 N=17	301,17 +/- 155,8	23,4 +/- 8,62	367,64 +/- 280,03	26,76 +/- 8,39	551,76 +/- 337,03	38,18 +/- 11,76
Remission 2 N=18	397,78 +/- 148,35	27,39 +/- 9,78	461,67 +/- 364,05	29,05 +/- 8,07	617,22 +/- 433,05	37,78 +/- 8,92
Remission 3 N=8	381,35 +/- 106,29	23,26 +/- 7,24	548,75 +/- 154,50	33 +/- 4,10	626,25 +/- 211,79	37,12 +/- 6,62
Remission 4 N=13	356,9 +/- 194,44	24 +/- 9,18	513 +/- 267,25	31,4 +/- 9,44	586,9 +/- 350,67	34,46 +/- 8,47
Remission 5 N=16	358,12 +/- 134,27	21,44 +/- 7,56	638,12 +/- 283,84	36,62 +/- 5,70	571,25 +/- 179,81	34 +/- 9,33
Remission10 N=6	718,33 +/- 511,84	25,83 +/- 7,30	951,67 +/- 554,67	34,5 +/- 4,68	723,33 +/- 606,68	24,33 +/- 7,20
Remission15 N=3	660 +/- 491,22	16 +/- 3,60	1150 +/- 530,28	35,3 +/- 9,02	870 +/- 398,87	28 +/- 7,55
Vor Rez. N=4	272,5 +/- 156,92	19,75 +/- 6,24	250 +/- 73,94	21 +/- 8,04	647,5 +/- 427,81	45,25 +/- 14,97
Bei Rez. N=7	82,86 +/- 54,99	9,57 +/- 4,50	220 +/- 139,64	28 +/- 13,05	397,14 +/- 252,04	51 +/- 14,33
Rez. Rem. N=3	203,33 +/- 80,21	15,66 +/- 3,51	163,33 +/- 73,71	14,33 +/- 13,32	780 +/- 430,93	50 +/- 12,77
Progression N=5	50,2 +/- 51,72	5,6 +/- 4,88	148 +/- 83,49	22,6 +/- 8,32	472 +/- 338,56	59,4 +/- 11,28
2. NPL n=14	263 +/- 209,13	16,5 +/- 9,8	351 +/- 317,26	24,5 +/- 16,73	603 +/- 484,22	36,3 +/- 14,58

Alle Werte angegeben in Mittelwert +/- Standardabweichung. ED: Erstdiagnose; St.: Stadium; R<sub>x</sub>0: unmittelbar nach Strahlentherapie; R<sub>x</sub>1: ein Jahr nach Strahlentherapie; Ct 0: unmittelbar nach Chemotherapie; Ct 1: ein Jahr nach Chemotherapie; MT 0: unmittelbar nach multimodaler Therapie; MT 1: ein Jahr nach multimodaler Therapie; Rez.: Rezidiv; Rez. Rem.: Remission nach Rezidiv; 2.NPL: Zweitneoplasie; k.A.: keine Angaben- die Standardabweichung wurde in diesen Fällen aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht berechnet.

## **4. Diskussion der Ergebnisse**

### **4.1. Auswahl der Patientengruppe, Bewertung der Methode**

Die vorliegende Arbeit ist teils retrospektiv und teils prospektiv konzipiert. Nach aufgestellter Hypothese wurden Einzelverläufe während des Beobachtungszeitraumes regelmäßig verfolgt.

Die Altersverteilung stellte sich in der in der Literatur bekannten Weise dar und zeigte einen Anstieg der Fallzahlen im Alter zwischen 30 und 35 Jahren sowie einen weiteren Anstieg zwischen 50 und 55 Jahren. Die histologische Verteilung zeigte sich ebenfalls in ähnlicher Weise den Veröffentlichungen der WHO in Deutschland entsprechend, wobei in unserem Patientenkollektiv die nodulär sklerosierende Form etwas weniger vertreten war (50 vs. 60 Prozent) während der Mischtyp häufiger auftrat (39 vs. 24 Prozent).

In einer ersten Zusammenstellung sollte geklärt werden, ob sich bei Morbus-Hodgkin-Patienten krankheitsspezifische Konstellationen der Lymphozytensubpopulationen abzeichneten. Die Patientengruppen sollten sich möglichst nur anhand eines Parameters unterscheiden.

Es bot sich daher an, zusätzlich zu den Patienten mit Morbus Hodgkin Patienten mit Karzinomen und mit hochgradigen Non-Hodgkin-Lymphomen zu untersuchen. Alle drei Patientengruppen hatten eine maligne Erkrankung, die Gruppe mit dem Non-Hodgkin-Lymphom hatte ebenfalls eine Erkrankung des lymphatischen Systems. Die drei Patientengruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lediglich durch den Parameter der Diagnose. Zum Zeitpunkt der Komplettremission war allerdings eine Therapie vorangegangen. Hier kann kritisch angemerkt werden, dass die Therapie in den Gruppen unterschiedlich war. Die Chemotherapeutika unterschieden sich teilweise, die Strahlentherapie unterschied sich hinsichtlich Feldgröße und Strahlendosis. Ebenso muss kritisch angemerkt werden, daß Alter und Geschlecht innerhalb der drei Patientengruppen unberücksichtigt blieb. Es kann also nur vermutet werden, dass die beobachtete Veränderung - signifikante Erhöhung der B-Zellen in Komplettremission - letztlich nicht auf Therapie, Alter oder Geschlecht zurückzuführen waren. Diese Vermutung wurde durch den direkten Vergleich der Lymphozytensubgruppen innerhalb einer Diagnosegruppe

bestätigt, auch hier zeigte sich die statistische Signifikanz nur bei den Patienten mit Morbus Hodgkin.

Ein Beweis, dass die Diagnose letztendlich für die Konstellation der Lymphozyten-subtypen verantwortlich ist, konnte mit letzter Sicherheit nicht gegeben werden, es gab jedoch eine starke Vermutung für die Richtigkeit der Hypothese. Um den eindeutigen Beweis zu erbringen, müsste eine Patientengruppe untersucht werden, die hinsichtlich sämtlicher Parameter bis auf die Diagnose vergleichbar ist. Da dies im klinischen Rahmen nahezu unmöglich ist, beschränken wir uns auf die Beschreibung einer Tendenz.

Nachdem signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Diagnose dargestellt werden konnten, wurden die Lymphozytensubpopulationen zu verschiedenen Ereignissen im Krankheitsverlauf der Hodgkin-Patienten untersucht. Hier wählten wir als Vergleichsgruppe gesunde Probanden, um einen Vergleich mit Normwerten zu bekommen. Diese Gruppe unterschied sich in mehreren Parametern von der Hodgkin-Gruppe, hatte keine maligne Erkrankung und keine Therapie hinter sich. Um die Wirkung der Therapie und des Krankheitsstadiums deutlich zu machen, wurde die Patientengruppe ebenfalls anhand dieser Einzelparameter untersucht. So konnte die Fehlermöglichkeit aufgrund der Störgrößen geringer gehalten werden, obwohl auch hier anhand der statistischen Berechnung nur eine Tendenz gesehen werden kann.

#### **4.2. Die B-Lymphozyten bei der Erstdiagnose**

Bereits 1978 wurde eine Verminderung der B- und T-Lymphozyten bei unbehandelten Patienten mit M. Hodgkin beschrieben (Westerhausen 1978). Slivnick und Mitarbeiter hingegen berichten von unveränderter B-Lymphozytenzahl. Die T-Zell-Reduktion finde sich nur bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien. Des Weiteren sei die Ratio T4/T8 minimal herabgesetzt (Slivnick *et al.* 1990). Begemann (1994) und Horning (1996) beschrieben beide eine vermehrte Anzahl von Suppressorzellen im Blut.

Tatsächlich befanden sich die B-Lymphozyten bei den von uns untersuchten Patienten mit florider Erkrankung in der Gesamtheit durchschnittlich im unteren Normbereich, zeigten somit keine Auffälligkeiten. Dies entspricht den Beobachtungen unter anderem von

Slivnick (Slivnick *et al.* 1990). Aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Stadien zeigte sich jedoch ein deutlicher Abfall der prozentualen Werte. Diese Tendenz zeigte sich ebenfalls für die Absolutwerte, hier jedoch weniger deutlich.

In Stadium III und IV waren die B-Lymphozyten signifikant vermindert gegenüber der Kontrollgruppe. Die großen Standardabweichungen allerdings erschweren die statistische Bewertung. Standardabweichungen von bis zu einem Drittel der Mittelwerte sind bei biologischen Parametern nicht ungewöhnlich (Giebel 1994), hier jedoch waren sie größer. Einzelnen betrachtet fand sich eine breite Streuung der Werte zwischen Minimal- und Maximalwert. Eine wesentlich größere Patientengruppe wäre sicher aussagefähiger.

