

Aus dem Institut für Medizinische Immunologie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. habil. J. Langner)



**Untersuchungen zur HLA-Assoziation von Meningeomen
Literaturübersicht und eine klinische Studie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Michail Tschigrjai,
geboren am 12. 10. 1970 in Mogilew/Weißrussland

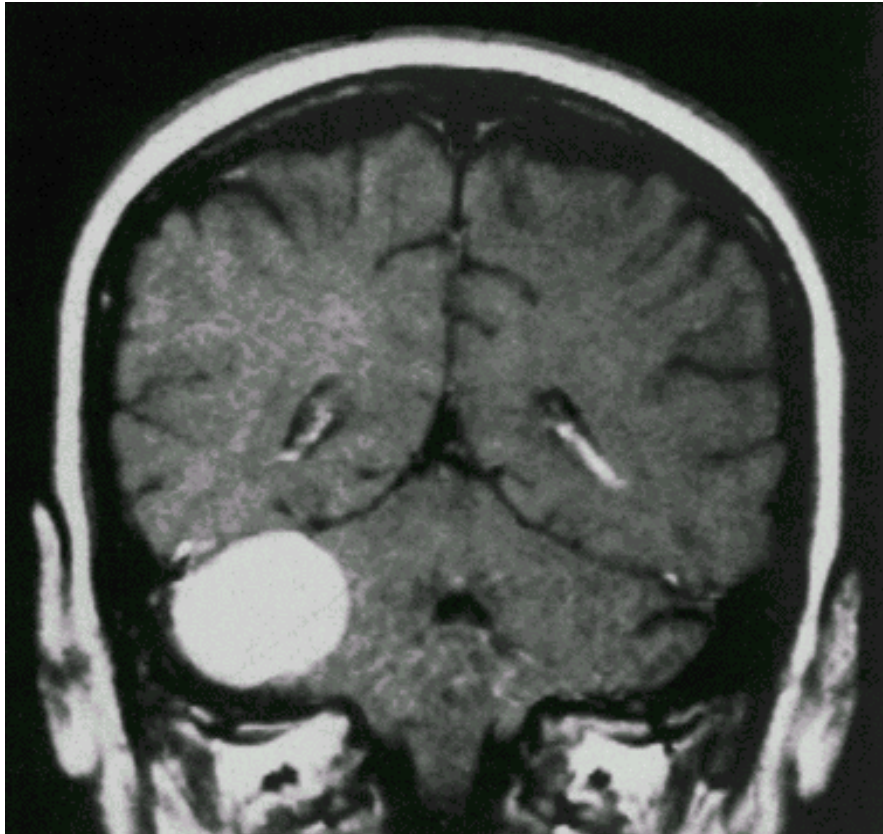
Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. J. Langner
2. Prof. Dr. N. G. Rainov (Liverpool)
3. Prof. Dr. rer. nat. habil. H.-G. Bernstein

03.09.2002
03.03.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005037

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005037>]



Meningeom im Kleinhirnbrückenwinkel (Kernspintogramm nach Kontrastmittelgabe) (142)

Meinem Vater und meiner Mutter gewidmet

Kurzreferat und bibliographische Beschreibung

Die Expression der humanen Leukozytenantigene (HLA, *human leukocyte antigens*) spielt eine essentielle Rolle im Rahmen der Immunantwort gegen infektiöse Agentien und maligne Zellen. Assoziationen einzelner HLA-Antigene oder HLA-Haplotypen mit verschiedenen Krankheiten wurden bereits untersucht und Korrelationen zwischen HLA-Markern und Tumorerkrankungen, wie z.B. Karzinomen der Cervix oder des Nasopharynx, beschrieben.

In der vorliegenden Studie wurden die Verteilung der HLA-Merkmale von 60 erwachsenen kaukasischen Patienten mit craniellen Meningeomen (WHO Grad I - III) mit denen von 157 Kontrollindividuen (Blutspendern) aus derselben Population verglichen. Zur Bestimmung der HLA-Merkmale (HLA-Typisierung) wurde eine standardisierte molekular-biologische (PCR-SSP) Technik angewandt. Es konnten statistisch signifikante Korrelationen einzelner HLA-Merkmale mit Meningeomen bei erwachsenen Patienten nachgewiesen werden. So könnten Individuen, die die Merkmale HLA-A*02, HLA-DQB1*05 oder HLA-Kombination von: Cw*03,08, DRB1*01,04, DQB1*05,0302, A*02:DRB1*04, A*02:DQB1*0302, A*02:DQB1*04:DQB1*0302 exprimieren, ein höheres Risiko zur Entstehung eines klinisch manifesten Meningeoms haben, wohingegen das relative Risiko der, die Merkmale HLA-A*01 und HLA-A*28 sowie die Kombinationen HLA-A*01:B*08: DRB1*03, HLA-A*28:DQB1*0301, HLA-A*01:DRB1*03:DQB1*02 exprimierenden Individuen, verringert ist. Bei der geschlechtsabhängigen Differenzierung der HLA-Merkmale in der vorliegenden Arbeit traten ebenso signifikante Unterschiede auf. So war bei weiblichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des HLA-Merkmales B*07 erhöht, während HLA-A*30 und HLA-A*31 weniger häufig auftraten. Demgegenüber waren bei männlichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Frequenzen von HLA-A*30 und HLA-A*31 erhöht und die Frequenz von HLA-B*07 verringert.

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Daten lassen vermuten, daß es einzelne HLA-Merkmale gibt, die einen für diese Krankheit anfälligen bzw. weniger anfälligen Phänotyp markieren und, daß das relative Risiko für das Eintreten dieser Erkrankung steigt oder sich verringert, wenn diese Merkmale mit bestimmten Kombinationen assoziiert sind.

Michail Tschigrjai: Assoziation von Meningeomen mit dem HLA-System
Halle, Universität, Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2002

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung und Zielstellung	1
2. Einführung und derzeitiger Wissensstand	2
2.1. Theoretische Grundlagen zu den craniellen Meningeomen	2
2.1.1. Begriff, Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese	2
2.1.2. Malignität, Invasion, Rekurrenz, Prognose	4
2.1.3. Klassifikation der Meningeome	6
2.1.4. Das atypische Meningeom	8
2.2. Theoretische Grundlagen zum HLA-System	9
2.2.1. Der HLA-Genkomplex	10
2.2.2. Aufbau und Funktion der HLA-Klasse I- und Klasse II-Moleküle	11
2.2.3. HLA-Polymorphismus und Kopplungsungleichgewicht	12
2.2.4. Nomenklatur des HLA-Systems	13
2.3. HLA und tumor - immunologische Aspekte	14
2.4. HLA und Krankheitsassoziationen	17
3. Material und Methoden	19
3.1. Patienten und Kontrollgruppen	19
3.2. Serologische Untersuchung der HLA-Klasse I-Antigene	20
3.2.1. Prinzip des Mikrolymphozytoxitätstestes	20
3.2.2. Prinzip der Typisierung der HLA-Antigene	20
3.2.3. Isolierung von Lymphozyten aus peripherem Blut	20
3.2.4. Typisierung der HLA-Klasse I-Merkmale	21
3.3. Molekularbiologische Untersuchung der HLA-Merkmale	23
3.3.1. Prinzip der molekularbiologischen HLA-Typisierung	23
3.3.2. Die DNA-Isolierung	24
3.3.3. PCR-Amplifikation mit sequenzspezifischen Primern (PCR-SSP)	25

3.3.4.	Nachweis der Amplifikate mittels Gelelektrophorese	25
3.3.5.	Differenzierungsgrad der HLA-Typisierung	26
3.4.	Statistische Methoden	27
4.	Abbildungen	29
5.	Ergebnisse	35
5.1.	Einweisungsdiagnosen und Geschlecht	35
5.2.	Geschlechts- und Altersverteilung	36
5.3.	Verteilung der WHO-Grade bei Meningeompatienten	37
5.4.	Verteilung der "Sonderformen" bei Meningeompatienten	39
5.5.	Verteilung der HLA-Merkmale bei Meningeompatienten	39
6.	Diskussion	46
6.1.	Grundlage der Diskussion	46
6.2.	Epidemiologische, ätiologische und klinische Gesichtspunkte	47
6.3.	HLA und Tumorentstehung	51
6.4.	HLA und solide periphere Tumoren	53
6.5.	HLA und hirneigene Tumoren	54
6.5.1.	Hormonale Einflüsse auf die Tumorentstehung und geschlechtsspezifische Differenzen	55
7.	Zusammenfassung	58
8.	Literaturverzeichnis	61
9.	Anlagen	71
9.1.	Chemikalien	71
9.2.	Erhebungsbogen	73
10.	Thesen	74

Abkürzungen

Ag-NOR	<i>Ag stained nuclear organizer region</i>
BrdU	<i>bromdeoxyuridine</i>
CT	Computertomographie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGF-R	<i>epidermal-derived growth factor-receptor</i>
EMA	<i>epithelial membrane antigen</i>
FGF	<i>fibroblast growth factor</i>
HPF	<i>High Power Field</i>
IGF-I/II	<i>insulin-like growth factor I/II (somatomedines)</i>
IGF-I/II-R	<i>insulin-like growth factor I/II-receptor</i>
Ki-67-Ak	Antikörper gegen das Proliferationsantigen Ki-67
MRT	Magnetresonanztomographie
PCNA	<i>proliferating cell nuclear antigen</i>
PDGF	<i>plated-derived growth factor</i>
PDGF-R	<i>plated-derived growth factor-receptor</i>
TGF β -I/II-R	<i>transforming growth factor β I/II-receptor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Fremdsprachliche Begriffe, für die es keine sinnvolle Übertragung ins Deutsch gibt und Zitate sind in dieser Arbeit in *Kursivschreibweise* wiedergegeben worden.

1. Einleitung und Zielstellung

Meningeome gehen von den Arachnoidea-Deckzellen aus, sind biologisch vorwiegend gutartig und können langsam verdrängend und gelegentlich arrodierend in den Schädelknochen einwachsen. Dabei liegen sie meist breitflächig der Dura an, sind durch eine bindegewebige Kapsel zum Hirngewebe hin relativ scharf begrenzt, gut vaskularisiert und weisen häufig konzentrische Kalkablagerungen auf (Psammom-Körper). Selten tritt ein rasenartiges Wachstum entlang der Schädelbasis (*Meningeom en plaque*) auf (42). Häufige Lokalisationen stellen Sinus sagittalis, Falx oder Konvexität dar. Von der Olfactoriusrinne und dem Tuberculum sellae ausgehende Meningeome komprimieren den N. opticus bzw. das Chiasma. Andererseits führen Keilbeinmeningeome zur Hyperostose des Sphenoids. Gelegentlich sind Meningeome auch im Kleinhirnbrückenwinkel, am Tentorium oder Clivus anzutreffen (42). Im allgemeinen bleiben Meningeome jedoch nicht selten asymptomatisch. Sie werden im mittleren bis höheren Lebensalter allmählich durch Reiz- und später erst durch Ausfallerscheinungen manifest (epileptische Anfälle, Hirnnervensymptome und Pyramidenbahnzeichen). In der Hälfte der Fälle gehen den Meningeomen psychopathologische Veränderungen voraus. Keilbeinflügelmeningeome rufen frühzeitig retroorbitale oder temporale Kopfschmerzen hervor. Eine Hyposmie bei Meningeomen der Olfactoriusrinne wird im Gegensatz zu einem Visusverlust (Opticusatrophie) von den Patienten häufig nicht bemerkt (42). Als häufigste Ursache des Mantelkantensyndroms mit spastischer Paraparese der Beine und unkontrollierter Blasenentleerung ist das parasagittale Meningeom zu nennen. In Abhängigkeit von der Druckrichtung des Tumors und der venösen Abflussbehinderung im Sinus cavernosus mit Exophthalmus entwickeln sich charakteristische neuroophthalmologische Syndrome (z.B. Fissura orbitalis- und Forster-Kennedy-Syndrom). Häufiger als bei anderen Tumoren finden sich Veränderungen in den Röntgenaufnahmen des Schädels: Knochenarrosionen, Hyperostosen, verbreitete Gefäßfurchen der Kalotte, Tumorverkalkungen und Zeichen eines chronisch erhöhten Hirndruckes. Im CT läßt sich ein glatt begrenzter, isodenser partiell verkalkter, intensiv Kontrastmittel anreichernder Tumor mit Beziehung zu den Meningen nachweisen (132). Im MRT sind Meningeome nach Kontrastmittelgabe hyperintens in Beziehung zu den umgebenden Strukturen darstellbar. In der konventionellen oder MR-Angiographie zeigt sich eine kräftige Vaskularisation (Blutversorgung meist aus Ästen der A. carotis externa) (132). Operativ gut zugängliche Meningeome werden unter Resektion des betroffenen Duraanteils total exstirpiert. Bei Subtotalresektion ist mit einer Rezidivrate von bis zu 50 % innerhalb von 10 Jahren gegenüber einer Rezidivrate von 10-20 % nach vollständiger Resektion zu rechnen (147). Die seltenen malignen Meningeome (anaplastische Meningeome WHO-Grad III und Meningosarkome) entstehen durch Proliferation der Melanozyten der Pia. Sie neigen zur Metastasierung in andere Organe und haben eine ungünstige Prognose. Die Diagnose dieser Hirntumoren wird zumeist in einem späten Stadium der Erkrankung gestellt, da oft erst zu diesem Zeitpunkt solche neurologischen Symptome wie Krampfanfälle, Kopfschmerzen (aufgrund des erhöhten intracraniellen Druckes) oder psychische Alterationen (hirnorganisches Psychosyndrom) auftreten (132). Die natürliche Entwicklung von Meningeomen ist sehr variabel. Die Notwendigkeit, verlässliche Faktoren für eine Risikoabschätzung und prognostische Aussagen zu eruieren, ist deutlich.

Humane Leukozyten-Antigene (HLA, *Human Leukocyte Antigens*) sind auf der Zelloberfläche exprimierte Moleküle, die den T-Lymphozyten antigene Peptide präsentieren und die Immunantwort gegen entzündliche und maligne Prozesse modulieren. Es ist bekannt, daß der HLA-Komplex in bestimmten Fällen die Krankheitsentstehung und deren Verlauf beeinflussen kann. Seit erstmalig eine Korrelation zwischen HLA und Krankheit demonstriert werden konnte (5), wurden zunehmend Untersuchungen zum Einfluß einzelner HLA-Marker oder Haplotypen des HLA-Systems auf das Risiko der Krankheitsentstehung durchgeführt (154). Korrelationen zwischen HLA und chronischen Krankheiten, wie z. B. HLA-B27 und Spondylitis ankylosans, HLA-DRB1*03 und HLA-DRB1*04 bei Diabetes mellitus, HLA-DRB1*15 bei Narkolepsie oder HLA-DRB1*04 und HLA-DRB*01 bei rheumatoider Arthritis wurden bereits beschrieben. Im Falle der Narkolepsie konnte bei 100% der Patienten eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein von HLA-DRB1*15 und der Krankheit gefunden werden. Des Weiteren sind positive und negative Assoziationen zwischen verschiedenen HLA-DR- und/oder -DQ-Antigenen bzw. Haplotypen und Krankheiten beschrieben worden. Es sind auch einige Untersuchungen möglicher Assoziation zwischen der Entstehung von Gliomen und dem HLA-System bekannt (99, 106, 112, 179). Im Falle der Meningeome gab es bisher keine Studien, die eine mögliche Assoziation der Meningeomentstehung und des symptomatischen Wachstums mit dem HLA-System untersucht haben. Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist es, entsprechende immunologische Parameter zu suchen, die auf eine besondere Anfälligkeit für symptomatische Entwicklung eines Meningeoms hinweisen könnten. Eine Gruppe mitteldeutscher Patienten kaukasischen Ursprungs mit Meningeomen sollte bezüglich ihrer HLA-Merkmale typisiert und mit einer asymptomatischen Kontrollgruppe aus derselben Population in Hinblick auf eine Assoziation zwischen HLA und Krankheit verglichen werden. Dabei wird die Bestimmung der HLA-Merkmale mittels moderner DNA-Untersuchungstechnik durchgeführt.

2. Einführung und derzeitiger Wissensstand

"Die Hirnhauttumoren stellen als Geschwulstgruppe einer kompliziert gebauten Hüllschicht des zentralen Nervensystems sowohl bezüglich ihrer Häufigkeit als vor allem wegen ihrer feingeweblich anscheinend proteusartigen Vielgestaltigkeit und ihres mit andersartigen Geschwulstbildungen relativ häufig vergesellschafteten Vorkommens in pathologisch-anatomischer Hinsicht recht eigenartige Gebilde dar."

(Essbach 1943)

2.1 Theoretische Grundlagen zu den craniellen Meningeomen

2.1.1 Begriff, Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese

Die Diskussion um die Nomenklatur von craniellen Meningeomen ist nicht neu. Die Entwicklung der Nomenklatur von Antoine Louis' *tumeur fongueuse de la dure-mere* über Leberts *tumeur fibro-plastique*, Virchows *Sarkom der Dura Mater*, Robins *Epithelioma* und Golgis *Endothelioma* bis hin zur heutigen

Bezeichnung *Meningeom* wurde bei Cushing und Eisenhardt (41) und Al-Rodhan und Laws (2, 3) eingehend dargestellt. Dies ist heute jedoch nur noch von historischem Interesse. Meningeome werden von der WHO als überwiegend benigne Tumoren definiert, die sich aus neoplastischen meningothehialen Zellen zusammensetzen (86). Als deren Ursprung gelten die Deckzellen der Arachnoidea, welche als funktionelles Bindeglied zwischen Arachnoidea und der äußeren Dura anzusehen sind. Diese Deckzellen finden sich an verschiedensten Orten im menschlichen Schädel, so vor allem entlang der größeren Sinus (*Sinus sagittalis superior Sinus transversalis, Sinus cavernosus*), entlang der größeren cerebralen Venen, um den *Plexus basilaris*, an der *Crista galli* mit *Lamina cribrosa* wie auch an den Austrittspunkten der Hirnnerven II-VII und -XII (65).

Dabei lässt sich das Gros der Meningeome an diesen anatomischen Strukturen ausmachen (34). Mit ca. 22 % aller intracraniellen Neoplasien gehören die Meningeome zu den häufigsten Tumoren innerhalb des Schädels. Die Inzidenz wird in den verschiedenen epidemiologischen Erhebungen relativ einheitlich mit 1-1,5 pro 100.000 für Männer und 2-3 pro 100.000 für Frauen angegeben (93, 129, 152, 156). Die mit Hilfe des ehemaligen "Nationalen Krebsregisters der DDR" von Staneczek und Jänisch (152) erhobenen Daten zeigen von 1961 bis 1986 einen Anstieg der Inzidenz von 66 % für Männer und 144 % für Frauen, welche allerdings als Ausdruck der besseren diagnostischen Möglichkeiten und nicht als eine tatsächliche Veränderung der Inzidenzrate der Meningeome zu werten wäre. Einen ähnlichen scheinbaren Anstieg der Inzidenz von Meningeomen beschrieben auch Helseth (69) für Norwegen und Sankila et al. (137) für Finnland. Dieser Zuwachs sollte vor allem auf die Entwicklung der CT und MRT-Diagnostik zurückzuführen sein, könnte aber gleichfalls durch weitere davon unabhängige Faktoren ausgelöst worden sein. Wenn autopsisch gewonnene Daten mitberücksichtigt werden, zeigen sich (asymptomatische und klinisch symptomatische) Meningeome bei Männern und Frauen etwa gleich häufig (93). Als ätiologische Faktoren bei der Entstehung von Meningeomen sind neben der spontanen somatischen Genese auch Bestrahlungen, chronische und virale Infektionen, wie auch der Einfluß karzinogener Substanzen (z.B. Thorotrast) anzuführen. Der ätiologische Effekt stattgefundenen Schädeltraumen wird eher kontrovers diskutiert (132). Ebenso umstritten ist die Bedeutung endo- oder exogener Steroide für die Tumorentstehung (97). Auffällig ist weiterhin die Koinzidenz von Meningeomen mit Brust-Malignomen, Lindau-Syndrom und Hippel-Lindau-Krankheit (132). Die Assoziation vor allem multipler Meningeome mit der durch bilaterale Akustikusneurinome gekennzeichneten Neurofibromatose Typ II wurde bereits von Cushing (42) erwähnt. Hierfür läßt sich ein Verlust von Genen auf dem Chromosom 22 als Ursache verantwortlich machen (126).

Die Pathogenese der Meningeome ist in den Übersichtsarbeiten von Kujas (92), Black (14) und Smith und Cahill (148) umfassend und detailliert dargestellt. Der bereits erwähnte Genverlust auf Chromosom 22 gilt allgemein als ein früher Schritt in der Tumorgenese, der vorwiegend mit langsamem Tumorprogress vergesellschaftet ist. Hingegen sind Alterationen in den Chromosomen 1, 3, 6 und 14, wie auch komplexe Karyotypen, dizentrische oder Ringchromosomen schon als spätere und schwerwiegendere Ereignisse in Richtung auf aggressives Wachstum von Meningeomen zu werten (119, 141, 164). Gerade durch Bruchstellen in den Chromosomen 1, 3 und 6 werden aber auch Eingriffe in die Expression von Wachstumsfaktoren und des jeweiligen Rezeptorbesatzes vorgenommen. Wachstumsfaktoren binden an

membranständige Rezeptoren und erhöhen die intrazelluläre Tyrosinkinaseaktivität. Über weitere *second-messenger*-Systeme wirkt dieses Signal positiv auf DNS-Transkription und damit auch Zell-Proliferation. So fand man bei Meningeomen eine verstärkte Expression von PDGF, PDGF-R, EGF-R, FGF, IGF- I/II, IGF-I/II-R und TGFβ-I/II-R (92, 119, 148). Es ist dabei beachtenswert, daß sowohl mesenchymale als aepitheliale Wachstumsfaktoren oder deren Rezeptoren angetroffen werden.

Der Fakt, daß Meningeome deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten, daß sie mit Brust-Malignomen koinzidieren und bei Schwangerschaft vermehrt progredient sind, läßt den Aspekt der Sexual- und Wachstumshormone und deren Rezeptoren in Meningeomen von großem pathogenetischen Interesse sein. In Meningeomen treten zwischen 40 bis 100 % Bindungsstellen für Progesteron auf, dagegen weniger oder überhaupt keine für Östrogene. Uneinigkeit herrscht allerdings darüber, ob der Progesteron-Rezeptor als inaktive cytosolische oder als aktive nukleäre Form vorliegt (144). Ähnlich kontrovers ist die Diskussion, ob ein erhöhter Besatz an Progesteron-Rezeptoren auch tatsächlich wachstumssteigernde Effekte mit sich bringt. Weiterhin fanden sich bei Meningeomen Androgen-, Somatostatin- und Dopamin-D1-Rezeptoren. Auch hier sind die Bedeutung und Auswirkung auf das Tumorwachstum weitestgehend unklar (14).

2.1.2 Malignität, Invasion, Rekurrenz und Prognose

Obleich Meningeome zumeist als vorwiegend benigne Tumoren beschrieben worden sind, ist bei ihnen häufig auch aggressives Wachstum mit erhöhter Rekurrenz und schlechterer Prognose zu verzeichnen. Daß sich dieser Sachverhalt nur schwer in Zahlen ausdrücken läßt, liegt zum einen an der Schwierigkeit, den Begriff der Aggressivität bei Meningeomen zu definieren, zum anderen besteht das Problem darin, geeignete histologische oder morphologische Kriterien zur Abgrenzung aggressiverer von gutartigen Meningeomen zu finden, um mit deren Hilfe Klassifikationen zu erarbeiten. Im allgemeinen gilt aber aggressives Wachstum neben Hirninvasion und dem Auftreten von extracraniellen Metastasen als ein verlässliches Zeichen für die Malignität (136).

In den letzten Jahrzehnten sind *Score*-Systeme etabliert worden, welche mit Hilfe histologischer Kriterien, aber auch über die Bestimmung der Proliferationsaktivität in einem Tumor, eine grobe Trennung maligner und benigner Meningeome zulassen. Die Zuverlässigkeit dieser Verfahren ist dennoch zu gering, um verlässliche Daten zu liefern (129). Sechs der meist verwandten Malignitätskriterien fanden zur diagnostischen Hilfe Aufnahme in den Klassifikations-*Score* nach Jääskeläinen et al. (76). Danach sind die Zeichen für Malignität in Meningeomen:

- Verlust der meningeomtypischen Struktur (“*Sheeting*”)
- erhöhte Zelldichte
- Kernpolymorphismen
- erhöhter Mitose-Index
- fokale Nekrosen
- Infiltration des umgebenden Hirngewebes.

Der eigentliche Klassifikations-Score ist von Jääskeläinen et al. (76) eingeführt und später von Mahmood et al. (100) modifiziert worden. Demnach sind 1-10 % aller Meningeome maligne (75, 115, 129, 136). Auffällig ist dabei, daß Frauen wie Männer gleich häufig unter malignen Meningeomen leiden, die weibliche Prädominanz existiert hier nicht (129). Es wurde sogar eine Prädominanz von Männern beschrieben (100, 132, 160). Extracranielle Metastasierung als ein sicheres Malignitätskriterium tritt bei weniger als einem Fall pro 1000 Meningeome auf. Meningeome metastasieren dabei überwiegend nach Arrosion der Gefäßwand über den Blutkreislauf in die Lunge, Bauchorgane und Knochen. Auch eine Ausbreitung über den Liquor ist möglich. Allerdings wurden bislang in der Literatur nur wenig mehr als 100 Metastasen von Meningeomen beschrieben (136). Die Fähigkeit von Meningeomen, regelmäßig Dura oder Schädelknochen, seltener aber Hirn und Gefäße zu infiltrieren oder zu arrodieren, wird auch heute noch kontrovers diskutiert. Bereits Cushing und Eisenhardt (41) stellten bei 25 % ihrer Meningeomfälle vor allem Hyperostosen und weniger ossäre Destruktionen fest. In den meisten Fällen dringen dabei Tumorzellen in Diploe und Haverssche Kanäle ein und sorgen dabei durch Hyperämie für ein vermehrt lokales Knochenwachstum. Ossäre Destruktionen dagegen werden eher bei malignen Meningeomen vorgefunden (51). Die Invasion in Dura und Knochen, aber auch in Hirn und Gefäße ist bislang mit nur unbefriedigenden Ergebnissen untersucht worden. Versuchsansätze mit immunzytochemischen Markern ergaben weder für Meningeome spezifische Resultate, noch konnte damit eine malignitätstypische Konstellation aufgezeichnet werden (92). In Meningeomen wurden sowohl epitheliale als auch mesenchymale Marker vorgefunden, von denen Vimentin in 90 bis 100 % aller Meningeome am häufigstem nachweisbar war (40, 92). Auch die Markermoleküle EMA, Collagen I/II/IV, Procollagen I, Fibronectin, Laminin konnten in der extrazellulären Matrix dargestellt werden. *In vitro* zeigten sich Meningeome als Produzenten von Keratin-Filamenten. Zum Auftreten von Matrixmetalloproteinasen, besonders von MMP-2 und MMP-9, liegen bislang keine sich spezifisch mit Meningeomen befassenden Untersuchungen vor. Lediglich bei *Screening*-Studien an mehreren Hirntumorentitäten konnten für Meningeome positive Reaktionen für MMP-2 und MMP-9 verzeichnet werden. Die gelatinolytische Aktivität der Meningeomsuspension war dabei höher als die der Astrozytome und des normalen Hirngewebes (110). Generell können durch diese Ergebnisse die Invasionsvorgänge bei Meningeomen jedoch nicht ausreichend erklärt werden. Die Invasion umliegender Strukturen wie auch die Aggressivität des jeweiligen Tumorwachstums sind Faktoren, die die Rekurrenz und damit auch die Prognose der Meningeome entscheidend beeinflussen können (10, 75, 83, 84). Den größten Einfluß auf Rekurrenz und Prognose hat jedoch der Grad der chirurgischen Resektion - die Totalität des Eingriffs (1, 174). Bereits Ende der 50er Jahre hatte Simpson (147) eine Graduierung der chirurgischen Totalität bei Meningeom-Resektionen vorgenommen. Demnach rezidivieren nach totaler Resektion mit Entfernung der befallenen Dura (Grad I) 9 % aller Meningeome. Wird die Dura bei ansonsten totaler Tumorresektion nur thermokoaguliert, steigt die Rezidivrate bereits auf 19 % (Grad II). Verbleiben Teile des Tumors im Operationsgebiet (Grade IV und V), steigt die Rezidivrate über 50 % (147):

- Grad I vollständige Entfernung inklusive Ansatz
- Grad II vollständige Entfernung und Koagulation des Ansatzes
- Grad III vollständige Entfernung ohne Koagulation des Ansatzes

- Grad IV unvollständige Entfernung
- Grad V Dekompression, erweiterte Biopsie

Da die Resektabilität eines Meningeoms unmittelbar von dessen chirurgischer Zugänglichkeit abhängig ist, spielt die Lokalisation eines Tumors eine entscheidende Rolle für sein Rezidivverhalten (89, 121). Daß es schwierig ist, aus dem Rezidivverhalten eines Meningeoms prognostische Aussagen zu fällen, verdeutlichen die Krankheitsgeschichten von Timothy John Donovan und Dorothy May Russell, die jeweils über Jahrzehnte mit mehr als 10 Rezidivoperationen eines Meningeomes ausgesetzt waren (41). Dennoch werden für erfolgte Tumorresektionen relativ einheitlich 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 83% angegeben (69, 137). Dabei mindern komplett resezierte, benigne Meningeome nur unwesentlich die Lebenserwartung eines Patienten (137), während die Überlebenszeit von Patienten mit total resezierten atypischen und malignen Meningeomen deutlich geringer ist (115). Histologie, Totalität der Tumorresektion, Alter und Geschlecht des Patienten, wie auch der Zeitpunkt der Diagnosestellung, gelten als Einflußfaktoren auf die Überlebenszeit (137). Prognostische Aussagen bei Meningeomen sollten ob der Vielgestaltigkeit der einflußnehmenden Faktoren letztlich immer nur Einzelfallentscheidungen sein.