Im Vergleich der B-Lymphozyten bei Non-Hodgkin-Lymphomen und Karzinomen zeigte sich der Mittelwert der Hodgkin-Patienten in der Gesamtheit niedriger als die übrigen Mittelwerte, jedoch konnte hier keine statistische Relevanz nachgewiesen werden.

Insgesamt wurde jedoch deutlich, dass die B-Zellen in florider Erkrankung eines M. Hodgkin tendenziell im Vergleich mit anderen Diagnosegruppen und gesunden Probanden vermindert sind.

### **4.3. Die T-Lymphozyten bei Erstdiagnose**

Die T-Zellen bei Patienten mit M. Hodgkin sind vermindert, ihre Funktion ist eingeschränkt (Björkholm *et al.* 1977, Fisher *et al.* 1980, Slivnick *et al.* 1990, Westerhausen 1978). Die T4/T8-Ratio ist minimal herabgesetzt, was auf eine stärkere Verminderung der T-Helferzellen gegenüber den Suppressorzellen schließen lässt (Slivnick *et al.* 1990). Da die T4-Lymphozyten im Gegensatz zu den T8-Lymphozyten Tagesschwankungen unterliegen (Signore *et al.* 1985) sollte die Blutabnahme möglichst zu einem definierten Zeitpunkt erfolgen. Bei uns war dies grundsätzlich morgens.

In der von uns untersuchten Patientengruppe waren die T-Helferzellen unauffällig und unterschieden sich nicht von den Normwerten. Gegenüber der Kontrollgruppe zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied der Absolutwerte, die unter denen der Vergleichsgruppe lagen und mit zunehmendem Stadium deutlich abfielen. Dies entspricht

den Beschreibungen der Arbeitsgruppe von Slivnick, die die T-Zell-Reduktion insbesondere bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien beobachtete.

Die T-Suppressorzellen waren in der untersuchten Gruppe prozentual über die Norm erhöht, während die Absolutwerte im Normbereich lagen. Verglichen mit der Kontrollgruppe gab es keine Unterschiede, mit Ausnahme des prozentualen Wertes in Stadium II – hier fanden sich allerdings signifikant erhöhte relative Werte. Die prozentuale Erhöhung der T-Suppressorzellen läßt auf die Verminderung der übrigen Subgruppen Rückschlüsse zu.

Verglichen mit Non-Hodgkin-Lymphomen und Karzinomen fand sich kein signifikanter Unterschied der Ration T4/T8 bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen.

#### **4.4. Effekt der Therapie auf B- und T-Lymphozyten**

Mackall und Mitarbeiter verfolgten die Verläufe von zehn Kindern und Jugendlichen zwischen 1990-1993, welche mit dosisintensivierter Chemotherapie bei Hirntumor, Sarkom und Non-Hodgkin-Lymphom behandelt worden waren (Mackall *et al.* 1995). Es kam zu einer signifikanten B- und T-Zell-Verminderung bei diesen Patienten während der gesamten Therapiedauer. Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten hingegen erholten sich zwischen den Therapiezyklen völlig.

Horning schrieb 1995 über die Empfindlichkeit der T4-Lymphozyten auf Radiotherapie. Die Zellen regenerieren sich nach Therapieende. Björkholm beschrieb jedoch in seinem Artikel, in dem neun Patienten bis zehn Jahre nach Therapie beobachtet wurden, dass diese Regeneration sehr lange dauert und teilweise zehn Jahre nach Therapie noch nicht abgeschlossen ist (Björkholm *et al.* 1977). Bei unbehandelten Patienten hingegen können die T-Zell-Zahlen normal und unverändert sein (Westerhausen 1978).

Bei den von uns untersuchten Patienten kam es nach alleiniger Strahlentherapie zu einer Verminderung der Helferzellen. Die Suppressorzellen waren hingegen prozentual erhöht. Die Regeneration der Helferzellen zeigte sich in unserem Beispiel erst prozentual, die absoluten Werte waren auch ein Jahr nach Therapie noch vermindert.

Die B-Lymphozyten waren nach Therapie unmittelbar im Normbereich, um ein Jahr danach (in Komplettremission) weit über Normwerte anzusteigen. Sie waren gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht.

Die Chemotherapie hatte auch in unserer Gruppe eine ähnliche Wirkung wie von Mackall beschrieben: die B- und die T4-Zellen waren vermindert, die B-Lymphozyten erholten sich jedoch ein Jahr nach Therapie auf erhöhte Normwerte. Die T8-Lymphozyten waren bereits unmittelbar nach Therapie erhöht.

Auch nach multimodaler Therapie waren die B-Lymphozyten unmittelbar im Normbereich, die Absolutwerte jedoch im niedrigen Normbereich und signifikant niedriger als die Werte der Kontrollgruppe. Aufgrund der hohen Spannweite und Standardabweichung kann dieses Ergebnis nur kritisch betrachtet werden.

Die T4-Zellzahl war signifikant vermindert. Die T8-Lymphozyten waren normal, die relativen Zellen jedoch erhöht, was wahrscheinlich auf die Verminderung der übrigen Subgruppen zurückzuführen ist. Ein Jahr nach Therapie waren die prozentualen B-Zell-Werte signifikant erhöht, die T4-Lymphozyten signifikant vermindert. Die T8-Lymphozyten normalisierten sich langsam.

#### **4.5. Die B-Lymphozyten in der Komplettremission**

Unabhängig von der verwendeten Therapieform fand sich ein Jahr nach Therapie eine signifikante prozentuale Erhöhung der B-Lymphozyten, die absoluten Werte waren im oberen Normbereich, die Abweichung von der Kontrollgruppe war nicht signifikant. Dies änderte sich jedoch im zweiten Jahr, hier kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Absolutwerte, die über die Jahre der Komplettremission bestehen blieb. Erst fünfzehn Jahre nach Therapieende ließ die statistische Berechnung keinen Nachweis einer signifikanten Veränderung mehr zu, obwohl die Werte nach dem Schaubild zu urteilen weit über die Norm erhöht waren. Wahrscheinlich war die Gruppe mit drei Patienten zu klein für eine statistische Berechnung.

Auch im Vergleich mit Karzinom und Non-Hodgkin-Lymphom waren die B-Lymphozyten in Remission bei M.Hodgkin signifikant erhöht.

Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der Veröffentlichung von Fisher und Mitarbeitern, die 47 Patienten in durchschnittlich 6,5 Jahren krankheitsfreiem Intervall nach fortgeschrittener Erkrankung untersuchten. Die prozentualen Durchschnittswerte der B-Zellen liegen zwar deutlich über denen der Kontrollgruppe, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Fisher *et al.* 1980). Eine derart deutliche Erhöhung der B-Lymphozyten wie in unserer Patientengruppe ist bisher noch nicht beschrieben worden. Möglicherweise liegt der deutlichere Unterschied auch an den verbesserten Meßmethoden, wie sie heute mit dem Durchflußzytometer am Nativblut möglich sind.

Nach unserer Untersuchung sind die B-Lymphozyten in der Komplettremission regelhaft erhöht, so dass sogar eine Aussage über die Aktivität der Erkrankung daraus abgeleitet werden kann. Kommt es nach Therapieende nicht zu einem Anstieg der B-Zellen, kann das für eine schlechte Prognose sprechen. In der Untersuchung der B-Lymphozyten zum Rezidiveintritt gehen wir der Frage nach, ob zu diesem Zeitpunkt ebenfalls typische B-Zell-Veränderungen zu beobachten sind (siehe Kap. 4.7.).

#### **4.6. Die T-Lymphozyten in Komplettremission**

Nach der Arbeit von Björkholm findet sich eine deutliche Verminderung der T-Zellen, vier von neun Patienten weisen noch zehn Jahre nach Therapie schwere Störungen der T-Zell-Funktion auf (Björkholm *et al.* 1977). Die Immunreaktion der T-Zellen ist reduziert. Fisher und Mitarbeiter schreiben über die Verminderung der E-Rosettenbildung und der Mitogenproliferation nach Chemotherapie, unabhängig davon, wie lange die Erkrankung zurückliegt. Diese Funktionsstörung ist nicht auf die Therapie allein zurückzuführen, denn in anderen Diagnosegruppen mit vergleichbaren Therapieformen findet sie sich nicht (Fisher *et al.* 1980). Die T4/T8-Ratio ist minimal herabgesetzt, weil die T8- im Gegensatz zu den T4-Lymphozyten vermehrt sind (Slivnick *et al.* 1990). Auch Begemann berichtet über eine Erhöhung von T8-Lymphozyten in Blut und Lymphknoten (Begemann 1993).