2.1.3. Klassifikation der Meningeome

Die eingangs beschriebene Vielgestaltigkeit der Meningeome schlägt sich eindrucksvoll in der Anzahl von Klassifikationsversuchen nieder, die seit der Mitte des letzten Jahrhunderts diesbezüglich unternommen worden sind. Die Vielzahl verschiedener Klassifikationen zeugt vor allem von der Größe des Problems, die Heterogenität der Meningeome zu erfassen und zu beschreiben. Erwähnenswert sei in diesem Zusammenhang die Fähigkeit der Meningeome, sogar histologische Eigenschaften anderer Tumoren wie Astrozytome, Oligodendrogliome, Neuroblastome oder Karzinometastasen zu kopieren (89, 140). Die Klassifikation der Meningeome erfolgte unter verschiedenen Ansätzen, bei denen nach folgenden Kriterien vorgegangen wurde:

- Intracranielle Lokalisation des Meningeoms
- histologisches Erscheinungsbild des Meningeoms
- Ausprägung histologischer Malignitätskriterien bei Meningeomen

Die Methode, Meningeome nach dem Ort ihres Wachstums zu klassifizieren, ist in den 20er Jahren von Cushing (42) propagiert worden:

Klassifikation der Meningeomen nach Ort ihres Wachstum

- Konvexitätsmeningeome
- Falxmeningeome
- Schädelbasismeningeome
- Meningeome der hinteren Schädelgrube
- Opticusscheidenmeningeome
- Meningeome mit Sinusbeteiligung
- Meningeome des Foramen magnum
- Ventrikelmeningeome

Da diese Klassifikation dabei aber nur Informationen über eine mögliche Resektabilität und klinisch-neurologische Grundsymptome liefern konnte, war sie in erster Linie mehr für Operateure von näherem Interesse und konnte sich folglich nicht durchsetzen. Klassifikationen, die histologische Gesichtspunkte des Tumors verwerten, sind zahlreich. Es werden in der Regel morphologische Qualitäten wie die Zellform (meningotheliomatös, transitional, fibrös), das Zellmuster (mikrozystisch, chordoid, angioblastisch, papillär), Zellprodukte (fibrös, sekretorisch, xanthomatös, psammomatös, pigmentiert, klarzellig, u.a.) und die Stromabeschaffenheit (fibrös, angiomatös, plasmazellreich) zur Klassifikation von Meningeomen herangezogen (140).

Die mit 9 Typen und etlichen Subvarianten gewiss umfangreichste Klassifikation stammt von Cushing und Eisenhardt (41) und ist wegen ihrer umständlichen Anwendbarkeit heute nicht mehr gebräuchlich. Lediglich die in letzterer vorgeschlagene Einteilung der angioblastischen Meningeome fand teilweise Aufnahme in die modernere, 1971 erstmals propagierte Klassifikation nach Russel und Rubinstein (132). Diese unterteilten dabei in klassische, angioblastische und maligne Meningeome und bezogen damit bereits prognostische Aspekte in die Klassifikation mit ein. Den Bemühungen, weltweit einheitliche diagnostische Grundlagen für die Beurteilung von Meningeomen zu schaffen, entsprang die 1979 veröffentlichte, auf einer mikroskopischen Charakterisierung der Meningeome basierende WHO-Klassifikation nach Zülch (180). Auch sie versucht, mittels *Gradings* prognostische Aussagen zuzulassen. So entsprechen meningotheliomatöse, fibröse, transitionale, psammomatöse, angiomatöse und hämangioblastische Meningeome dem Grad I, Hämangioperizytome dem Grad II, papilläre und anaplastische Meningeome bilden den Grad II/III, während Fibrosarkome, polymorphzellige Sarkome der Meningen wie auch primäre meningeale Sarkomatosen als Grad III/IV definiert werden. All diese Klassifikationen bieten den Vorteil, mit ihrer Subtypisierung das histologische Erscheinungsbild des jeweiligen Tumors treffend wiederzugeben. Dies macht Klassifikationen auch nach histologischen Gesichtspunkten anschaulich und leicht anwendbar. Dennoch ergeben sich einige kontrovers zu diskutierende Gesichtspunkte. Bis zu Beginn der 90er Jahre wurde das Hämangioperizytom als Teil der Meningeome betrachtet, weswegen es in alle Klassifikationen integriert war. Aufgrund seiner lichtmikroskopischen, immunhistochemischen und strukturellen Ähnlichkeit zu Weichteilhämangioperizytomen, seiner nicht vorhandenen Prädominanz für Frauen, seiner differentiellen Rezurrenz- und Metastasierungseigenschaften, den nicht existenten Wirbeln und Psammom-Körpern wie auch der fehlenden Reaktion gegenüber EMA-Antikörpern sollte das Hämangioperizytom allerdings als eigene Tumorentität außerhalb der Meningeome betrachtet werden (64, 140).

Des Weiteren besteht bei den Klassifikationen nach mikroskopisch-histologischen Gesichtspunkten das Problem, daß ihre Subtypen nur inkonstant prognostische Aussagen erlauben (1, 83). Das *Grading* der 79-er WHO-Klassifikation kann, da es lediglich auf präexistenten Klassifikationsstrukturen aufbaut, nur als arbiträr bezeichnet werden. Ein Hinzuziehen anderer histologischer Parameter erschien demzufolge in diesem Fall als sinnvoll (76, 100). So wurde in der 93er Revision der WHO-Klassifikation auf die Einbeziehung des Hämangioperizytoms verzichtet und das *Grading* durch 6 Malignitätskriterien (vermehrte Mitoseaktivität, Hyperzellularität, erhöhte Kern-Plasma-Relation und /oder prominente Nuclei, Verlust der meningeomtypischen Struktur, Nekrosen, Hirninvasion) gestützt, deren unterschiedliche Ausprägung den unterschiedlichen Graduierungen entspricht (86). Gleichzeitig wurde der Begriff des

“atypischen Meningeoms” als Grad-II-Meningeom eingeführt. Die Etablierung neuerer Malignitätskriterien für Meningeome hat dazu geführt, daß Klassifikationen eingeführt wurden, die eine Graduierung ähnlich der 93er WHO-Klassifikation vornahmen, wobei jedoch nicht mehr nach dem mikroskopisch-histologischen Erscheinungsbild der Tumoren getrennt wurde (75, 76, 100, 113). Vielmehr entstand ein *Score*-System, mit dessen Hilfe die Graduierung nachvollziehbar vorgenommen werden konnte. Allen oben bereits aufgeführten Kriterien wurde dabei, je nach Ausprägung der jeweiligen Eigenschaft, ein Wert von 0 bis 3 zugewiesen. Eine Hirninfiltration war entweder vorhanden (3) oder nicht (0). Danach galten die folgenden Vorgaben (76):

Grad I	benigne	0-2 Punkte
Grad II	atypisch	3-6 Punkte
Grad III	anaplastisch	7-11 Punkte
Grad IV	sarkomatös	12-18 Punkte

Mahmood et al. (100) verfeinerten die Objektivierbarkeit, indem sie eindeutige histologische Bedingungen der Punktvergabe für die einzelnen Kriterien genau definierten. Diese Art der Klassifikation ist durch die Vielfalt der definierten Parameter etwas gewöhnungsbedürftig, bietet gleichzeitig aber auch den Vorteil, das klinische Verhalten der Meningeome besser zu umreißen. Das *Grading* ermöglicht verbesserte prognostische Aussagen zu Rezidiv und Überleben, bei denen sich signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Graden ausmachen lassen (75, 100, 164). Obgleich histologisch weniger aussagekräftig als andere bereits erwähnte Klassifikationen, ist diese Art der Klassifikation vor allem für den Kliniker von Bedeutung. Die Kombination mikroskopisch histologischer Gesichtspunkte der 93er WHO-Klassifikation mit dem *Score*-System nach Jääskeläinen / Mahmood wird als derzeit wohl zweckdienlichster Weg bei der Klassifikation von Meningeomen angesehen.

2.1.4. Das atypische Meningeom

Infolge der stark vereinfachten aber aus prognostischen Aspekten durchaus sinnvollen Unterteilung in benigne und maligne Meningeome entstanden diagnostische Schwierigkeiten bei der Beurteilung / Einordnung einer Tumorentität, die weder den einen, noch den anderen Charakteristika entsprachen. Sie fiel durch eine nur leicht erhöhte Rezidivrate auf, bot dabei aber solche histologische Eigenschaften, wie verstärkte Mitoseaktivität und fokale Nekrosen, die für ein aggressiveres Wachstum typisch waren. So wurde in der 93er Revision der WHO-Klassifikation der Begriff des “atypischen Meningeoms” definiert, durch welchen diese Tumorentität als intermediäres Element umschrieben werden sollte. Bereits zuvor war aufgefallen (76, 83, 84), daß sich zur Rezidiv neigende Meningeome von nichtrezidivierenden durch einzelne histologische Parameter abgrenzen ließen. Diese Parameter umfaßten im einzelnen:

- Verlust der meningeomtypischen Architektur (“*Sheeting*”)
- Hyperzellularität, erhöhte Mitoseaktivität
- Kernpolymorphismen

- Verminderung der Kern-Plasma-Relation
- fokale Nekrosen

Es war jedoch schwierig, anhand dieser Parameter eine konkrete Definition des atypischen Meningeoms und dessen korrekte Abgrenzung zum malignen Meningeom vorzunehmen. Während die 93er WHO-Klassifikation schon beim Vorliegen "mehrerer dieser Parameter" vom atypischen Meningeom sprach (86), benötigten andere Autoren zur Definition dieses Erkrankungsbildes ihrer eigenen *Score*-Systeme (s.o.) weitere Parameter (76, 100). Rein rechnerisch wäre bei der letzteren Vorgehensweise aber auch ein in das Hirn infiltrierendes atypisches Meningeom möglich. Hoshino et al. (71) bezeichneten diejenigen Meningeome als atypisch, die mindestens zwei WHO-Kriterien entsprachen oder mindestens 6 Mitosen pro 10 HPF zeigten. Maier et al. (101) und Alvarez et al. (4) legten ähnlich großen Wert auf die Mitoseaktivität. Weitere Autoren begnügten sich lediglich mit dem Vorhandensein eines oder mehrerer der oben angeführter Kriterien (83, 174).

Bei der Vielzahl möglicher Definitionsansätze scheint der Mitoserate als Indikator für die Proliferationsaktivität eine besondere Bedeutung bei der Diagnose eines atypischen Meningeoms zugeschrieben zu werden. Auch andere Proliferationsmarker sind in dieser Hinsicht geprüft worden. So ist der Ag-NOR-Index in der Lage, die atypischen signifikant von den benignen Meningeomen zu trennen (127). Zytokinetische Studien zur Mitoserate mit BrdU (32, 111) aber auch Ki-67 /MIB1 (113, 128) und PCNA (153) erbrachten zum Teil ähnliche Ergebnisse. Durchflußzytometrische Untersuchungen mit Bestimmung des DNA Index zeigten gleichfalls verwertbare Resultate (39, 74). In vielen dieser Untersuchungen wird von einer engen Relation der atypischen Meningeome zur Rekurrenz und Progression ausgegangen. Dabei gelang die Abgrenzung der atypischen von den benignen Meningeomen zumeist besser als die Trennung von den malignen Meningeomen. Das Kriterium der Wahl muß hierbei auch weiterhin die Invasion in das Gehirn darstellen, eine Eigenschaft, die definitionsgemäß ein malignes Meningeom ausmacht (86). Da maligne Meningeome histologisch durchaus benigne erscheinen können und die Invasion in das Hirn oftmals nicht nachgewiesen wird, besteht in der Abgrenzung zum atypischen Meningeom ein diagnostisches Problem, welches als Basis für weitere Forschungen gelten sollte.