In der hier vorliegenden Untersuchung waren die Helferzellen im ersten Jahr nach Therapie in der Komplettremission signifikant vermindert. Diese Verminderung blieb bis in das zehnte Jahr bestehen, danach regenerierten sich die absoluten Werte.

Fünfzehn Jahre nach Therapieende waren auch die relativen Werte im Normbereich und unterschieden sich nicht mehr signifikant von der Kontrollgruppe, wobei hier aufgrund der kleinen Patientengruppe das Ergebnis statistischen Kriterien nicht genügt.

Dennoch sah man im Gesamtverlauf eine signifikante Verminderung der T4-Lymphozyten nach Therapie, die über einen langen Zeitraum der Komplettremission bestehen blieb, und eine langsame Erholung der Zellen auf Normwerte nach etwa zehn Jahren.

Die T8-Lymphozyten zeigten relativ wie absolut keine Veränderung gegenüber der Kontrollgruppe mit Ausnahme des prozentualen Wertes zehn Jahre nach Therapieende. Dieser war jedoch aufgrund der Regeneration der übrigen Subgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert, obwohl die Einzelwerte noch im Normbereich waren.

Verglichen mit Karzinom und Non-Hodgkin-Lymphom war die Ratio bei beiden Lymphomerkkrankungen signifikant vermindert, d.h. sowohl bei M.Hodgkin als auch bei Non-Hodgkin-Lymphomen waren die T4-Lymphozyten gegenüber den T8-Lymphozyten herabgesetzt. Für das Hodgkin-Lymphom wurden diese Beobachtungen bereits von Slivnick 1990 beschrieben.

#### **4.7. Die B-Lymphozyten im Rezidiv**

In der Gruppe der Patienten, bei denen ein Rezidiv eintrat, lagen bereits Daten zum Zeitpunkt der Remission vor Rezidiveintritt vor. Hier zeigte sich eine leichte Erhöhung der absoluten Werte der B-Lymphozyten über den Normbereich. Die Erhöhung der prozentualen Werte zeigte, verglichen mit der Kontrollgruppe, statistische Signifikanz. Dies entsprach den Berechnungen bei Patienten in Komplettremission.

Bei Eintritt des Rezidivs waren die absoluten Werte der B-Lymphozyten signifikant vermindert, während sich die relativen Werte im Normbereich befanden. Nach Behandlung

des Rezidivs kam es wieder zu einer Vermehrung der B-Zellen auf Normwerte, Unterschiede zur Kontrollgruppe waren nicht signifikant. In progressiver Erkrankung blieb der signifikante Abfall der absoluten und prozentualen Werte bestehen.

Die B-Zellen verhielten sich demnach beim Rezidiv ähnlich wie bei Ersterkrankung. In weiterhin progressivem Verlauf gingen die Werte gegen Null. Bei erfolgreicher Behandlung des Rezidivs zeigte sich eine Erholung der B-Zellen wie zum Zeitpunkt der Komplettremission.

Da dieser Befund in unserer Untersuchung regelhaft vorkam, lässt sich daraus eine Aussage über die Aktivität der Erkrankung ableiten: Fallen die B-Zellen in der Remission ab, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit mit einem bevorstehenden Rezidiv zu rechnen.

#### **4.8. Die T-Lymphozyten im Rezidiv**

Bereits vor Eintritt eines Rezidivs waren die T4-Lymphozyten signifikant vermindert. Da bei den untersuchten Patienten wenige Jahre zuvor noch eine Therapie durchgeführt wurde, ist diese Beobachtung möglicherweise auf die bereits bekannte Therapieempfindlichkeit der Zellen zurückzuführen (Björkholm *et al.* 1977). Die T4-Zellen nahmen prozentual bei Eintritt des Rezidivs zu, was auf die Reduktion der übrigen Subgruppen zu diesem Zeitpunkt schließen lässt, die absoluten Werte jedoch fielen kontinuierlich ab, von der Phase vor dem Rezidiv an bis zum Eintritt des Rezidivs, unter Behandlung und bei progressiver Erkrankung. Bei der Gruppe der Patienten in progressiver Erkrankung muss davon ausgegangen werden, dass diese ebenfalls unter kontinuierlicher Therapie standen, bzw. dass die letzten therapeutischen Maßnahmen nicht lange zurück lagen.

Die T8-Lymphozyten lagen in der Phase vor Eintritt des Rezidivs zunächst im Normbereich und waren unverändert gegenüber der Kontrollgruppe. Bei Eintritt des Rezidivs kam es sogar zu einer signifikanten Erhöhung der prozentualen Werte gegenüber der Kontrollgruppe aufgrund des drastischen Abfalls der übrigen Subgruppen. Die Absolutwerte blieben im Normbereich.

Nach Therapie in Remission blieben die Suppressorzellen prozentual erhöht, auch bei progressiver Erkrankung kam es zu keinem Abfall der absoluten oder prozentualen Werte.

#### **4.9. Die B-Lymphozyten bei Eintritt einer Zweitneoplasie**

Patienten, die an M. Hodgkin erkrankt sind und behandelt wurden, leiden unter einem erhöhten Risiko, eine Sekundärneoplasie zu entwickeln (Kaldor *et al.* 1990, Tucker *et al.* 1988, Blayney *et al.* 1987). Am häufigsten wurde die akute myeloische Leukämie beschrieben (Kaldor *et al.* 1990), ebenso sind auch maligne Melanome (Tucker *et al.* 1985) und Non-Hodgkin-Lymphome (Tucker *et al.* 1988) beobachtet worden. In der von uns untersuchten Gruppe traten überwiegend Non-Hodgkin-Lymphome auf. An zweiter Stelle fanden sich Karzinome.

Bei Eintritt der Zweitneoplasie zeigte sich keine signifikante Veränderung der B-Lymphozyten, anders als zum Diagnosezeitpunkt des Hodgkin-Lymphoms. Sie lagen etwas höher als bei der Kontrollgruppe, unterschieden sich aber nicht signifikant davon. Es kam nicht zu dem signifikanten Abfall wie bei Erstdiagnose. In der genaueren Betrachtung der Patientengruppe fiel auf, daß die absoluten Werte der B-Lymphozyten bei den Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen etwas höher lagen, die relativen Werte unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Der Abfall der B-Lymphozyten ist also spezifisch für die Diagnose eines aktiven M. Hodgkin.

#### **4.10. Die T-Lymphozyten bei Eintritt einer Zweitneoplasie**

Die T-Helferzellen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl absolut wie prozentual signifikant vermindert. Die Ursache für die Verminderung könnte in der erhöhten Therapieempfindlichkeit dieser Zellen liegen (Horning 1995); erst viele Jahre nach Therapie kommt es zu einer Normalisierung der T4-Zellzahl bei M. Hodgkin (Björkholm *et al.* 1977). Der Abschluss der Therapie lag bei den untersuchten Patienten mit Zweitneoplasie im Mittel 7,2 Jahre zurück, so daß sich möglicherweise noch Auswirkungen auf die T4-Zellzahl zeigten.

In der vergleichenden Untersuchung der Ratio T4/T8 war diese bei den Patienten mit Karzinomen und Non-Hodgkin-Lymphomen niedriger als bei den Patienten mit M.Hodgkin. Möglicherweise ist die Verminderung der T4-Zellen typisch für diese Erkrankungen. Slivnick gibt in seinem Übersichtsartikel den Hinweis, daß die Ratio T4/T8 nach Therapieende von M.Hodgkin aufgrund der Vermehrung der Suppressorzellen herabgesetzt sei (Slivnick *et al.* 1990). Diese unterschieden sich in unserer Untersuchung allerdings nicht signifikant von der Kontrollgruppe, die absoluten Werte der T8-Zellen waren etwas niedriger als in der Kontrollgruppe, während die prozentualen Werte erhöht waren.

#### **4.11. Gravidität und Morbus Hodgkin**

Chemo- und Strahlentherapie beeinflussen den Verlauf von Schwangerschaften bei Patientinnen mit M.Hodgkin (Riva *et al.* 1953; Barry *et al.* 1962; Goguel 1970; Lishner *et al.* 1992). Umgekehrt beeinflusst die Schwangerschaft nicht Verlauf und Prognose der Erkrankung. Bis auf wenige Ausnahmen (Southman *et al.* 1956) kommen die meisten Veröffentlichungen zu diesem Ergebnis.

Die Überlebensrate der schwangeren Patientinnen ist ebenso groß wie die der Kontrollgruppe (Ward *et al.* 1989). Die Schwangerschaft beeinflusst nicht die Tumorbiologie und führt nicht zur Diagnoseverzögerung (Lishner 1992). Die Fruchtbarkeit wird durch die Hodgkin'sche Erkrankung nicht herabgesetzt (Riva *et al.* 1953).

Allerdings werden Missbildungen der Föten bei therapeutischen Maßnahmen während der Schwangerschaft beschrieben, daher sollte im ersten Trimenon auf Chemotherapie verzichtet werden. Chemotherapie sollte möglichst bis zur Geburt verschoben werden, obwohl bei Anwendung von Vinblastin und Steroiden ab der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bisher keine Missbildungen beschrieben worden sind (Jacobs *et al.* 1981). Radiotherapie ist möglich bei Bestrahlung oberhalb des Zwerchfells mit Abschirmung des Unterleibs (Riva *et al.* 1953, Goguel 1970). Da jedoch Spätfolgen nicht einschätzbar sind, wird bei Kinderwunsch auch im Sinne der Mutter empfohlen, drei bis fünf Jahre in Komplettremission abzuwarten (Goguel 1970).

Untersuchungen über immunologische Veränderungen während der Schwangerschaft zeigten in der Vergangenheit, dass sich die totalen Zellzahlen von T- und B-Lymphozyten im Verlauf der Schwangerschaft nicht verändern, während die Funktion der T-Lymphozyten während der Schwangerschaft herabgesetzt ist (Birkeland *et al.* 1979, Fujisaki *et al.* 1979). In einer neueren Untersuchung konnte mittels monoklonaler Antikörper und flow cytometry eine Veränderung der Lymphozytensubpopulationen herausgearbeitet werden. Die B-Lymphozyten zeigen demnach postpartal einen Abfall im Vergleich mit nicht-schwangeren Patientinnen. CD4-Lymphozyten steigen nach Fehlgeburten an (Bartha *et al.* 2000).

Die von uns untersuchten Patientinnen wurden vier bzw. fünf Jahre nach Therapieende schwanger. Die Abnahme der B-Lymphozyten, die Normalisierung der nach Therapie noch verminderten T4-Lymphozyten und der T8-Lymphozyten zeigten die gleiche Tendenz wie die Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen bei anderen Patienten in der Remission. Auffallend war, dass die B-Lymphozyten bei Eintritt der Schwangerschaft stärker abfielen als im sonstigen Verlauf. Anhand der beiden exemplarischen Fälle kann jedoch nicht von einer wesentlichen Veränderung der Lymphozytensubgruppen von Hodgkin-Patientinnen in der Schwangerschaft ausgegangen werden.

#### **4.12. Die Veränderung der B-Lymphozyten als Hinweis auf die Krankheitsaktivität**

Bei dem Versuch, anhand der Störung der zellulären Immunität Hinweise auf die Prognose abzuleiten, zeigte sich, dass eine reduzierte Lymphozytenproliferation auf Phytohämagglutinin oder allogene Mischkulturen für eine schlechte Prognose sprachen, ebenso die spontane DNA-Synthese. Mit zunehmender Dauer und Ausbreitung der Erkrankung wird die kutane Anergie ausgeprägter. Als diagnostische und prognostische Kriterien sind diese Faktoren wegen signifikanter Unterschiede zwischen Patienten und Behandlung jedoch unpraktikabel für das klinische Setting (Slivnick *et al.* 1990).

Die vorliegende Arbeit zeigte eine deutliche Tendenz der B-Lymphozyten, während der Remission unabhängig von vorausgegangener Behandlung weit über die Norm erhöht zu

bleiben. Ein Abfall der Zellen in der Remission gibt einen Hinweis auf ein bevorstehendes Rezidiv.

Mit der Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen steht eine wenig eingreifende Methode zur Verfügung, das klinische Bild zu vervollständigen und in Zweifelsfällen die Diagnose eines Rezidivs zu unterstützen.

Ob der Grad der B-Zell-Verminderung prognostische Aussagen erlaubt, ist mit vorliegender Untersuchung nicht geklärt worden. Bemerkenswert ist, daß zwei der drei Patienten, bei denen bei Erstdiagnose keine B-Zellen nachweisbar waren, kurz nach Therapie verstorben sind. Zur Klärung dieser Frage wären weitere prospektive Untersuchungen sinnvoll.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Untersuchung wurden die B- und die T-Lymphozyten im Blut von 75 Patienten bestimmt, die an Morbus Hodgkin erkrankt waren. Die Bestimmung erfolgte zu unterschiedlichen Zeitpunkten: bei Erstdiagnose, unter verschiedenen Therapieformen, in Remission, bei Rezidiveintritt, bei progressiver Erkrankung, bei Eintritt einer Zweitneoplasie und in der Schwangerschaft.

Die Untersuchung und statistische Auswertung zeigte ein bestimmtes Verteilungsmuster der Zellen:

Bei Erstdiagnose des M. Hodgkin waren die B-Lymphozyten vermindert, wobei die Verminderung stadienabhängig immer deutlicher wurde und in höheren Stadien gegenüber der Kontrollgruppe signifikant war. Auch die T4-Lymphozyten waren vermindert. Die T8-Lymphozyten waren im Normbereich und unterschieden sich nicht von der Kontrollgruppe. Im Verhältnis zu den anderen Subgruppen waren sie prozentual erhöht.

Bei Rezidiveintritt zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Abfall der B-Lymphozyten, die zuvor erhöht waren. Die T4-Lymphozyten fielen hier im Gegensatz zur Erstdiagnose signifikant ab, während die T8-Lymphozyten keine Veränderungen zeigten. Da bei

Rezidiveintritt die Therapie meist wenige Jahre zuvor abgeschlossen wurde, sind die Veränderungen der T4-Lymphozyten möglicherweise auf die Therapienachwirkungen zurückzuführen.

Bei der Untersuchung der Lymphozytensubgruppen nach Therapie zeigte sich eine deutliche Verminderung der T4-Lymphozyten bei alleiniger Strahlentherapie. Unmittelbar nach Chemotherapie kam es zur Verminderung der B- und der T4-Lymphozyten, wobei sich die B-Zellen nach einem Jahr normalisierten. Nach Kombinationstherapie waren ebenso die B- und T4-Lymphozyten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, die T8-Lymphozyten waren prozentual dementsprechend signifikant erhöht. Ein Jahr nach Therapie waren die B-Lymphozyten bereits signifikant erhöht.

Ein Jahr nach Therapie in Remission waren die B-Lymphozyten der gesamten Patientengruppe unabhängig von der verwendeten Therapieform zunächst prozentual, im zweiten Jahr auch absolut signifikant erhöht. Die Werte waren teilweise um das Doppelte über die Norm erhöht.

Die T4-Lymphozyten waren signifikant vermindert. Die T8-Lymphozyten unterschieden sich nicht von der Kontrollgruppe. Dieses Muster war über zehn Jahre während der Remission noch zu beobachten.

Die Ratio T4/T8 war in der Komplettremission nach Therapie, verglichen mit der Ratio bei Karzinompatienten, signifikant herabgesetzt.

Bei Eintritt einer Zweitneoplasie zeigte sich kein signifikanter Abfall der B-Lymphozyten, allerdings waren die T4-Lymphozyten vermindert.

Die Schwangerschaft veränderte die Lymphozytensubgruppen gemäß der beiden von uns untersuchten exemplarischen Fällen nicht wesentlich bis auf einen leichten Abfall der B-Lymphozyten bei Eintritt der Gravidität.

In der Arbeit wurde demnach erstmals deutlich gezeigt, daß M. Hodgkin in florider Erkrankung, d.h. bei Erstdiagnose, Rezidiveintritt und progressivem Verlauf, mit der deutlichen Verminderung der B-Lymphozyten einhergeht. Die Anzahl der T-Zellen

veränderte sich zunächst nicht. Nach Therapie waren die T4-Zellen signifikant vermindert und normalisierten sich erst nach mehr als zehn Jahren.

Des Weiteren wurde der signifikante Anstieg der B-Zellen während der Komplettremission bei Patienten mit M.Hodgkin nachgewiesen. Er beginnt prozentual etwa ein Jahr nach Therapie und bleibt über mehr als zehn Jahre absolut und prozentual bestehen.

Diese Beobachtungen sind nach den vorliegenden Untersuchungen Regelbefunde. Die bisher beschriebenen immunologischen Veränderungen können daher dahingehend erweitert werden. Ein Abfall der B-Lymphozyten bei Nachuntersuchungen in der Remission kann den diagnostischen Hinweis auf ein bevorstehendes Rezidiv geben. Ein ausbleibender Anstieg der B-Zellen nach Therapieende spricht für eine fortbestehende Krankheitsaktivität. Diese Beobachtungen sind typisch für Patienten mit M. Hodgkin und können nicht auf Lymphozytenveränderungen unter Therapie zurückgeführt werden. Bei Patienten aus anderen Diagnosegruppen, bei denen ähnliche Therapieregimen durchgeführt wurden, sind diese Veränderungen nicht sichtbar geworden.

Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen im Verlauf des Morbus Hodgkin sind für die Einschätzung der Krankheitsaktivität ein wichtiges Kriterium und sollten bei Kontrolluntersuchungen in die Beurteilung einbezogen werden.

## Verzeichnis der verwendeten Literatur

1. Aisenberg AC, Leskowitz S (1963) Antibody formation in Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 268: 1269-1272
2. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, Krieken JM van, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H (2000) European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 96: 1889-1899
3. Barry RM, Diamond HD, Craver LF (1962) Influence of pregnancy on the course of Hodgkin's disease. *Am J Obst Gynec* 84: 445-454
4. Bartha JL, Comino-Delgado R, Martinez-Del Fresno P, Ortega MJ, Fernandez-Lorente JR, Cabello JM (2000) Lymphocyte subpopulations after normal pregnancy and spontaneous abortion in primigravidas. *J Reprod Med* 45 (7): 567-571
5. Begemann H, Rastetter J, Klinische Hämatologie, 4. Auflage, *Thieme, Stuttgart, New York* 1993
6. Birkeland SA, Kristoffersen K (1979) T and B Lymphocytes during normal human pregnancy: A longitudinal study. *Scand J Immunol* 10: 415-419
7. Björkholm M, Holm G, Mellstedt H (1977) Immunologic profile of patients with cured Hodgkin's disease. *Scand J Haematol* 18: 361-368
8. Blayney DW, Longo DL, Young RC, Greene MH, Hubbard SM, Postal MG, Duffey PL, DeVita VT (1987) Decreasing risk of Leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 316: 710-714
9. Boehmer H.v. (1988) The Developmental Biology of T Lymphocytes. *Ann Rev Immunol* 6: 309-326
10. Bonadonna G, Santoro A (1982) ABVD chemotherapie in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 9:21-35

11. Bonadonna G, Valagussa P, Santorano A (1986) Alternating non-cross-resistant combination or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 104:739-746
12. Bräuninger A, Küppers R, Strickler JG, Wacker HH, Rajewski K, Hansmann ML (1997) Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 9337-9342
13. Bunting CH (1914) The blood picture of Hodgkin's disease. *Bull Johns Hopk. Hosp* 25:173, Zit. nach Westerhausen
14. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971) Report of the committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 31:1860-1861
15. Correa P, O'Connor GT (1971) Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 8: 192-201
16. De Vita VT, Serpick A, Carbone P (1970) Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73: 881-889
17. Diehl V, Engert A (1994) Kontroversen der Therapie maligner Lymphome. *Internist* 35: 313-322
18. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, Poppema S, Harris M, Franssila K, Krieken J van, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Stein H (1999) Clinical presentation, course, and prognostic factors in Lymphocyte-Predominant Hodgkin's disease and Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 17:776-783
19. Diehl V, Wolf J, Walshe R, Tesch H, Löffler M (1998) Die Therapie des Morbus Hodgkin. Optimierung über vier Studiengenerationen. *Internist* 39:917-926
20. Erkeller-Yuksel F, Deneys V, Yuksel B, Hannet I, Hulstaert F, Hamilton C, Mackinnon H, Turner Stokes L, Munhyeshuli V, Vanlangendonck F, De Bruyere M, Bach A, Lydyard P M (1992) Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. *The Journal of Pediatrics* 120:216-222

21. Fisher RI, DeVita VT, Bostick F, Vanhaelen C, Howser DM, Hubbard SM, Young RC (1980) Persistent immunologic abnormalities in long-term survivors of advanced Hodgkin's disease. *Ann Int Med* 92: 595-599
22. Fujisaki S, Mori N, Sasaki T, Maeyama M (1979) Cell-mediated immunity in human pregnancy: Changes in lymphocyte reactivity during pregnancy and postpartum. *Microbiol Immunol* 23(9):899-907
23. Garvin AJ, Spicer SS, Parmley AT, Munster AM (1974) Immunohistochemical demonstration of IgG in Sternberg-Reed cells and other cells in Hodgkin's Disease. *J Exp Med* 139: 1077
24. Giebel W, Galic M : Die medizinische Doktorarbeit. 2. Auflage, *Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln*, 1990
25. Goguel A (1970) Etude de l'influence de la grossesse sur le pronostic et le traitement de la maladie de Hodgkin. *Presse Med* 78: 1507-1510
26. Goodman LS, Wintrobe M, Dameshek W (1946) Nitrogen mustard therapie: Use of methyl-*bis*- ( $\beta$ -chloroethyl) amine hydrochloride and *tris*-( $\beta$ -chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc* 132:126-132, Zit. nach Diehl
27. Gruffermann S, Cole P, Smith PG, Lukes RJ (1977) Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med* 296: 248
28. Gutensohn N, Cole P (1981) Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 304: 135-140
29. Harms V, Biomathematik, Statistik und Dokumentation, 6.Auflage, *Harms-Verlag, Kiel*, 1992
30. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA (1994) A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84: 1361-1392

31. Haluska FG, Brufsky , Canellos GP (1994) The cellular biology of the Reed-Sternberg cell. *Blood* 84: 1005-1019
32. Henry-Amar M (1992) Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the international database on Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 3 (Suppl 4):117-128
33. Herbst H, Dallenbach F, Hummel M, Niedobitek G, Pileri S, Müller-Lantzsch N, Stein H (1991) Epstein-Barr virus latent membrane protein expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 4766-4770
34. Hodgkin T (1832) On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 17: 68, Zit. nach Horning
35. Horning JS: Hodgkin disease. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (Hrsg.): Williams Hematology, 1057-1075, 5. Auflage, *McGraw-Hill Inc., New York*, 1995
36. Jackson H , Parker F: Hodgkin's Disease and Allied Disorders. *Oxford University Press, London, 1947*, Zit. nach Begemann
37. Jacobs C, Donaldson SS, Rosenberg SI et al. (1981) Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Int Med* 95: 669-675
38. Jakobs P (1993) Hodgkin's Disease and the malignant Lymphomas. *Dis Mon* 39: 213-297
39. Josting A, Diehl V, Engert V (2000) Behandlung und Prognose primär progredienter und rezidivierter Hodgkin-Lymphome. *Onkologe* 6:1178-1188
40. Jox A, Wolf J, Diehl V: Die Biologie des Hodgkin-Lymphoms. In: Höffkes, Uppenkamp (Hrsg.): Maligne Lymphome, 89-97, *Springer, Berlin* 1997
41. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA et al. (1990) Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 322:7-13
42. Kaplan HS (1968) Clinical evaluation and radiotherapeutic management of Hodgkin's disease and the malignant lymphomas. *N Engl J Med* 278: 892

43. Kaplan HS: Hodgkin's Disease. 2. Ausgabe, *Harvard University Press, Cambridge Massachusetts* 1980
44. Küppers R, Kanzler H, Rajewsky K, Hansmann ML: Molekulare Analyse der Hodgkin- und Reed/Sternberg-Zellen des Morbus Hodgkin mittels Mikromanipulation und Einzelzell-PCR. In: Höffkes, Uppenkamp (Hrsg.): *Maligne Lymphome, 43-47, Springer, Berlin* 1997
45. Küppers R, Rajewsky K (1998) The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annual Rev Immunol* 16:471-493
46. Küppers R, Re D, Wolf J, Diehl V (2000) Zellbiologie des Morbus Hodgkin. *Onkologe* 6: 1134-1141
47. Lennert K, Mohri N (1974) Histologische Klassifizierung und Vorkommen des Morbus Hodgkin. *Internist* 15:57, Zit. nach Westerhausen
48. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliff SB, Koren G (1992) Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 65: 114-117
49. Longo DL (1986) The use of chemotherapie in the treatment of Hodgkin's disease. *Sem Oncol* 17: 716-735
50. Lukes RJ, Butler JJ (1966) The pathologie and nomenclature of Hodgkin's Disease. *Cancer Research* 26: 1063-1081
51. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB (1966) Natural history of Hodgkin's Disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 19: 317-344
52. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Andrich MP, Chen C, Feuerstein I, Horowitz ME, Magrath IT, Shad AT, Steinberg S, Wexler LH, Gress RE (1995) Age, thymopoiesis, and CD4 T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapie. *N Engl J Med* 332:143-149
53. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Magrath IT, Shad AT, Horowitz ME, Wexler LH, Adde MA, McClure LL, Gress RE (1994) Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapie for cancer. *Blood* 84: 2221-2228