2.2. Theoretische Grundlagen zum HLA-System

Die Entdeckung der Haupthistokompatibilitätsantigene, die als sogenannte starke Transplantationsantigene eine Transplantatabstoßung herbeiführen können, hatte ihren Ursprung in tierexperimentellen Untersuchungen zur Gewebeübertragung bei Mäusen (61, 149). Diese starken Transplantationsantigene werden durch Gene innerhalb des Haupthistokompatibilitätskomplexes (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) kodiert. In den 50er Jahren folgte die Beschreibung des ersten menschlichen Leukozytenantigens MAC (später HLA-A2 genannt) durch Dausset (44, 45), van Rood (165) und Payne et al. (118). Seitdem hat die Untersuchung des MHC, der ausschließlich bei Vertebraten nachgewiesen werden konnte, tiefere Einblicke in die Abläufe immunologischer Abwehrmechanismen und die Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen gegeben sowie auch Fortschritte in der Transplantationsmedizin ermöglicht. Durch ihre Funktion der Antigenpräsentation nehmen die MHC-Moleküle eine zentrale Rolle

in der Erkennung und Unterscheidung von “Selbst” und “nicht (mehr) Selbst” (63, 120) sowie der Aktivierung spezifischer Abwehrmechanismen ein, indem sie neben nicht immunologischen Funktionen sowohl die Prägung des Immunsystems beeinflussen als auch entscheidend an der Auseinandersetzung mit Proteinantigenen fremder (*allogener*) oder körpereigener (*autologer*) Herkunft beteiligt sind. Für die Auslösung einer antigenspezifischen Immunantwort ist die Aktivierung von antigenspezifischen T-Zellen notwendig. Diese erkennen Proteinantigene jedoch nur dann, wenn sie letztere durch antigenpräsentierende Zellen prozessiert (spezifisch verdaut) und als Proteinfragmente (Peptide) gebunden an den MHC-Molekülen auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Dieses als MHC-Restriktion bezeichnete Phänomen der Antigenerkennung wird durch einen Komplex vermittelt, der aus dem MHC-Molekül, dem daran gebundenen Antigen und dem antigenerkennenden T-Lymphozyten-Rezeptor (TLR) besteht. Dabei sind unterschiedliche MHC-Moleküle in der Lage, eine bestimmte Anzahl differenter Peptide zu binden, und bestimmen damit das Repertoire an Antigenen, welches den T-Lymphozyten angeboten wird. Es findet also noch vor der Erkennung durch den TLR eine Determinantenselektion statt (7, 25) (s. Abbildung 1).

2.2.1. Der HLA-Genkomplex

Der MHC des Menschen wird als HLA-Komplex bezeichnet (engl. *human leukocyte antigen*). Dieser ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 (6p21.1-6p21.3) lokalisiert und umfaßt einen Bereich von ca. 3500 Kilobasenpaaren. Innerhalb dieses Komplexes liegen die HLA-Genloci im engeren Sinne (HLA-Klasse I und -Klasse II) sowie die Loci einer heterogenen Gruppe von Genen, die als HLA-Klasse III bezeichnet wird. Diese umfaßt Gene, die sowohl Proteine mit Funktionen im Rahmen von Abwehrmechanismen (u.a. Gene für die Komplementfaktoren C2, C4A und C4B, den Properdinfaktor Bf, die Tumornekrosefaktoren TNF α und TNF β , die Hitzeschockproteine HSP70-1 und -2) als auch Proteine ohne direkten Einfluß auf Abwehrmechanismen (z.B. Steroid-21-hydroxylase CYP21A und CYP21B, Valyl-tRNA-Synthetase) kodieren sowie zahlreiche andere Gene, deren Genprodukte teilweise noch unbekannt sind. Die Gene der HLA-Klasse II-Moleküle liegen zentromerwärts. Ihnen schließt sich die Klasse III-Region und telomerwärts die Region der HLA-Klasse I-Gene an (s. Abbildung 2). Die HLA-Klasse I-Region umfaßt neben den Genloci für die α -Ketten der klassischen HLA-Klasse I-Merkmale HLA-A, -B und -C noch andere Genorte, von denen einige Pseudogene darstellen (169), die nicht exprimiert werden, wie z.B. HLA-H und -J. Andere wiederum kodieren für funktionell aktive Produkte (124), die nur in wenigen Geweben nachweisbar sind (z.B. HLA-E, -F und -G). Innerhalb der HLA-Klasse II-Region können verschiedene Subregionen unterschieden werden. Neben den Subregionen für die antigenpräsentierenden Merkmale HLA-DR, -DQ und -DP, die jeweils ein bzw. mehrere α sowie β -Kettengene umfassen, liegen hier auch zahlreiche andere Gene, deren Genprodukte u.a. an der Assoziation von Peptid und MHC-Molekül (z.B. HLA-DM) oder der Antigenprozessierung beteiligt sind. Zu letzteren gehören die Genorte für Transporterproteine (TAP1 und TAP2, engl.: *transporter associated with antigen processing*) sowie Proteasomgene (LM P2 und LM P7, engl.: *large multifunctional protease*) (124).

2.2.2. Aufbau und Funktion der HLA-Klasse I und Klasse II-Moleküle

HLA-Klasse I und -Klasse II-Moleküle unterscheiden sich trotz ihrer gemeinsamen Zugehörigkeit zur Immunglobulinsuperfamilie und großer äußerer Ähnlichkeit sowohl hinsichtlich ihres Aufbaus als auch ihrer Gewebeverteilung und Funktion. HLA-Klasse I-Moleküle sind Heterodimere. Sie bestehen aus einer schweren polymorphen α -Kette, einem posttranslational glykosylierten transmembranären Protein des Molekulargewichtes von 43 kD, die mit einer leichten, extrazellulär liegenden nicht polymorphen β 2-Mikroglobulin-Kette mit einem Molekulargewicht von 11.5 kD nichtkovalent gekoppelt ist. Der Genort für das β 2-Mikroglobulin liegt außerhalb des MHC auf Chromosom 15. Der extrazelluläre Teil der α -Kette besitzt drei Domänen (α 1, α 2, α 3). Während sich die Aminosäuresequenz der der Zellmembran nahe gelegenen α 3-Domäne relativ konstant darstellt, weisen die α 1- und α 2-Domänen hypervariable Regionen auf, die für den Polymorphismus der Klasse I-Antigene verantwortlich und am Aufbau des HLA-Paratops (Bindungsstelle für antigene Peptide) beteiligt sind (19, 20, 161). HLA-Klasse II-Moleküle sind ebenfalls posttranslational glykosylierte transmembranäre Proteine. Die von ihnen gebildeten Dimere bestehen aus zwei vom MHC-Komplex kodierten, nicht kovalent gebundenen Polypeptidketten, die α - und β -Kette genannt werden. Sie weisen ein Molekulargewicht von ca. 28 kD bzw. 33 kD auf und besitzen jeweils zwei extrazellulär gelegene Domänen. Sowohl an der α - als auch an der β -Kette weisen die äußeren N-terminalen Domänen (α 1 und β 1) hypervariable Abschnitte auf die, wie bei den MHC-Klasse I-Molekülen, für den Polymorphismus und die Bildung des Paratops verantwortlich sind. Die der Zellmembran nahen Domänen (α 2 bzw. β 2) zeigen dagegen nur eine geringe Variabilität (23, 161) (s. Abbildung 1). Die HLA-Antigene spielen eine wichtige Rolle beim Zusammenwirken der verschiedenen Lymphozytensubpopulationen, die am Zustandekommen einer Immunantwort beteiligt sind. So konnte in Tierversuchen gezeigt werden, daß zytotoxische T-Lymphozyten, die gegen virusinfizierte Zellen sensibilisiert sind, letztere nur in dem Fall zerstören, wenn diese in ihren Merkmalen übereinstimmen bzw. überlappen. Zytotoxische Lymphozyten zerstören auch keine virusinfizierten Zellen, die genetisch different, also in den HLA-Antigenen unterschiedlich sind. Ebenso werden auch HLA-identische Zellen, die mit einem fremden Virus infiziert wurden, nicht zerstört (21) (s. Abbildung 3). Die unterschiedliche Gewebeverteilung der MHC-Klasse I und Klasse II-Moleküle deutet auf eine unterschiedliche Funktion hin (s. Abbildung 1). Klasse I-Moleküle (HLA-A, -B, -C) werden allerdings in unterschiedlichem Ausmaß auf allen kernhaltigen Zellen und Thrombozyten exprimiert (Ausnahmen bilden z.B. die Trophoblasten der Plazenta oder Gehirnzellen). Dagegen weisen Klasse II-Moleküle eine eingeschränkte Gewebeverteilung auf. Sie sind z.B. auf B-Lymphozyten, Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems, dendritischen Zellen, Langerhanszellen der Haut und aktivierten T-Lymphozyten zu finden (43, 56). Andere antigenpräsentierende Zellen, zu denen u.a. Epithel- und Endothelzellen zählen, können durch externe Stimuli zur Expression von HLA-Klasse II-Molekülen angeregt werden (27, 38). MHC-Klasse I-Moleküle präsentieren Peptide mit einer Länge von 8-13 Aminosäuren an suppressorische und zytotoxische CD8+T-Lymphozyten. Diese Peptide stammen von zytoplasmatischen Proteinen der Zellen, zu denen Selbstpeptide und intrazellulär synthetisierte Fremdproteine (z. B. virale Genprodukte) gehören, und werden im endoplasmatischen Retikulum an die MHC-Moleküle gebunden. MHC-Klasse II-Moleküle dagegen

präsentieren den CD4+T-Helfer- bzw. Inducer-Lymphozyten Peptide mit einer Länge von 13-25 Aminosäuren. Die präsentierten Peptide werden durch den Abbau von phagozytisch aufgenommenen Proteinen in Phagolysosomen gebildet und werden nach der Fusion mit Klasse II-Moleküle enthaltenden Vesikeln an die MHC-Moleküle gebunden (80). Die differente Antigenpräsentation über MHC-Moleküle verschiedener Klassen führt somit zu unterschiedlichen Effektormechanismen einerseits der MHC-Klasse I-restringierten Aktivierung zytotoxischer bzw. suppressorischer T-Lymphozyten, andererseits der MHC-Klasse II-restringierten Aktivierung von T-Helfer-Lymphozyten (82).

2.2.3 HLA-Polymorphismus und Kopplungsungleichgewicht

Zu der außerordentlichen Variabilität des MHC trägt neben der individuellen Diploidie und dem Vorhandensein mehrerer auf dem Chromosomenabschnitt eng zusammen liegender Genloci, eines sogenannten Supergenes, vor allem ein ausgeprägter genetischer Polymorphismus (multiple Allelie) der jeweiligen Loci bei. Dabei beschränkt sich die Variabilität zwischen den einzelnen Allelen im wesentlichen auf die hypervariablen Regionen, während die DNA- und Proteinsequenzen aller Genorte im übrigen eine eher ausgeprägte Homologie aufweisen. Der oben aufgeführte Allel-Polymorphismus bleibt im Gegensatz zur Immungenetik der Immunglobuline, die ihre Variabilität und somit die Antigenspezifität im wesentlichen durch somatische DNA-Rekombinationsvorgänge und somatische Mutationen erlangen, während der Lebenszeit eines Individuums unverändert, d.h. in seiner Keimbahnkonfiguration erhalten. Die Gesamtheit der Allelausstattung an mehreren bzw. allen Genorten eines Chromosoms wird als HLA-Haplotyp bezeichnet. Im Bereich der α -Kettengene der MHC-Klasse I-Merkmale gibt es auf einem Chromosom jeweils nur einen polymorphen Genlocus. Bei den HLA-Klasse II-Genen, die sich in die Regionen HLA-DR, -DQ und -DP mit jeweils α - und β -Loci gliedern, gibt es nur innerhalb der HLA-DR-Region für die α -Kette (DRA) einen nicht polymorphen Genort. Für letzere Region existieren mehrere polymorphe β -Kettengene (DRB1-DRB9). Je nach Haplotyp liegen dabei 1-4 β -Kettengene auf einem Chromosom. Von den bisher bekannten β -Kettengenen beherbergen die Genorte DRB2 und DRB6-9 Pseudogene. Das DRB1-Gen, das auf allen Haplotypen vertreten ist, kodiert die Antigene HLA-DR1-18. Das DRB3-Gen kodiert die Merkmale der HLA-DR52-Gruppe, HLA-DRB4 die Merkmale der HLA-DR53-Gruppe und HLA-DRB5 die der HLA-DR51-Gruppe. Alle DR-Antigene haben dabei die gleiche DRA -Kette. Die HLA-DQ-Region enthält 5 Genorte. Nur die beiden polymorphen Gene DQA1 und DQB1 werden exprimiert. Die Gene DQA2, DQB2 und DQB3 stellen Pseudogene dar. Die HLA-DP-Region enthält 4 Genloci. Auch hier stellen zwei Genorte, DPA2 und DPB2, Pseudogene dar. Die exprimierten DP-Moleküle werden von den polymorphen Genen DPA1 und DPB1 kodiert. Da im Bereich der HLA-DQ- und -DP-Merkmale sowohl die α - als auch β -Kettengene polymorph sind, können bei Heterozygotie durch cis- und trans-Assoziationen zwischen den Genprodukten des väterlichen und mütterlichen HLA-Komplexes verschiedene Heterodimere gebildet werden, wodurch sich die Variabilität der HLA-Merkmale ebenfalls erhöht. Eine weitere Besonderheit des HLA-Komplexes ist die Existenz sogenannter Kopplungsungleichgewichte (engl.: *linkage disequilibrium*) zwischen den Allelen verschiedener Genorte eines Haplotypes. Hierunter versteht man das Abweichen der beobachteten Häufigkeit des Auftretens

gemeinsam vererbter Allelkombinationen von einem Erwartungswert, der aus dem Produkt der Allelfrequenzen berechnet werden kann. Die Differenz zwischen Beobachtungs- und Erwartungswert wird als Maß für das Kopplungsungleichgewicht herangezogen und Delta genannt. Das Vorzeichen des Deltawertes kennzeichnet ein positives oder negatives Kopplungsungleichgewicht. Diese treten sowohl im Bereich der MHC-Klasse I- als auch der MHC-Klasse II-Genorte auf. Hervorzuheben ist hierbei das ausgesprochen starke Kopplungsungleichgewicht zwischen den HLA-Merkmalen DR und DQ. Die hier zugrundeliegenden Mechanismen, die zur Entstehung bzw. Aufrechterhaltung von Kopplungsungleichgewichten geführt haben, sind bisher noch unklar. Es konnte ebenso nicht geklärt werden, warum das Kopplungsungleichgewicht und damit die Rekombinationsfrequenz zwischen verschiedenen etwa äquidistanten Genorten innerhalb des HLA-Komplexes unterschiedlich ist. Vermutet werden aber z. B. durch Pathogene verursachte selektive Mechanismen (150).

2.2.4. Nomenklatur des HLA-Systems

In der Nomenklatur des WHO-Komitees, das die Benennung neuer Gene, Allele und serologischer Spezifitäten festlegt, spiegelt sich die Entwicklung der Typisierungstechniken der HLA-Merkmale wieder. Die im folgenden aufgeführten aktuellen Angaben über die bekannten serologisch, zellulär und molekulargenetisch definierten HLA-Merkmale beziehen sich auf die Veröffentlichung des WHO-Nomenklatur-Komitees für Faktoren des HLA-Systems aus dem Jahre 1996 (17). Ursprünglich wurden (und werden noch immer) serologische Untersuchungstechniken zum Nachweis exprimierter HLA-Merkmale auf der Zelloberfläche von vitalen Zellen verwendet, wie z.B. der Mikrolymphozytotoxizitätstest. Die hierbei mit Hilfe eines Sets an spezifischen Antikörpern nachgewiesenen Merkmale können in Haupt- und Feinspezifitäten (Splits) gegliedert werden. Das bedeutet, daß ein HLA-Merkmal neben seiner höchstigenen (engl.:*“private”*) Antigenstruktur (Feinspezifität), die nur bei diesem Merkmal auftritt und durch einen spezifischen Antikörper erkannt wird, eine zweite, allgemeine (engl.:*“public”*) Antigenstruktur (Hauptspezifität) tragen kann, die es mit anderen HLA-Molekülen teilt. Außerdem gibt es im Bereich der HLA-B-Merkmale einen dritten antigenen Bereich (*“supertypische”* Determinante), der eng gekoppelt mit den HLA-B-Merkmalen entweder als HLA-Bw4 oder HLA-Bw6 auftritt. Das WHO-Nomenklatur-Komitee nennt für das HLA-Klasse I-System 28 HLA-A, 61 HLA-B und 10 HLA-Cw Spezifitäten (17).

Die Klasse II-Merkmale weisen serologisch einen entsprechenden Polymorphismus auf. Bisher konnten serologisch 21 HLA-DR- und 9 HLA-DQ-Spezifitäten unterschieden werden. Die Merkmale DR51, DR52 und DR53 bilden assoziierte supertypische Determinanten. Neben den serologisch definierten HLA-Merkmalen können mit Hilfe der gemischten Lymphozytenkultur (MLC = *mixed lymphocyte culture*) (8, 9, 96) Determinanten der HLA-D-Region, die sich zum Teil mit den HLA-DR-Spezifitäten überschneiden, als HLA-Dw-Merkmale (T-Zell-definierte HLA-D-Spezifitäten) nachgewiesen werden (107, 167), wobei die verantwortlichen Antigenstrukturen jedoch nicht mit den durch Antikörper definierten Merkmalen der HLA-DR-Merkmale übereinstimmen. Sowohl HLA-DR- als auch DQ-Moleküle tragen zu den Dw-Spezifitäten bei. 26 Dw-Spezifitäten sind bekannt. Über das *“primed lymphocyte typing”* (PLT), eine Form

der MLC, bei der HLA-DR und HLA-Dw-identen Zellen miteinander kultiviert werden, können 6 HLA - DPw-Allele identifiziert werden, die nur bedingt den auf DNA-Ebene ermittelten HLA-DPB-Allelen zugeordnet werden können.

Durch den Einsatz der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (108, 135) für molekulargenetische HLA-Typisierungstechniken (RFLP, PCR-SSP, PCR-SSO, SBT) wurde der Nachweis der einzelnen Allele auf der DNA-Ebene möglich (114). Mit diesen Methoden ist unabhängig von der Verfügbarkeit vitaler Zellen bezüglich Reproduzierbarkeit und Genauigkeit eine höhere Differenzierung bekannter Allele und die Beschreibung neuer Allele möglich. Im Bereich der Nukleotidsequenz sind 83 HLA-A-, 186 HLA-B-, und 42 HLA-Cw-Allele definiert worden, außerdem die Sequenz von 2 HLA-DRA-, 184 HLA-DRB1-, 11 HLA-DRB3-, 9 HLA-DRB4- und 12 HLA-DRB5-Allelen, 18 HLA-DQA1- und 31 HLA-DOB1-Allelen sowie von 10 HLA-DPA1- und 77 HLA-DPB1-Allelen (17). Die klassischen serologisch definierten HLA-Antigene werden durch die Bezeichnung ihres Genortes und die Nummer ihrer Spezifität benannt (z.B. HLA-A9), ebenso ihre Splits (z.B. HLA-A24). Die Bezeichnung eines Allels setzt sich aus dem Namen des Genortes und einer Allelnummer, beides durch ein Sternchen (*) getrennt, zusammen. Hierbei geben die ersten beiden Ziffern der Allelnummer die Hauptgruppe, die nachfolgenden beiden Ziffern die Nebengruppe an (z.B. DRB3*0101). Eine fünfte Ziffer wird angefügt, wenn sich dieses Allel von den anderen seiner Gruppe nur durch eine stumme Mutation unterscheidet, durch die keine Änderung der Aminosäuresequenz herbeigeführt wird (z.B. DRB3*01011).

In der vorliegenden Arbeit wird außerdem auf die Kombinationen der HLA-Merkmale und auf geschätzte Haplotypen eingegangen. Bei den Kombinationen sind die Gene, welche die entsprechenden Spezifitäten verschlüsseln, auf verschiedenen Chromosomen des Chromosomenpaares 6 lokalisiert. Zwischen die Bezeichnungen der HLA-Merkmale wird dann ein Komma eingefügt (z.B. HLA-A*03,A*25). Zur Darstellung von ("geschätzten") Haplotypen werden die Bezeichnungen der HLA-Merkmale durch Doppelpunkte (:) verknüpft (z.B. Cw*07:DRB1*15:DQB1*06). Auch die Anwendung von Komma und Punkt in einem Haplotyp ist möglich. Beispielsweise drückt der Terminus HLA-DRB1*15:DRB5*, DQB1*07 aus, daß DRB1*15 und DRB5*(72) auf dem einen Chromosom lokalisiert sind, während sich DQB1*07 auf dem anderen befindet.

2.3. HLA und tumor-immunologische Aspekte

Neoplasien sind eine der drei häufigsten Todesursachen in den industrialisierten Ländern. Tumoren werden im Allgemeinen durch das progressive Wachstum der Nachkommen (Klone) einer einzigen pathogen transformierten (neoplastischen) Zelle verursacht. Durch molekularbiologische Untersuchungen konnte die Existenz sogenannter Protoonkogene experimentell belegt werden (151). Diese stellen kritische Wirkungsorte in der zellulären DNA dar. Zelluläre Protoonkogene dürften eine zentrale Rolle bei der Embryonalentwicklung sowie bei Regenerations- und Wundheilungsprozessen einnehmen und daher lebensnotwendig sein. Zur Erfüllung ihrer Funktion scheint es entscheidend zu sein, daß sie intakt sind und zur rechten Zeit am rechten Ort ein- bzw. wieder abgeschaltet werden.

Darüber hinaus können sie durch Viren und Karzinogene, aber auch durch Amplifikation oder

Rearrangierung aktiviert werden. Die Entstehung eines malignen Phänotypes erfolgt wahrscheinlich in Teilschritten, oft unter Beteiligung und Wechselwirkung verschiedener Onkogene bzw. Onkogenproteine. Die im Zellkern lokalisierten (nukleären) Onkogene (wie z.B. myc, myb, p53, E1A) können dabei in den Zellzyklus, d.h. die Zellproliferation und Differenzierung, eingreifen. Zytosolische Onkogene (wie z.B. H-ras, N-ras, src, abl) können zur morphologischen Zelltransformation führen. Wiederum andere Onkogene produzieren Produkte, die ähnlich wie Wachstumsfaktoren wirken und das zelluläre Verhalten von außen über die jeweilige Signalkette beeinflussen (143). Eine weitere Voraussetzung für die Karzinogenese ist die Abwesenheit bzw. das Nichtfunktionieren von sogenannten Tumorsuppressorgenen (z.B. Rb-1 und p53), die ebenso regulierende Funktionen bei z.B. Zellproliferation, Differenzierung, Signaltransduktion, Angio- oder Embryogenese besitzen und bereits in erblich bedingten Tumoren, wie z.B. dem Retinoblastom oder dem Wilms-Tumor, nachgewiesen und lokalisiert werden konnten. Ständig mehren sich die Hinweise, daß auch die häufigeren, nicht erblich bedingten Tumorarten, wie Karzinome von Lunge, Brust oder Dickdarm, offensichtlich durch eine schrittweise Akkumulation von Mutationen entstehen, die sowohl die Onkogene wie auch die Tumorsuppressorgene beeinflussen (133, 134, 143).

Die Fähigkeit des Immunsystems, Tumorzellen aufzuspüren und zu zerstören, wird als Immunüberwachung (engl.: *immune surveillance*) bezeichnet. Viele Wissenschaftler sind überzeugt, daß durch Tumorzellen Antigene exprimiert werden, die durch das Immunsystem erkannt werden könnten. Eine Erkrankung entsteht demnach in dem Fall, wenn eine Immunreaktion gegen diese Antigene ausbleibt oder dadurch der Tumor nicht mehr beseitigt werden kann. Allerdings ist es schwierig zu zeigen, daß Tumoren tatsächlich immer einer Immunüberwachung unterliegen. Bei mutanten Mäusen, die keine Lymphozyten besitzen, unterscheidet sich die Tumorfrequenz kaum von der normaler Kontrolltiere (105). Andererseits deutet das gehäufte Auftreten von Tumoren bei AIDS-Patienten oder immunsupprimierten Menschen darauf hin, daß das Immunsystem bei der Kontrolle des Tumorwachstums doch eine wichtige Rolle spielt. Progressiv wachsende Tumoren sind anscheinend in der Lage, sich einer Zerstörung durch das Immunsystem aktiv zu entziehen. Auf dem Gebiet der Tumorummunologie ist versucht worden, solche Mechanismen aufzudecken und therapeutische Ansätze zu entwickeln (81). Tumore können sich auf verschiedene Art und Weise der Immunüberwachung entziehen. Zum einen können Tumore nur eine geringe immunogene Wirkung besitzen. Einige weisen dabei keine mutierten Peptide auf, die durch MHC-Molekülen präsentiert werden, andere haben ein oder mehrere MHC-Moleküle verloren oder präsentieren keine kostimulatorischen Moleküle. Bekannt sind letztere Phänomene z.B. bei Dickdarmkrebs, wo der Verlust von HLA-Klasse I-Molekülen beschrieben wurde. Das ist auch bei anderen soliden Tumoren zu verzeichnen (26, 37, 60). Ein weiterer Mechanismus besteht darin, daß anfangs exprimierte Antigene, die vom Immunsystem erkannt werden, durch antikörperinduzierte Aufnahme in die Zelle oder auf Grund antigener Variation verlorengehen. Des Weiteren kann die Immunantwort durch immunsuppressiv wirkende Tumorzellen, welche TGF- β oder IL-10 sezernieren und dadurch die Reaktion inflammatorischer CD4+ T-Lymphozyten hemmen, direkt unterdrückt werden (81) (s. Abbildung 4). Maligne Gliome scheinen die Fähigkeit zu besitzen, sich zum einen durch eine Glucosaminoglycan-Schutzschicht der Immunabwehr zu entziehen, zum anderen können die Tumorzellen selbst die Aktivität von zytotoxischen T-Zellen durch Sekretion von Transforming Growth Factor β 2 (TGF- β) hemmen. Des Weiteren scheint auch die Expression mancher

Onkogene sogar eine Toleranz gegenüber der Immunabwehr zu vermitteln. So soll zum Beispiel die Expression von erb-B2 die zelluläre Empfindlichkeit gegenüber dem TNF α senken (170). Das erb-B-Onkogen kodiert ein dem EGF-Rezeptor entsprechendes Transmembranprotein, dem jedoch die für die Hormonbindung relevanten Abschnitte fehlen (74 statt 83 Aminosäuren). Deshalb ist die von erb-B kodierte Tyrosinkinase, als die der Rezeptor fungiert, der Regulation durch EGF entzogen.

Weitere mögliche Mechanismen, durch die sich maligne Gliome einer suffizienten Immunabwehr entziehen können, sind Gegenstand verschiedener Studien gewesen. So wurde eine verminderte monozytische Expression von HLA-DR-Molekülen und der *ex vivo* Zytokinsekretionskapazität (TNF α , IL-1 β , IL-10) als Zeichen einer monozytischen Deaktivierung bei Glioblastompatienten beschrieben (172). Die Resultate einer chinesischen Studie weisen darauf hin, daß die HLA-DR-Expression durch Hirntumorzellen selektiv CD8+ Lymphozyten hemmt, welche in situ an einer Immunreaktion gegen Hirntumoren beteiligt sind (177). Da der HLA-Komplex eng mit der Regulation der Immunantwort verbunden ist, ist seine Beteiligung am Krankheitsgeschehen nicht verwunderlich. Dies drückt sich auch darin aus, daß die Bedeutung des HLA-Systems bezüglich der Krankheitsanfälligkeit und der Tumorentwicklung in einer wachsenden Zahl neoplastischer Vorgänge zunehmend deutlicher wird. Die während der Entwicklung verschiedener Tumore auftretende sogenannte "*down-regulation*" (regulativer Verlust) der MHC-Klasse I-Expression konnte in verschiedenen menschlichen Tumoren, wie z.B. dem malignen Melanom (55), Karzinomen der Cervix (88) und Lunge (90) sowie dem Burkitt-Lymphom (73) beobachtet werden. Darüber hinaus wurde ebenso die Induktion von HLA-Klasse II-Expression bei einigen Malignitäten, wie dem Brustkrebs, berichtet (102). MHC-Klasse I (HLA-A, B, C)-Moleküle, die von allen kernhaltigen Zellen exprimiert werden, präsentieren den CD8+ zytotoxischen T-Lymphozyten endogenes Antigen, während durch die MHC-Klasse II-Moleküle (HLA-DR, DQ, DP) auf den antigenpräsentierenden Zellen den CD4+ T-Helferzellen exogenes Antigen präsentiert wird. Bei HLA-assoziierten Krankheiten spielen bestimmte HLA-Merkmale für die Krankheitsentwicklung eine Rolle. Jedoch entwickelt nicht jeder Träger krankheitsassoziierter HLA-Merkmale auch zwangsläufig eine solche. Dies legt nahe, daß andere Faktoren notwendig sind, die in Kombination oder auch unabhängig vom HLA-Typ zum Ausbruch der Erkrankung führen. Hierbei könnte es sich um infektiöse Agentien, Kanzerogene oder auch individuelle Unterschiede im Immunstatus der verschiedenen Individuen handeln.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, daß sich ein primär identifizierter krankheitsassoziierter HLA-Locus im Kopplungsungleichgewicht mit einem anderen HLA-Locus oder einem Gen einer anderen MHC-Region befinden kann und gerade hierdurch ein nachteiliger Effekt für eine Immunantwort entstehen kann. So sollten individuell auch erweiterte Haplotypen berücksichtigt werden, um ein primär mit einer Krankheit assoziiertes HLA-Merkmal sicherer identifizieren zu können (12). Eine direkte Assoziation einer Krankheit mit einem bestimmten HLA-Merkmal suggeriert, daß sich die Funktion des HLA-Moleküls, welches durch ein krankheitsassoziertes Allel kodiert wird, signifikant von Molekülen, die durch alternative Allele kodiert werden, in ihrer Fähigkeit, den T-Lymphozyten Antigen zu präsentieren, unterscheidet. Die hier aufgeführten Zusammenhänge zeigten die Bedeutung, Funktionen des HLA-Systems bei der Krankheitsentstehung und mögliche Assoziationen von HLA-Markern mit einer entsprechenden Krankheit aufzudecken. Dabei muß betont werden, daß die wirkliche Bedeutung und die möglichen Mechanismen

einer Assoziation einer Krankheit mit einem bestimmten HLA-Merkmal noch nicht ausreichend aufgeklärt worden sind.