54. MacMahon B (1966) Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Research* 26: 1189-1200
55. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter K, Grogan TM, Harris NL, Isaacson PG, Jaffe ES, Knowles DM, Müller-Hermelink K, Pileri S, Ralfkiaer E, Stein H, Warnke R (1994) Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 18(5): 526-530
56. Müschen M, Rajewsky K, Bräuninger A, Baur AS, Oudejans JJ, Roers A, Hansmann ML, Küppers R (2000) Rare occurrence of classical Hodgkin's disease as a T cell lymphoma. *J Exp Med* 191(2): 387-394
57. Niwa Y, Sakane T, Fukuda Y, Miyachi Y, Kanoh T (1985) Modulation of the immunoreactivity of a T-lymphocyte subpopulation by neutrophil-released prostaglandin. *J Clin Lab Immunol* 17:37-44
58. Radbruch A: Immunfluoreszenz: Färbung-Messung-Datenauswertung. In: Schmitz G, Rothe G (Hrsg.): Durchflußzytometrie in der klinischen Zelldiagnostik, 53-61, Stuttgart, New York, Schattauer, 1994
59. Raffael A, Nebe CT, Valet G: Grundlagen der Durchflußzytometrie. In: Schmitz G, Rothe G (Hrsg.): Durchflußzytometrie in der klinischen Zelldiagnostik, 3-49, Stuttgart, New York, Schattauer, 1994
60. Ramm B, Hofmann G, Biomathematik und medizinische Statistik, 3. Auflage, Enke-Verlag, Stuttgart, 1987
61. Reed DM (1902) On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopk Hosp Rep* 10:133, Zit. nach Slivnick
62. Riva HL, Andreson PS, O'Grady JW (1953) Pregnancy and Hodgkin's disease. *Am J Obst & Gynec* 66: 866-870
63. Roberts-Thomson IC, Whittingham S, Youngchaiyud U, Mackay IR (1974) Ageing, immune response, and mortality. *Lancet*:368-370
64. Rosenberg SA (1966) Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26: 1310

65. Rosenberg SA (1994) Classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 84:1359-1360
66. Rüdiger T (2000) Diagnostik und Differentialdiagnostik der Hodgkin-Lymphome. *Onkologie* 6: 1142-1150
67. Ruffer JU, Breuer K, Flechtner H (2000) Lebensqualität und Lebensquantität bei Morbus Hodgkin. *Onkologie* 6:1189-1196
68. Schübo W, SPSS Handbuch der Programmversion 4.0 und SPSS-X 3.0; autorisierte deutsche Bearbeitung des SPSS reference guide. *Stuttgart, Fischer-Verlag*, 1991
69. Signore A, Cugini P, Letizia C, Lucia P, Murano G, Pozzilli P (1985) Study of the diurnal variation of human lymphocyte subsets. *J Clin Lab Immunol* 17, 25-28
70. Slivnick DJ, Ellis TM, Nawrocki JF, Fisher RI (1990) The impact of Hodgkin's disease on the immune system. *Semin Oncol* 17: 673-682
71. Southman CM, Diamond HD, Craver LF (1956) Hodgkin's disease in pregnancy. *Cancer* 9: 1141-1146
72. Stein H: Neoplasien der lymphatischen Zellreihe. In: Gemsa (Hrsg): Immunologie, 310-329, 4. Auflage, *Thieme, Stuttgart, New York*, 1997
73. Stein H, Hansmann ML, Lennert K, Brandtzaege, Gatter, Mason (1986) Reed-Sternberg and Hodgkin's cells in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease of nodular subtype contain J chain. *Am J Clin Pathol* 86:292-297
74. Sternberg C (1898) Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. *Z Heilk* 19: 21-25, Zit. nach Horning
75. Tesch H, Diehl V, Dühmke E: Morbus Hodgkin. In: Schmitt G (Hrsg.): Onkologie systematisch., 1. Auflage, 99-104, *Bremen, Uni-Med*, 1999
76. Tucker MA, Misfeldt D, Coleman CN, Clark WH Jr, Rosenberg SA (1985) Cutaneous malignant melanoma after Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 102: 37-41
77. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA (1988) Risk of second cancer after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 318: 76-81

78. Ward FT, Weiss RB (1989) Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 16:397-408
79. Weinberg K, Parkman R (1995) Age, the thymus, and T-lymphocytes. *N Engl J Med* 332:182-183
80. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, et al. (1987) Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 129:86-88
81. Westerhausen M: Die Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin). In: Queißer W (Hrsg): Das Knochenmark, 1. Auflage, 697-685, Thieme, Stuttgart, 1978
82. Wilks S (1865) Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen, or Hodgkin's disease, with remarks. *Guys Hosp Rep* 11: 56-61, Zit. nach Horning
83. Wolf J, Franklin J, Diehl V (2000) Primärtherapie des Morbus Hodgkin. *Onkologe* 6:1169-1177

## Tabellenverzeichnis

Tab.1	Histologische Klassifikation (WHO 1999)	9
Tab.2	Stadieneinteilung	10
Tab.3	Labordaten der Vergleichsgruppe	17
Tab.4	Tabelle der Normwerte	20
Tab.5	B-Lymphozyten und Ratio bei Erstdiagnose und Komplettremission	22
Tab.6	Primärstadien der Patientengruppe	34
Tab.7	Die Verteilung der histologischen Subtypen	34
Tab.8	Die B-Lymphozyten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Stadium	37
Tab.9	Die T4-Lymphozyten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Stadium	38
Tab.10	Die T8-Lymphozyten bei Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Stadium	39
Tab.11	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach einem Jahr Remission	48
Tab.12	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach zwei Jahren Remission	49
Tab.13	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach drei Jahren Remission	50
Tab.14	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach vier Jahren Remission	51
Tab.15	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach fünf Jahren Remission	52
Tab.16	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach zehn Jahren Remission	53
Tab.17	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach 15 Jahren Remission	54
Tab.18	B-, T4- und T8-Lymphozyten vor Eintritt des Rezidivs	57
Tab.19	B-, T4- und T8-Lymphozyten bei Eintritt des Rezidivs	58
Tab.20	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Rezidiv in Remission	59
Tab.21	B-, T4- und T8-Lymphozyten bei progressiver Erkrankung	60
Tab.22	Zweitneoplasien	61
Tab.23	B-, T4- und T8-Lymphozyten bei Zweitneoplasie	62
Tab.24	Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen bei Morbus Hodgkin	69

## Abbildungsverzeichnis

Abb.1	B-Lymphozyten prozentual bei Erstdiagnose	24
Abb.2	Ratio bei Erstdiagnose	25
Abb.3	B-Lymphozyten prozentual in Komplettremission	26
Abb.4	Ratio bei Komplettremission	27
Abb.5	B-Lymphozyten bei M.Hodgkin zu Erstdiagnose und Komplettremission	29
Abb.6	Ratio bei M.Hodgkin zu Erstdiagnose und Komplettremission	29
Abb.7	B-Lymphozyten bei Karzinom zu Erstdiagnose und Komplettremission	30
Abb.8	Ratio bei Karzinom zu Erstdiagnose und Komplettremission	30
Abb.9	B-Lymphozyten bei NHL zu Erstdiagnose und Komplettremission	31
Abb.10	Ratio bei NHL zu Erstdiagnose und Komplettremission	31
Abb.11	Die Altersverteilung der Patienten	33
Abb.12	Histologische Verteilung	34
Abb.13	Lymphozytensubpopulationen bei Erstdiagnose, absolute Zellzahl	35
Abb.14	Lymphozytensubpopulationen bei Erstdiagnose prozentual	36
Abb.15	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Strahlentherapie, absolute Zellzahl	40
Abb.16	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Strahlentherapie prozentual	41
Abb.17	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Chemotherapie, absolute Zellzahl	42
Abb.18	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach Chemotherapie prozentual	42
Abb.19	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach multimodaler Therapie, abs. Zellzahl	45
Abb.20	B-, T4- und T8-Lymphozyten nach multimodaler Therapie prozentual	45
Abb.21	B-, T4- und T8-Lymphozyten in Remission, absolute Zellzahl	47
Abb.22	B-, T4- und T8-Lymphozyten in Remission prozentual	47
Abb.23	B-, T4- und T8-Lymphozyten im Rezidiv, absolute Zellzahl	56
Abb.24	B-, T4- und T8-Lymphozyten im Rezidiv prozentual	56
Abb.25	Die Absolutwerte der Lymphozytensubpopulationen bei Zweitneoplasie	63
Abb.26	Die Prozentualen Werte der Lymphozytensubpopulationen bei Zweitneoplasie	63
Abb.27	Die Veränderung der absoluten Zellzahlen im Zeitverlauf bei Patientin Nr.39	65
Abb.28	Die Veränderung der prozentualen Werte im Zeitverlauf bei Patientin Nr.39	66
Abb.29	Die Veränderung der absoluten Zellzahlen im Zeitverlauf bei Patientin Nr.51	67
Abb.30	Die Veränderung der prozentualen Werte im Zeitverlauf bei Patientin Nr.51	67

## Anhang: Datentabellen

### Bei Erstdiagnose

Patienten- Nummer	Stadium	B-Lymph	B-Lymph %	T4-Lymph	T4-Lymph%	T8-Lymph	T8-Lymph %
Nr.22	1	150	13	650	55	370	31
Nr.24	1	130	7	960	50	690	36
Nr.43	1	80	6	810	60	360	27
Nr.4	2	160	10	520	32	790	49
Nr.5	2	90	6	730	49	540	36
Nr.12	2	160	8	820	40	1020	50
Nr.14	2	60	5	450	38	550	46
Nr.16	2	120	6	1090	54	820	41
Nr.40	2	120	10	620	50	440	36
Nr.46	2	160	6	860	33	1180	45
Nr.47	2	100	12	630	40	760	48
Nr.50	2	150	6	1340	55	1290	53
Nr.56	2	100	7	370	26	770	54
Nr.62	2	10	4	140	42	140	42
Nr.64	2	0	1	60	17	170	53
Nr.6	3	80	11	260	35	270	37
Nr.18	3	30	5	380	71	110	21
Nr.20	3	0	0	1050	68	560	36
Nr.35	3	0	4	50	41	30	25
Nr.58	3	40	4	530	48	440	40
Nr.8	4	20	2	1000	87	100	9
Nr.25	4	20	2	230	30	360	47
Nr.36	4	60	4	630	45	530	38
Nr.37	4	50	6	220	28	370	48
Nr.59	4	100	8	300	24	830	24
Nr.70	4	10	1	520	52	240	24

### Nach Therapie:

#### Unmittelbar nach Strahlentherapie

Patienten- Nummer	B-Lymph	B-Lymph %	T4-Lymph	T4-Lymph %	T8-Lymph	T8-Lymph %
Nr. 22	120	17	140	20	430	63

#### Ein Jahr nach Strahlentherapie

Nr. 22	360	40	220	25	280	32
Nr. 23	120	23	230	43	110	21
Nr. 43	130	19	190	29	220	34

#### Unmittelbar nach Chemotherapie

Nr. 14	40	4	360	38	630	66
Nr. 18	70	11	250	41	240	39
Nr. 20	0	0	140	36	230	58
Nr. 21	10	2	220	55	160	39
Nr. 25	0	0	380	29	640	49
Nr. 31	10	1	190	19	630	62
Nr. 36	20	2	350	37	240	25
Nr. 37	60	3	250	13	1320	68
Nr. 70	50	3	280	18	1110	70

### Ein Jahr nach Chemotherapie

Nr. 2	350	10	1350	38	1350	38
Nr. 70	240	18	360	27	630	47

### Unmittelbar nach multimodaler Therapie

Nr. 4	10	2	100	32	150	49
Nr. 5	40	4	190	18	630	60
Nr. 6	190	31	120	19	250	41
Nr. 12	0	1	60	31	110	57
Nr. 18	80	26	150	48	30	10
Nr. 20	0	0	210	39	320	61
Nr. 31	240	30	230	29	330	42
Nr. 36	310	14	670	30	760	34
Nr. 39	60	15	140	36	210	54
Nr. 46	80	4	300	16	1430	76
Nr. 47	140	19	200	27	330	44
Nr. 56	1	1	180	35	300	59

### Ein Jahr nach multimodaler Therapie

Nr. 4	390	23	260	15	840	49
Nr. 5	100	11	210	22	470	50
Nr. 6	380	42	140	15	250	28
Nr. 8	340	18	500	27	820	44
Nr. 14	350	34	180	17	260	25
Nr. 35	280	27	300	29	310	30
Nr. 36	680	30	570	25	570	25
Nr. 39	230	26	250	29	620	45
Nr. 40	390	36	150	14	410	38
Nr. 49	240	21	330	29	270	24
Nr. 64	580	28	350	17	930	45

### Komplettremission:

#### Ein Jahr nach Komplettremission

Patienten-Nummer	B-Lymph	T4-Lymph	T8-Lymph	B-Lymph %	T4-Lymph %	T8-Lymph %
Nr.2	350	1350	1350	10	38	38
Nr.4	390	260	840	23	15	49
Nr.5	100	210	470	11	22	50
Nr.14	350	180	260	34	17	25
Nr.22	360	220	280	40	25	32
Nr.23	120	230	110	23	43	21
Nr.35	280	300	310	27	29	30
Nr.36	680	570	570	30	25	25
Nr.37	310	440	930	17	24	51
Nr.39	230	250	620	26	29	45
Nr.40	390	150	410	36	14	38
Nr.43	130	190	220	19	29	34
Nr.49	240	330	270	21	29	24
Nr.50	170	540	880	12	39	63
Nr.52	200	320	300	23	33	32
Nr.64	580	350	930	28	17	45
Nr.70	240	360	630	18	27	47

### Zwei Jahre nach Komplettremission

Nr.2	620	1860	2130	14	42	48
Nr.4	330	390	930	18	21	50
Nr.5	290	380	690	19	25	45
Nr.10	520	350	430	39	26	32
Nr.14	640	340	480	39	21	29
Nr.22	380	320	370	34	28	33
Nr.23	320	410	270	28	36	24
Nr.26	370	250	380	37	26	38
Nr.27	350	600	460	29	50	38
Nr.39	600	380	440	44	28	32
Nr.43	290	360	380	23	28	30
Nr.45	470	440	500	31	29	33
Nr.50	210	310	740	15	22	52
Nr.51	490	350	310	40	29	25
Nr.52	450	650	710	25	36	39
Nr.64	500	340	930	25	17	47
Nr.71	130	220	230	19	34	35
Nr.70	200	360	730	14	25	50

### Drei Jahre nach Komplettremission

Nr.10	390	330	320	36	31	30
Nr.39	440	490	620	26	29	37
Nr.42	320	560	540	21	37	36
Nr.45	300	510	900	17	29	51
Nr.51	350	460	390	27	36	30
Nr.52	550	850	900	21	37	39
Nr.61	480	520	710	26	28	39
Nr.71	220	670	630	12	37	35

### Vier Jahre nach Komplettremission

Nr.7	440	680	660	50	35	34
Nr.10	250	330	290	23	31	27
Nr.17	930	730	1560	28	22	47
Nr.39	350	570	570	22	36	36
Nr.41	220	280	200	26	33	24
Nr.42	380	600	430	24	38	27
Nr.45	340	200	560	24	14	39
Nr.50	220	270	830	14	17	53
Nr.51	200	300	270	23	34	30
Nr.52	260	880	780	13	44	39
Nr.61	470	470	510	28	28	30
Nr.71	370	1060	620	16	46	27
Nr.73	210	300	350	21	30	35

### Fünf Jahre nach Komplettremission

Nr.1	580	560	540	32	31	30
Nr.10	350	440	490	27	34	38
Nr.11	110	580	840	8	43	62
Nr.13	540	1590	830	15	44	23
Nr.19	570	600	400	34	36	24
Nr.32	390	710	480	22	40	27
Nr.39	430	680	460	27	43	29
Nr.41	260	420	310	22	35	26
Nr.51	240	330	310	25	34	32

Nr.52	240	630	430	17	45	31
Nr.57	280	780	870	13	36	40
Nr.60	490	400	590	32	26	39
Nr.61	310	520	690	17	29	38
Nr.68	250	630	670	14	36	38
Nr.72	350	740	530	20	42	30
Nr.73	340	600	700	18	32	37

#### Zehn Jahre nach Komplettremission

Nr.9	840	1300	760	20	31	18
Nr.13	430	910	750	16	34	28
Nr.19	600	540	290	37	33	18
Nr.32	470	690	290	29	43	18
Nr.53	1690	1880	1880	27	30	30
Nr.60	280	390	370	26	36	34

#### Fünfzehn Jahre nach Komplettremission

Nr.9	620	1610	730	17	44	20
Nr.53	1170	1270	1320	19	26	29
Nr.65	190	570	560	12	36	35

#### Rezidiv:

##### Vor Rezidiveintritt in Komplettremission

Nr.3	270	14	340	18	1160	65
Nr.31	480	28	280	17	800	46
Nr.47	240	21	180	16	460	41
Nr.54	100	16	200	33	170	29

##### Bei Rezidiveintritt

Nr.3	150	11	200	15	860	65
Nr.28	80	9	180	21	240	28
Nr.31	140	18	140	19	370	49
Nr.47	20	8	30	16	150	72
Nr.63	20	4	180	41	190	45
Nr.67	50	6	370	45	380	46
Nr.75	120	11	440	39	590	52