2.4. HLA und Krankheitsassoziationen

Erste Studien über die Assoziation von malignen Krankheiten mit dem HLA-System wurden mit dem Ziel durchgeführt, mögliche genetische Faktoren im Tumorgeschehen zu erfassen. Amiel et al. fanden in diesem Zusammenhang bereits 1967 bei Patienten mit Morbus Hodgkin heraus, daß das Merkmal 4c (den heutigen HLA-Antigenen B5, 35, 18, 15 entsprechend) im Vergleich zur gesunden Bevölkerung in seiner Frequenz erhöht war (5). Die Autoren leiteten damit ein Flut von Krankheitsstudien ein, deren Ergebnisse auf dem I. Internationalen Symposium über HLA und Krankheiten 1976 in Paris zusammengefaßt und 1977 von Dausset und Svejgaard in der Monographie *“HLA and Disease”* publiziert und ausgewertet wurden (46). Wichtigste HLA-Assoziationen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt (zitiert nach Waßmuth 1995) (169):

Tabelle 1: Ausgewählte Beispiele von HLA-Assoziationen mit Erkrankungen (169)

HLA-assoziierte Erkrankungen	HLA-Merkmal	HLA-Antigen-Frequenz (%)		relatives Risiko
		bei Erkrankten	bei Gesunden	
Rheumatologie				
Morbus Bechterew	B27	90 %	9 %	91
Morbus Reiter	B27	79 %	9 %	38
Akute vord. Uveitis	B27	52 %	9 %	11
rheumatoide Arthritis	B27	42 %	9 %	5
Dermatologie				
Psoriasis vulgaris	Cw6	74 %	26 %	35
Morbus Behcet	B51	41 %	10 %	8
Neurologie				
Myasthenia gravis	DR3	50 %	28 %	4
Endokrinologie				
subaktive Thyreoiditis	B35	70 %	15 %	18
Gastroenterologie				
Idiop. Hämochromatose	A3	76 %	28 %	8

relatives Risiko = Anzahl der Patienten mit dem assoziierten HLA-Merkmal x Anzahl HLA-negativer Kontrollen / Anzahl Patienten ohne x Anzahl Kontrollen mit dem assoziierten HLA-Merkmal

Die Stärke der Assoziation wird als relatives Risiko angegeben, durch welches ausgedrückt wird, um wieviel das Risiko eines Trägers eines bestimmten Antigens erhöht ist, die entsprechende Krankheit im Vergleich zu einer Person zu bekommen, die das Antigen nicht besitzt.

Während sich bei verschiedenen Tumorpatienten in der Folgezeit dann keine oder nur schwache Beziehungen zum HLA-System nachweisen ließen, überraschten die starken HLA-Assoziationen bei Erkrankungen des rheumatischen und autoimmunen Formenkreises (46, 163). Das bekannteste und

eindeutigste Beispiel ist der Morbus Bechterew, der eine extrem starke Assoziation zum HLA-B27-Merkmal zeigt. Bei allergischer Rhinitis konnte eine Assoziation mit HLA-B40 und bei allergischem Asthma bronchiale mit HLA-B12 gefunden werden (176). Bei Patienten mit Atopischer Dermatitis (AD) konnte eine erhöhte Frequenz von HLA-B53 und HLA-B35 sowie eine verringerte von HLA-DR7 gefunden werden (155). Die Assoziation mit bestimmten HLA-Merkmalen ist für die verschiedenen Formen der Psoriasis unterschiedlich, was für eine Heterogenität der Psoriasis-Phänotypen spricht. Dabei steht das Merkmal HLA-Cw6 in wesentlich stärkerer Beziehung zur Psoriasis als die HLA-B-Merkmale. Diese sind offenbar erhöht, da sie sich in einem starken Kopplungsungleichgewicht (Phänomen der bevorzugten Allelverknüpfung) mit HLA-Cw6 befinden und deswegen hochfrequent mit HLA-Cw6 in einem Haplotyp (*en bloc*-Vererbung) assoziiert sind (162).

Inzwischen sind bei einer ganzen Reihe von Krankheiten meist autoimmuner Natur und unklarer Genese HLA-Assoziationen bekannt geworden. Diese können für die Diagnostik allerdings nur bei besonders starker Assoziation eingesetzt werden. Für die Ätiopathogenese dieser Erkrankungen können jedoch die Kenntnisse über die Struktur der HLA-Antigene sowie die molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse wichtige Informationen liefern (18, 19). Für das Zustandekommen der HLA-Assoziation von Krankheiten gibt es verschiedene Hypothesen, die sich gegenseitig nicht ausschließen: direkte Beteiligung der HLA-Antigene (T-Zell-Restriktion, molekulare "*mimicry*", Ligand/Rezeptor-Interferenz, Klonale Deletion) und indirekte Beteiligung.

HLA-Antigene als Marker von Suszeptibilitäts (Anfälligkeit) bzw. Resistenzgenen T-Zell-Restriktion:

HLA-Moleküle binden die Fremdantigen-Peptide (z.B. virale) und präsentieren sie den T-Zellen (biologische Funktion der HLA-Antigene). Dabei binden unterschiedliche HLA-Moleküle ein bestimmtes, umfangreiches, jedoch begrenztes Set an differenten Peptiden und bestimmen damit das Repertoire, das den T-Lymphozyten angeboten wird. Die daraufhin ausgelöste Immunantwort, die normalerweise zur Resistenz führt, löst jedoch eine Erkrankung mit bekannter HLA-Assoziation aus (*immune response*). In Abhängigkeit von der Beziehung Empfänger-Parasit/Virus kann die Krankheit durch Chronizität der Infektion oder durch sekundäre Autoimmunreaktion (Autoantigene durch Modifikation körpereigener Zellen) entstehen. Einige HLA-Moleküle präsentieren dabei bestimmte Peptide den T-Zellen nicht bzw. derartig, daß eine Immunantwort nicht zustande kommt bzw. unterdrückt wird (*immune suppression*) (11).

Molekulare "*mimicry*"

Infolge einer molekularen Ähnlichkeit zwischen Epitopen von Mikroorganismen und körpereigenen Antigenen werden die ersteren nicht als fremd erkannt und tolerante Peptide mit ausbleibender Immunantwort und nachfolgendem Krankheitsausbruch produziert.

Ligand/Rezeptor-Interferenz

HLA-Antigene wirken als Rezeptoren für Krankheitserreger, die dann auf diese Art, ohne eine Abwehr auszulösen, in den Organismus gelangen können.

Klonale Deletion

Die klonale Auslöschung bzw. Blockierung der T-Zellen wird vom HLA-System kontrolliert, wobei autoreaktive T-Zellen normalerweise im Thymus eliminiert werden. Infolge einer inkompletten klonalen Deletion kann es zur Autoimmunerkrankung kommen.

Indirekte Beteiligung der HLA-Allele

Unbekannte Suszeptibilitätsgene sind eng mit den HLA-Genen gekoppelt, wobei durch die HLA-Assoziation indirekt die Kopplung angezeigt wird. Zwar sind im HLA-Komplex zahlreiche Gene gefunden worden, die mit bestimmten Abwehrfunktionen verbunden sind (C4, C2, Bf, TNF A und B, Transporter- und Proteasen-Gene, Hsp 70), deren Rolle in der Pathogenese in diesem Zusammenhang jedoch noch nicht eindeutig geklärt ist. Eine Assoziation dieser HLA-Klasse III-Gene zu bestimmten Krankheiten konnte bisher selten nachgewiesen werden (18).

Nach dem heutigen Wissen über die Struktur und Funktion der HLA-Allele ist für einen Großteil der HLA-assoziierten Erkrankungen die Hypothese der T-Zell-Restriktion zu favorisieren, wobei in der Regel von einem multifaktoriellen Krankheitsgeschehen ausgegangen werden muß. Weitere Daten über das HLA-System können von Nutzen sein, die Mechanismen der Assoziationen zu Krankheiten zu erfassen, deren Ätiopathogenese zu verstehen und Verbindung für eine erfolgreiche Prophylaxe und Therapie HLA-assoziiierter Krankheiten zu finden. Damit hat sich die Thematik HLA und Krankheiten zu einem für Genetiker, Immunologen und Kliniker gleichermaßen interessanten Forschungsgebiet, mit großer Bedeutung für die klinische Praxis, entwickelt.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten und Kontrollgruppen

60 Meningeompatienten der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurden nach Aufklärung und Einverständniserklärung auf ihre HLA-Merkmale untersucht. Alle Patienten waren Deutsche kaukasischer Rasse aus dem Freistaat Thüringen. Für die HLA-Typisierung wurde den Patienten vor bzw. nach der Operation peripher-venöses Blut entnommen. Die histologische Diagnose und der Grad der Differenzierung des Tumors wurden im Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena mittels Evaluation in Parafin gebetteter Tumorproben (mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Schnittpräparate), welche während der Operation entnommen wurden, unter dem Forschungslichtmikroskop (Firma Olympus, 400 fache Vergrößerung) erhoben. Als Kontrollprobanden dienten 157 gesunde HLA-typisierte Testblutspender des Interdisziplinären HLA-Labors der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle. Diese können bei einem Abstand zwischen Halle und Jena von ca. 100 km und aufgrund gleicher Geschichte als lokale Kontrollgruppe betrachtet werden. Patienten wie auch Kontrollprobanden wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine chronische Krankheiten, wie Diabetes mellitus, Polyarthrit, Spondylitis ankylosans und multiple Sklerose auf. Abgesehen von einer bei Meningeompatienten mitunter infolge von hochdosierten Steroidegaben

therapeutisch hervorgerufenen diabetischen Stoffwechsellage konnte weder bei den Patienten noch bei der Kontrollgruppe eine der oben aufgeführten Krankheiten diagnostiziert werden. Ebenso lagen bei den Kontrollprobanden keine Symptome für ein craniales Tumorgeschehen vor. Es entwickelten sich keine solchen Symptome innerhalb der letzten 5 Jahre. Aufgrund einer niedrigen Inzidenz der Meningeome von 3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, kann das Auftreten einer solchen Erkrankung bei den Kontrollprobanden auch rein statistisch nicht erwartet werden.

3.2. Serologische Untersuchung der HLA-Klasse I- und Klasse II-Antigene

3.2.1. Prinzip des Mikrolymphozytotoxizitätstestes

Vitale Lymphozyten als Indikatorzellen der HLA-Merkmale werden mit Testseren und Komplement inkubiert. Diese Testseren enthalten zytotoxische Antikörper, die darauf selektiert wurden, daß sie bestimmte HLA-Merkmale erkennen und an diese binden können. Infolge der Bildung eines Antikörper-Antigen-Komplexes an der Zelloberfläche kommt es zur Komplementaktivierung, was zur Perforation der Zellmembran und damit zur Lyse der Zelle führt (zytotoxische Reaktion). Ein anschließend zugegebener Farbstoff kann in die perforierte Zelle eindringen und die DNA (Zellkern) färben (positive Reaktion). Tragen die Lymphozyten das HLA-Merkmal nicht, gegen das der spezifische Antikörper gerichtet ist, findet keine Antikörper-Antigen-Reaktion statt, der Farbstoff kann nicht in die Zelle eindringen (negative Reaktion) (158).

3.2.2. Prinzip der Typisierung der HLA-Merkmale

Die serologische Bestimmung der HLA-Klasse I-Antigene erfolgte mit dem Mikrolymphozytotoxizitätstest (MLCT) nach Terasaki und McClelland (158), standardisiert nach dem *National Institute of Health* (NIH, Bethesda). Dabei werden Lymphozyten des peripheren Blutes eines zu untersuchenden Probanden mit Test-Antiseren verschiedener Anti-HLA-Spezifität inkubiert. Bei spezifischer Bindung eines Antikörpers kommt es zur Komplementaktivierung, wodurch die Lymphozyten zerstört werden. Intakte und zerstörte Lymphozyten können dann durch Fluoreszenzfärbung sichtbar gemacht werden. Mit den serologischen HLA-Typisierung waren 23 HLA-A-, 51 HLA-B-, 8 HLA-Cw-Merkmale zu unterscheiden.

3.2.3. Isolierung der Lymphozyten aus peripherem Blut

Für die Gewinnung der peripheren Blutlymphozyten (PBL) wurde aus der *Vena cubiti* eines jeden Probanden 20 ml Venenblut entnommen und mit gerinnungshemmendem Natriumzitrat versetzt (Monovetten, Saarstedt, 9 NC/10 ml). Die Lymphozytenpräparation erfolgte über eine Dichtegradientenzentrifugation nach dem Prinzip von Böyum (22). Dazu wurden je nach Bedarf drei Teile Blut mit sieben Teilen isotonischer Pufferlösung (PBS, Fa. bica, Frankfurt/O.) verdünnt und danach 5 ml der Blut-Puffer-Suspension auf eine Gradientenflüssigkeit (Lymphoprep, Dichte = $1,076 \text{ g/cm}^3$, pH = 7,4; Fa. bica, Frankfurt/O.) überschichtet, die in einem 15 ml-Glaszentrifugenröhrchen zu jeweils 4 ml

vorgelegt wurde. Die anschließende Zentrifugation erfolgte für 20 min bei 3200 U/min [ohne Bremse] (Rotanta-Zentrifuge AP, Typ 4302, Hettich, Tuttlingen). Aufgrund ihrer spezifischen Dichte befinden sich die PBL als Hauptbestandteil der mononukleären Zellschicht (trüber Diskus "Ring") in der Interphase zwischen dem Überstand und der Gradientenflüssigkeit, während die Mehrzahl der Granulozyten unterschiedlich tief in die Gradientenflüssigkeit eingedrungen ist, die Erythrozyten aufgrund ihrer höheren Dichte die Gradientenflüssigkeit leichter durchdringen können und auf dem Röhrchenboden als rote Schicht sedimentieren. Mit einer Plaste-Pasteurpipette wurden die Lymphozyten abgesaugt, in ein weiteres Röhrchen überführt und mit 10 ml PBS aufgefüllt. Zur Rückgewinnung der Lymphozyten aus der Suspension erfolgte eine erneute niedrigtourige Zentrifugation bei 900 U/min für 10 min, wobei die meisten Thrombozyten im Überstand verbleiben ("Waschung"). Letzterer wurde nach dem Waschvorgang dekantiert und das Zellpellet (weißlicher Belag am Röhrchenboden) in ca. 100 µl PBS resuspendiert. Zur Prüfung der Zellsuspension auf Vitalität und Zellzahl wurde 1 µl der Zellsuspension in eine leere Kavität einer Mikrottestplatte (Fa. Greiner) getropft. Nach Zusatz von 2 µl Ethidiumbromid/Acridinorange-Färbelösung (Anlage) und 2 µl Hämopath zur Kontrastierung (s. u.) sowie fünfminütiger Sedimentation erfolgte die Begutachtung der Zellen mit einem invertierten Fluoreszenzmikroskop (s. u.). Zur Überprüfung der Vitalität wurde die Anzahl der vitalen Zellen (grün) mit der der defekten Zellen (rot) verglichen. Bei einer Vitalität von mindestens 90 % wurden die Zellen auf ca. 2500 Korpuskel/µl eingestellt (Schätzen der Zellzahl). Die auf diese Weise vorbereiteten Lymphozyten wurden im folgenden für die Typisierung der HLA-Klasse I-Merkmale (HLA-A, -B, -Cw) eingesetzt.

3.2.4. Typisierung der HLA-Klasse I-Merkmale

Die Typisierung der Klasse I-Merkmale erfolgte mit Hilfe von Typisierungskammern nach Terasaki und McClelland (158) verschiedener Firmen. Pro Kavität lagen 1 µl des Testserums vor. Die Seren waren zur Vermeidung einer Verdunstung mit jeweils 5 µl Paraffinöl überschichtet, die tiefgefroren (-25 °C) wurden und vor Beginn des Testes durch 30 min stehen bei Raumtemperatur auftauten. Zum Einsatz kamen kommerzielle Typisierungssets (Italia-ABC 144, Fa. Biotest AG, Dreieich, BAG-ABC 144, BAG, Lich und One Lambda/BmT-C, One Lambda, Krefeld). Diese Kammern enthielten ein Set von je 142 standardisierten HLA-Klasse I-Antiseren, wobei jede Anti-HLA-Spezifität durch mindestens zwei Antiseren vertreten war. Weiterhin diente ein multispezifisches Antilymphozytenserum als positive Kontrolle sowie ein antikörperfreies, nicht zytotoxisches AB-Serum als negatives Kontrollserum für den MLCT. Mit Hilfe eines Dispensers (PB 600 Dispenser, Fa. Hamilton, Bonaduz AG, Schweiz) wurden jeweils 1 µl der nach 3.2.2. vorbereiteten Lymphozytensuspension in das jeweilige unter dem Öl befindliche Antiserum jeder Kavität der Mikrolymphozytotoxtestplatten ("Terasaki-Kammer") übertragen. Diese waren dann für 30 min bei Raumtemperatur (23 °C) zu inkubieren (Inkubator WTC, Fa. Binder, Tuttlingen). Mit einem Mehrfachdispenser (Terasaki Dispenser, Fa. Hamilton) wurden daraufhin pro Kavität 5 µl Kaninchenkomplement (wird mit dem Typisierungssset geliefert) zugesetzt und für weitere 60 min im gleichen Inkubator bei Raumtemperatur inkubiert. Damit war der MLCT abgelaufen und es erfolgte die Färbung der Testkammern. Zur Färbung der Zellen wurde ein Färbelösungsgemisch bestehend aus Ethidiumbromid/Acridinorange in PBS (s. Anlage) verwendet. Ethidiumbromid als Letalfarbstoff

diffundiert in die zerstörten Zellen und färbt die DNA. Durch UV-Licht-Anregung ($\lambda = 510 \text{ nm}$) werden Elektronen des an der DNA interkalierten Ethidiumbromids angeregt und auf ein höheres Energieniveau gebracht; bei Rücksprung auf das ursprüngliche Niveau wird rotes Licht emittiert, so daß tote Zellen im invertierten Fluoreszenzmikroskop rot erscheinen. Acridinorange als Vitalfarbstoff wird von den vitalen Zellen durch Pinozytose aufgenommen und dabei intrazellulär im Zytoplasma angereichert. Unter UV-Licht-Anregung wird durch diesen Farbstoff grünes Licht, d.h. lebende Zellen erscheinen im invertierten Fluoreszenzmikroskop als grün-gelb fluoreszierend. Pro Kavität wurden 2 μl Ethidiumbromid/Acridinorange-Färbelösung zugegeben. Zur Kontrastierung des Hintergrundes war des Weiteren die Zugabe von jeweils 2 μl Hämoglobin (Hämopath, Pharma Dessau) notwendig. Die Zugabe dieser Stoffe erfolgte mittels eines Mehrfachdispensers (Fa. Hamilton).

Die Auswertung der einzelnen Reaktionsstärken wurde mit Hilfe des halbautomatischen invertierten Fluoreszenzmikroskopes durchgeführt (IMT-2, Fa. Olympus, Hamburg; Okular CWHK 10 x/18 L, Objektiv A 10 PL [10 x], Betrachtung unter Auflicht mit Fluoreszenzanregung bei einer Wellenlänge von $\lambda = 509 \text{ nm}$ unter Benutzung eines entsprechenden Anregungs-, Sperr- und Wärmefiltersystems). Die Reaktionsstärke wurde für jede Kavität aus dem Verhältnis der zerstörten Zellen (positive Reaktion) zu den vitalen Zellen (negative Reaktion) ermittelt. Dazu benutzt man verschiedene Reaktionsstufen (*Score*-Werte), die sich prozentual folgendermaßen darstellen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Bewertung der Reaktionsstufen im MLCT

Anteil lysierter Lymphozyten (%)	<i>Score</i> (Reaktionsstärken)	Bedeutung der Reaktion
0 bis 10	1	negativ
11 bis 30	2	fraglich negativ
31 bis 40	4	fraglich positiv
41 bis 80	6	positiv
81 bis 100	8	stark positiv
nicht ablesbar	0	

Die *Score*-Werte 4, 6 und 8 wurden als positiv bewertet. Das positive Kontrollserum diente zum Vergleich der Testergebnisse, entspricht also 100 % an lysierten Lymphozyten (16), während das negative Kontrollserum nur den "background" an defekten Zellen von 0-10 % anzeigen durfte. Die Testergebnisse wurden auf vorgefertigten Arbeitsformularen ("worksheets", s. Anlage) ausgewertet und protokolliert. Dabei gilt bei positiver Reaktion ein HLA-Merkmal dann als nachgewiesen, wenn gleichzeitig bis auf das zweite HLA-Merkmal alle anderen ausgeschlossen werden konnten (negative Reaktion).

3.3. Molekularbiologische Untersuchung der HLA-Merkmale

3.3.1. Prinzip der molekularbiologischen HLA-Typisierung

Durch die molekularbiologischen Methoden wurde eine spezifische und reproduzierbare Typisierung von HLA-Merkmalen auf genetischer Ebene möglich. Auf diese Weise können die Ergebnisse der serologischen Typisierungstechnik abgesichert und aufgrund der höheren Auflösung dieses Verfahrens, insbesondere für die HLA-Cw- und die HLA-DR/DQ-Merkmale verfeinert werden. Die molekulargenetische Analyse der HLA-Merkmale wird auf Basis der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt. Mullis und Faloona (108) sowie Saiki et al. (135) führten diesbezüglich erste Experimente mit der PCR durch, um *in vitro* DNA-Moleküle in einer Kettenreaktion zu amplifizieren. Die PCR-Methodik lehnt sich eng an das natürliche Prinzip der DNA-Replikation. Durch diese Technik wird es möglich, die gewünschten DNA-Sequenzen sehr effektiv zu vervielfältigen (Amplifikation).

Im wesentlichen sind dabei drei sich zyklisch wiederholende Prozesse zu nennen, die zur Amplifikation der DNA führen: 1. die Denaturierung der DNA, 2. die Primeranlagerung (Annealing) und 3. die Polymerisation (Extension). Die Denaturierung der DNA erfolgt durch Temperaturerhöhung auf 95 °C ("schmelzen"), wobei sich der DNA-Doppelstrang in seine zwei Einzelstränge auftrennt. Durch schnelles Abkühlen auf z.B. 55 °C wird ein Anlagern der spezifischen Primer (synthetisierte einsträngige Oligonukleotide, die als Starternukleotide für die DNA-Polymerasen dienen) an die komplementären Sequenzen der Matrizen-DNA ermöglicht. Diesen Anlagerungsschritt des Primers bezeichnet man als Annealing (Anlagerung). Dazu ist je nach Länge und Aufbau der Primer (Art der Nukleotidbasen) eine spezifische Temperatur (z.B. 55 °C) erforderlich. Die DNA-Polymerase synthetisiert dann in Gegenwart von freien Desoxyribonukleosidtriphosphaten (dNTP) einen komplementären DNA-Strang. Für diese Reaktion wird eine Temperatur von 72 °C benötigt (Extension). Eine n-fache Wiederholung dieses zyklischen Prozesses von Denaturierung, Annealing und Extension entspricht einer 2ⁿ-fachen Amplifikation der Matrizen-DNA. Nach mindestens 25 Zyklen wird im allgemeinen eine millionenfache Kopie erreicht. Da Proteine bei hohen Temperaturen denaturiert werden, wird eine thermostabile DNA-Polymerase eingesetzt, die aus dem in heißen Quellen lebenden Bakterium *Thermus aquaticus* gewonnen wird (Taq-Polymerase). Durch die Thermostabilität dieser Polymerase wird vermieden, daß nach jedem Zyklus erneut Polymerase zugegeben werden muß. Die PCR ist von Vorteil, da durch sie eine Automatisierung der HLA-Typisierung möglich ist.

Zur Untersuchung der HLA-Merkmale wurde für die präsentierte Arbeit das Verfahren der PCR-SSP (SSP: sequenzspezifische Primer) benutzt, d.h. die HLA-Allele bzw. -Allelgruppen werden über die Bildung von sequenzspezifischen PCR-Produkten differenziert, wobei eine Amplifikationsreaktion nur bei Komplementarität zwischen dem 3'-Ende des Primers und der Zielsequenz abläuft (114). Das bedeutet, daß der Differenzierungsschritt bereits auf der Ebene der Amplifikation geschieht. Es werden spezifische HLA-Primer eingesetzt, die entsprechend ihrer Sequenz nur in Anwesenheit eines bestimmten Allels ein PCR-Produkt bilden können. Nach Beendigung der PCR, wurden die Amplifikate elektrophoretisch im Agarosegel nachgewiesen (s. Abbildung 6).

3.3.2. Die DNA-Isolierung

Sowohl EDTA- bzw. Zitratblut, leukozytenhaltige Gradientenflüssigkeit als auch isolierte und resuspendierte Zellen aus Gewebe (Milz, Lymphknoten, Tonsillen) sind zur Gewinnung von DNA geeignet. Es gibt verschiedene Methoden zur DNA-Extraktion, wie z.B. die Chloroform-Triethylammoniumbromid (CTAB)-Methode oder die Phenol-Chloroformreinigung.

In der vorliegenden Arbeit wurde die DNA aus 10 ml Zitratblut nach der Miller'schen Aussalzmethode präpariert. Die zur DNA-Typisierung dienenden kernhaltigen Zellen aus dem Zitratblut wurden durch fünfminütige Zentrifugation bei 4000 U/min abgetrennt. Der entstehende Plasmaüberstand wurde verworfen. Der anschließenden Lyse der noch vorhandenen Erythrozyten mittels 45 ml 1 x RCLB (Red Cell Lysis Buffer; s. Anlage) folgte eine Zentrifugation von 10 min bei 4000 U/min (HETTICH-Zentrifuge Rotanta-AT). Dem sedimentierten kernhaltigen Zellpellet wurden nochmals RCLB zugesetzt, resuspendiert und erneut zentrifugiert. Das muß bis zur Entfernung der Resterythrozyten noch ein- bis zweimal wiederholt werden, bis das Zellpellet keine sichtbaren Verunreinigungen an Erythrozyten (Rotfärbung) mehr aufweist. Die gewaschenen kernhaltigen Zellen wurden in ein Eppendorf-Röhrchen (Fa. Eppendorf, Hamburg) überführt, in 1ml 1 x RCLB resuspendiert und in einer Eppendorfszentrifuge miniSpin für 1 min bei 14000 U/min zentrifugiert. Nach dem Absaugen des Überstandes wurden 200 µl 0,5xRCLB und 50 µl Proteinase K-Lösung (Fa. Boehringer, Mannheim) zum Verdau der kernhaltigen Zellen zugegeben. Weiterhin wurden 30µl SDS-Lösung (Sodium Dodecyl Sulfat 10 %, Fa. Serva Feinbiochemica GmbH, Heidelberg) zugegeben und das Zellpellet 1 Stunde lang bei 65 °C im Eppendorf-Thermomixer inkubiert. Die störenden Proteine wurden durch 100µl gesättigter NaCl mit einer anschließenden Inkubation von 30 min bei 4 °C ausgefällt.