##### Nach Rezidivbehandlung

Nr.44	280	19	80	3	950	47
Nr.67	120	16	220	29	290	39
Nr.31	210	12	190	11	1100	64

##### In progressiver Erkrankung

Nr.28	0	0	150	13	890	75
Nr.54	1	1	20	34	40	67
Nr.3	120	9	250	19	730	56
Nr.75	50	7	180	28	330	50
Nr.25	80	11	140	19	370	49

### Bei Eintritt einer Zweitneoplasie

Nr.6	260	33	190	24	240	30
Nr.15	90	7	180	14	680	52
Nr.30	680	30	70	3	390	17
Nr.34	510	17	510	17	1630	54
Nr.55	310	12	1130	44	1100	43
Nr.74	0	0	20	3	60	11
Nr.8	340	18	500	27	820	44
Nr.33	230	15	290	19	640	42
Nr.38	90	13	330	47	310	44
Nr.66	120	20	290	47	160	26

### Kontrollgruppe

Probanden- Nummer	B-Lymph	B-Lymph %	T4-Lymph	T4-Lymph %	T8-Lymph	T8-Lymph %
K1	160	12	700	53	370	28
K2	220	14	730	47	450	29
K3	200	12	680	41	510	31
K4	190	10	870	45	680	35
K5	390	15	1070	41	830	32
K6	310	10	1660	53	940	30
K7	140	9	780	49	580	36
K8	210	10	1040	50	670	32
K9	220	10	950	43	710	32
K10	190	17	540	48	410	36
K11	230	18	580	45	320	25
K12	540	17	540	17	2060	65
K13	230	11	920	43	830	39

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Sabine Jendrosch, geb. Werner  
geb.: 01.07.1967 als siebtes Kind von Dr. Herbert Werner und Ingeborg Werner, geb. Meyfarth  
Geburtsort: Dinslaken  
31.01.1993 Geburt des ersten Kindes Alexander  
26.06.2005 Geburt des zweiten Kindes Max

## Schul- und Universitätsausbildung

1973-1977 Grundschule in Dinslaken  
1977-1986 Theodor-Heuss-Gymnasium Dinslaken  
16.06.1986 Abitur  
  
1986-1987 Studium der Theologie an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen  
1987-1994 Medizinstudium, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
14.03.1989 Physikum  
22.03.1990 1. Staatsexamen  
16.09.1992 2. Staatsexamen  
1993-1994 Praktisches Jahr mit dem Wahlfach Gynäkologie und Geburtshilfe bei Prof. Dr. med. Freundl, Düsseldorf  
14.06.1994 3. Staatsexamen  
2005 Promotion  
Thema: Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen im Blut bei Patienten mit Morbus Hodgkin

## Tätigkeitsbezogener Auslandsaufenthalt

1990-1991 einjähriger Studienaufenthalt an der medizinischen Universität Nantes  
Jahresstipendium des Erasmus-Programmes

## Berufliche Tätigkeit

1995-1997 Ärztin im Praktikum in der psychiatrischen Abteilung des St.-Vinzenz-Hospitals Dinslaken  
1997-2000 Assistenzärztin für Psychiatrie und Psychotherapie im St.-Vinzenz-Hospital Dinslaken  
2000-2002 Assistenzärztin für Psychotherapeutische Medizin im St.-Vinzenz-Hospital Dinslaken  
2003-2004 Assistenzärztin für Neurologie im Alexianer-Krankenhaus in Krefeld  
Seit 2004 Assistenzärztin für Psychiatrie und Psychotherapie in den Rheinischen Kliniken Bedburg-Hau

## Nebentätigkeiten, Freizeit, Hobbys

Fachschullehrkraft, Ergotherapeutenausbildung, Fach: Psychiatrie  
Interessen: Zeitgeschichte, Tagespolitik und Philosophie, Musik

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herr Professor Dr. med. Martin Westerhausen für die Vergabe des Promotionsthemas, die fachliche Beratung und Diskussion der Ergebnisse sowie den ständigen Ansporn bei der Betreuung dieser Arbeit.

Für ihr Engagement bei der Betreuung des ersten Teils dieser Arbeit möchte ich mich bedanken bei Frau Dr. med. Claire Schadeck-Gressel, damals Oberärztin der Medizinischen Klinik II des St.Johannes-Hospitals in Duisburg.

Meinen Söhnen Alexander und Max, die ungewollt mit den Auswirkungen der Arbeit konfrontiert wurden, danke ich für ihre Geduld und ihr Verständnis. Ich möchte danken für die Unterstützung meiner Eltern und den Rückhalt meiner Familie während der gesamten Zeit meiner Ausbildung.

Sabine Jendrosch

Sabine Jendrosch

## **Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen im Blut bei Patienten mit Morbus Hodgkin Verlaufsbeobachtungen**

Einleitung: Bei sporadischen Bestimmungen der Lymphozytensubpopulationen im Blut von Patienten mit Morbus Hodgkin fiel auf, dass im Stadium der Vollremission die B-Zellen erhöht waren. Bei Eintritt eines Rezidivs zeigten sich dagegen subnormale Werte.

Da nach dem heutigen Wissensstand das Hodgkin-Lymphom zumeist ein Tumor der B-Zellreihe ist, sind Veränderungen der B-Lymphozyten von besonderem Interesse. So stellte sich die Frage, ob diese Veränderungen signifikant sind und ob ein Zusammenhang besteht zwischen Aktivität des Hodgkin-Lymphoms und den Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen. Mögliche Einflüsse durch therapeutische Maßnahmen oder durch Sekundärprozesse (z.B. Zweitneoplasien, Gravidität) sollten dabei berücksichtigt werden.

Darstellung der Methode: In einem ersten Arbeitsgang wurde untersucht, ob die oben genannten Veränderungen für Patienten mit Morbus Hodgkin spezifisch sind. Es wurde bei 67 Patienten von Juni 1992 bis November 1995 eine Datenbank erstellt, in der die relative Zahl der B-Lymphozyten und die Ratio T4/T8 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und während der Vollremission aufgenommen wurden. Als Vergleichsgruppe dienten 86 Patienten mit hoch malignem Non-Hodgkin-Lymphom und 112 Patienten mit soliden Karzinomen.

Nachdem sich eine Signifikanz abgezeichnet hatte, wurde das Patientenkollektiv bis Dezember 1997 auf 75 Patienten mit Morbus Hodgkin erweitert. Bei diesen Patienten wurden die Lymphozytensubpopulationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, in Abhängigkeit vom Stadium, nach Therapiemaßnahmen, während der Remission, bei Eintritt eines Rezidivs, bei Progredienz der Erkrankung und bei Eintritt von Sekundärprozessen untersucht. Als Kontrollgruppe dienten jetzt 13 gesunde Probanden.

Ergebnisse: Im Vergleich mit Patienten der Malignomgruppen zeigte sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Ersterkrankung keine signifikante Verminderung der B-Lymphozyten. Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Stadien stellte sich jedoch eine signifikante Verminderung der B- und T4-Lymphozyten ab Stadium II heraus. Die T8-Lymphozyten waren prozentual erhöht, jedoch ohne Signifikanz.

Bei Vollremission lag, verglichen mit den Kontrollgruppen, eine signifikante Erhöhung der B-Lymphozyten vor; die Ratio T4/T8 hingegen war vermindert. Bereits im ersten Jahr der Vollremission stiegen die B-Lymphozyten prozentual signifikant an, im zweiten Jahr folgten die Absolutwerte. Diese signifikante Erhöhung blieb über 10 Jahre in Vollremission bestehen. Die T4-Lymphozyten waren bei Remission über 10 Jahre hinaus prozentual signifikant vermindert, absolut über fünf Jahre. Die T8-Lymphozyten waren immer prozentual erhöht, zeigten aber keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

Im Fall eines Rezidivs war die absolute Zahl der B-Zellen signifikant vermindert, bei Progression auch die prozentualen Werte. Die T4-Zellen wiesen im Gegensatz zu den T8-Zellen durchgängig eine signifikante Verminderung auf.

Bei Eintritt einer Zweitneoplasie gab es keine eindeutige Verminderung der B- und T8-Zellen, nur die T4-Zellen lagen signifikant unter dem Normbereich.

Bei einer Schwangerschaft entsprach das Verhältnis der Subgruppen dem der Patienten in Vollremission.

Schlussfolgerung: Da die B-Lymphozyten im Zustand der stabilen Remission von Hodgkin-Patienten signifikant erhöht, bei florider Erkrankung vermindert sind, können daraus klinische Rückschlüsse gezogen werden.

Da die T4-Zellen sowohl bei Aktivität der Erkrankung als auch bei Remission vermindert sind, ist ihre Aussagekraft geringer. Die T8-Lymphozyten weisen wenig Veränderungen gegenüber den Kontrollgruppen auf.

Bei den Verlaufskontrollen der Patienten mit Morbus Hodgkin sollten die krankheitsspezifischen Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen in die Beurteilung einbezogen werden.