Nach einer weiterer Zentrifugation (1 min, 14000U/min) wurde die im Überstand befindliche DNA in ein Saarestedt-Reaktionsgefäß mit 750 µl vorgelegtem Isopropanol (Fa. Laborchemie Apolda GmbH) überführt und die Fällung der DNA durch vorsichtiges Schwenken unterstützt. Das sichtbare DNA-Pellet (weißer Faden) wurde dann anzentrifugiert (3 min, 14000 U/min) und nach Dekantieren des Überstandes in 200 µl Aqua dest. (Ampuwa, Wasser für Injektionszwecke, Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg) gelöst. Nach abschließender Inkubation für 30 min bei 37 °C wurde die DNA für einen späteren Gebrauch bei einer Temperatur von -70 °C gelagert, wodurch bei Bedarf eine spätere oder wiederholte DNA-Typisierung möglich ist. Unmittelbar vor der DNA-Typisierung wurde die Bestimmung des DNA-Gehaltes bzw. Reinheitsgrades durchgeführt. Die Ermittlung der DNA-Konzentration erfolgte dabei gleichzeitig durch eine Messung der optischen Dichte (OD) am UV/VIS-Spektrometer (Pharmacia, Uppsala). Die Extinktion der DNA-Probe wurde bei einer Wellenlänge von 260 nm bestimmt, wobei ein Wert von 1,0 einer Konzentration von 50 µg/ml doppelsträngiger DNA entspricht. Auf eventuelle Verunreinigungen durch störende Proteine wurde bei einem Maximum von 280 nm gemessen und mit der optischen Dichte der DNA bei 260 nm ins Verhältnis gesetzt. Der Reinheitsindex der DNA (OD_{260}/OD_{280}) muß größer als 1,8 sein. Zur DNA-Typisierung wurde die DNA auf eine Konzentration von 50 ng/µl eingestellt.

3.3.3. PCR-Amplifikation mit sequenzspezifischen Primern (PCR-SSP)

Nach Präparation der DNA des zu untersuchenden Probanden wurde diese der Polymerasekettenreaktion zugeführt. Für die Amplifikation mittels PCR-SSP wurden kommerzielle Primerkits verschiedener Firmen je nach Bedarf einzeln oder in Kombination zur Verifizierung des Befundes eingesetzt: für die Typisierung der Klasse I-Merkmale Primer-Kits von den Firmen Deutsche Dynal (Hamburg) und Genovision (Schwechat/Österreich), für die HLA-Klasse II-Typisierung die Primer-Kits HLA-DRB/-DQB1 der Firmen BAG (Lich) und One Lambda (Canoga Park, CA./USA) sowie die Primer-Kits HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4, -DRB5 und DQB1 der Firma Deutsche Dynal (Hamburg). Die für den Reaktionsansatz notwendigen Materialien werden im sogenannten Mastermix und Primermix zusammengeführt. Der Mastermix setzt sich aus jeweils 3 µl PCR-Lösung (mit dNTPs zu gleichen Anteilen, s. Anlage), 2 µl der Proben-DNA mit 100 ng DNA-Gehalt und 0,1 µl Taq-Polymerase (0,4 Units AmpliTaq, Fa.AGS, Heidelberg) zusammen. Der Primermix enthält hingegen jeweils das spezifische Primerpaar, durch das die Amplifikation von DNA-Abschnitten bestimmter HLA-Allele bzw. Allelgruppen induziert wird, und ein Kontroll-Primerpaar, durch das mittels Bindung an nichtallelische Sequenzen die Wirksamkeit der PCR angezeigt werden soll. Aus einem Set an Primermischungen wurden pro PCR-Reaktion jeweils 5 µl des Primermixes mit einer entsprechenden HLA-Spezifität in einer entsprechenden Kavität (Strips, Fa. Peqlab.) vorgelegt. Dazu wurden weitere 5 µl des PCR-Mastermixes getropft. Zum Tropfen wurden Eppendorf-Kolbenhubpipetten eingesetzt.

Die Amplifikationsreaktion wurde mit einem programmierbaren Thermocycler (Gene Amp 9600, Perkin Elmer, Weiterbach) wie folgt durchgeführt: 1. zweiminütige Vorinkubation bei 94 °C, 2. 10 Zyklen mit jeweils 10 sec bei 94 °C (Denaturierung) und 60 sec bei 65 °C (Annealing und Extension), 3. 20 Zyklen von jeweils 10 sec bei 94 °C (Denaturierung), 50 sec bei 65 °C (Annealing) und 30 sec bei 72 °C (Extension).

3.3.4. Nachweis der Amplifikate mittels Gelelektrophorese

DNA-Moleküle sind als negativ geladene Makromoleküle beim Anlegen einer elektrischen Spannung in einem entsprechenden Laufpuffer mit einem pH-Wert von 7,2 Anionen. Die Wanderungsgeschwindigkeit ist dabei von der Größe der DNA-Fragmente abhängig. Mit Hilfe der Agarosegelelektrophorese können die PCR-SSP-Produkte daher nach ihrer Größe aufgetrennt werden und damit ist in kurzer Zeit nachzuweisen, ob eine Amplifikation stattgefunden hat. Ein PCR-Produkt muß dabei in einem zu erwartenden Größenbereich liegen. Dadurch sind richtige Ergebnisse und unspezifische (falsch positive) PCR-Produkte unterscheidbar.

Durch weiterhin parallel mit den PCR-Produkten aufgetragene Längenstandards aus DNA-Fragmenten bekannter Größe bzw. durch Vergleich der Laufweite der verschiedenen Amplifikate wird die Ermittlung der Größe der PCR-Produkte ermöglicht. Zur Herstellung der Agarosegele müssen 3 g Agarose (Agarose N, Fa. Pharmacia, Uppsala) in 100 ml 1 x TBE-Laufpuffer (Anlage) durch Erhitzen in einem Mikrowellenapparat gelöst werden. Dann wurden zu 100 ml Gel 30 µl Ethidiumbromid (10 mg/ml, Merck, Darmstadt) zugesetzt und das Gel anschließend in die Gelträger gegossen. Der Zusatz von Ethidiumbromid

zum Agarosegel als DNA-Farbstoff ist für die anschließende Auswertung der Elektrophorese unter UV-Licht nötig. Noch vor dem Erstarren werden Kämmen in das Agarosegel getaucht, die Vertiefungen (24 “Slots pro Kamm”) für die Aufnahme der Amplifikate nach dem Festwerden der Gele bilden. Das erstarrte Agarosegel wird dann in die Elektrophoresekammer (10x20 cm, Fa. Pharmacia Biotech bzw. Biometra, Berlin) unter den Elektrophoresepuffer überführt. Die DNA-Produkte wurden mit jeweils 2 µl Blue-Ethidiumbromid-Marker (Anlage) versehen und mit einer Eppendorf-Pipette in die Auftragsstellen des Agarosegels eingefüllt. Die Elektrophorese wurde mit einer Spannung von 100 V für ca. 15 min durchgeführt. Die Auswertung erfolgte unter UV-Licht-Bestrahlung auf einem Transilluminator (Gel Print 1000i+, MWG Biotech, Ebersberg).

3.3.5. Differenzierungsgrad der HLA-Typisierung

Durch die molekularbiologische Typisierung können HLA-Merkmale in Abhängigkeit vom Auflösungsvermögen der eingesetzten Primer-Kits unterschiedlich stark differenziert werden. Dabei wird eine niedrig-auflösende (*low resolution*) von einer hoch-auflösenden (*high resolution*) Typisierung unterschieden. Durch die serologische Technik der HLA-Typisierung war es möglich, relativ preiswert sowohl die Hauptmerkmale als auch deren Splits zu bestimmen. Aufgrund von unzureichenden Antikörperspezifitäten können jedoch nicht alle Antigene (HLA-DQ, HLA-Cw) und Splits (z. B. B71) der HLA-Merkmale sicher nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die serologisch erhaltenen Typisierungsergebnisse molekularbiologisch abgesichert bzw. präzisiert. Zu diesem Zweck wurde eine niedrig-auflösende Typisierung für die HLA-Merkmale A, B, Cw, DRB1, DRB3/4/5 und DQB1 durchgeführt. Dabei wurden HLA-A*68 und -A*69 zu HLA-A28 sowie HLA-B64 und -B65 zu HLA-B*14 zusammengefasst. HLA-Cw*blank konnte zum Zeitpunkt der Arbeit leider noch nicht weiter in HLA-Cw*12-18 aufgelöst werden.. Deshalb konnten mit der niedrig auflösenden (*low resolution*)-Typisierung 19 HLA-A-, 42 HLA-B-, 9 HLA-Cw-, 18 HLA-DRB1- und 7 HLA-DQB1-Merkmale unterschieden werden (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Darstellung der untersuchten HLA-Merkmale. Die serologischen Merkmale sind jeweils in Klammern angegeben.

HLA-A	HLA-B		HLA-Cw	HLA-DR	HLA-DQ
A*01(A1)	B*51(B5)	B*50(B21)	Cw*01	DRB1*01(DR1)	DQB1*05(DQ1)
A*02(A2)	B*52(B5)	B*54(B22)	Cw*02	DRB1*0103(DR103)	DQB1*06(DQ1)
A*03(A3)	B*07(B7)	B*55(B22)	Cw*03	DRB1*15(DR2)	DQB1*02(DQ2)
A*23(A9)	B*08(B8)	B*56(B22)	Cw*04	DRB1*16(DR2)	DQB1*0301(DQ7)
A*24(A9)	B*44(B12)	B*27(B27)	Cw*05	DRB1*03(DR3)	DQB1*0302(DQ8)
A*25(A10)	B*45(B12)	B*35(B35)	Cw*06	DRB1*04(DR4)	DQB1*0303(DQ9)
A*26(A10)	B*13(B13)	B*37(B37)	Cw*07	DRB1*11(DR5)	DQB1*04 (DQ4)
A*34(A10)	B*14(B14)	B*40(B60)	Cw*08	DRB1*12(DR5)	
A*66(A10)	B*15(B62)	B*40(B61)	Cw*blank	DRB1*13(DR6)	
A*68/69(A28)	B*15(B63)	B*41(B41)		DRB1*14(DR6)	
A*11(A11)	B*15(B71)	B*42(B42)		DRB1*07(DR7)	
A*29(A19)	B*15(B72)	B*46(B46)		DRB1*08(DR8)	
A*30(A19)	B*15(B75)	B*47(B47)		DRB1*09(DR9)	
A*31(A19)	B*15(B76)	B*48(B48)		DRB1*10(DR10)	
A*32(A19)	B*15(B77)	B*53(B53)			
A*33(A19)	B*57(B17)	B*59(B59)		DRB3*(DR52)	
A*74(A19)	B*58(B17)	B*67(B67)		DRB4*(DR53)	
A*36(A36)	B*18(B18)	B*73(B73)		DRB5*(DR51)	
A*80(A80)	B*38(B16)	B*78(B78)		DRBblank*	
	B*39(B16)	(Bw4)			
	B*49(B21)	(Bw6)			

Das Merkmal HLA-DRBblank* bedeutet, dass keines der HLA-Supermerkmale DRB3*(DR52), DRB3*(DR53) und DRB4*(DR51) nachgewiesen wurde.

3.4. Statistische Methoden

Die HLA-Frequenzen (n) der Patienten mit der Kontrollgruppe wurden direkt gezählt und prozentual als Phänotypfrequenz (pf) wiedergegeben ($pf = n/100$). Aus der Dezimalzahl der Phänotypfrequenz wurde mit Hilfe der Formel $gf = 1 - \sqrt{1 - pf}$ die jeweilige Genotypfrequenz (gf) ermittelt. Beim Vorliegen von Homozygotien war es somit möglich, der beobachteten Phänotypenfrequenz einen auf dem Genotyp basierenden Erwartungswert (gf^2) gegenüberzustellen. Zur Suche auffälliger Kombinationen der HLA-Merkmalen wurden für alle untersuchten HLA-Merkmale die Häufigkeiten ihrer Kopplung mit den HLA-Merkmalen anderer Genregionen untersucht. Da Familienuntersuchungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich waren, können auf diese Weise definitive HLA-Haplotypen nicht identifiziert werden, jedoch werden die phänotypischen Kombinationen der HLA-Loci analysiert und als geschätzte bzw. rechnerisch ermittelte Haplotypen ("*estimated haplotypes*") bezeichnet. Zur Berechnung der statistischen

Signifikanz von positiven bzw. oder negativen Assoziationen der HLA-Merkmale wurde der Chi^2 -Heterogenitätstest eingesetzt. Aufbauend auf einer Vierfeldertafel wurde der jeweilige Chi^2 -Wert mit der Formel $Chi^2 = \sum(O-E)^2/E$ ($O = observed$, beobachtet; $E = expected$, erwartet) errechnet. Aufgrund dessen, daß die Chi^2 -Werte keine kontinuierliche, sondern nur eine diskrete Verteilung darstellen, d. h. nur eine Annäherung an die wahre Verteilung wiedergeben, werden die Werte mit Hilfe der *Yates*-Kontinuitätskorrektur überprüft (p_y) (52). Ein Chi^2 -Wert von $> 3,84$ entspricht einer Fehlerwahrscheinlichkeit von kleiner als 5 % ($p < 0,05$). In diesem Fall wurde die Assoziation als statistisch signifikant bewertet. Eine weitere Einschränkung galt für den Fall, wenn die erwarteten Häufigkeiten zu gering waren. Wenn ein untersuchtes HLA-Merkmal in der Patientengruppe und/oder der Referenzgruppe bei weniger als fünf Probanden auftrat, wurde die statistische Signifikanz mit dem *Fishers Exact* Test berechnet (p_F) (52). Wenn noch nie eine entsprechende Assoziation eines HLA-Merkmals mit der Erkrankung gefunden worden war, muß mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur (52) eine zufällige Assoziation durch multiple Vergleiche innerhalb eines HLA-Locus ausgeschlossen werden. Zu diesem Zweck werden die erhaltenen p-Werte mit der Anzahl der pro Locus untersuchten HLA-Merkmale multipliziert. Die Beurteilung der Stärke einer Assoziation zwischen der Erkrankung und bestimmten HLA-Merkmalen wurde ferner mit der Berechnung des relativen Krankheitsrisikos (OR) durchgeführt. Dazu wurde das Kreuzprodukt ("odds ratio") der Quotienten der für ein Merkmal positiven und negativen Patienten (a, b) und Kontrollprobanden (c, d) einer Vierfeldertafel gebildet (174). Für Fälle mit $a < 5$ oder $b < 5$ wurde eine Modifikation nach Haldane (66) verwendet: $OR = (2a+1)(2d+1) / (2b+1)(2c+1)$. Ein relatives Risiko von > 1 deutet auf eine positive Assoziation hin, während ein relatives Risiko von < 1 eine negative Assoziation anzeigt. Dabei wird gezeigt, um wie vielfach größer bzw. geringer das Risiko für einen Probanden mit dem entsprechenden Merkmal im Vergleich zum Nichtträger des Merkmals ist. Das relative Risiko von $OR = 1$ entspricht einer fehlenden Krankheitsassoziation.

4. Abbildungen

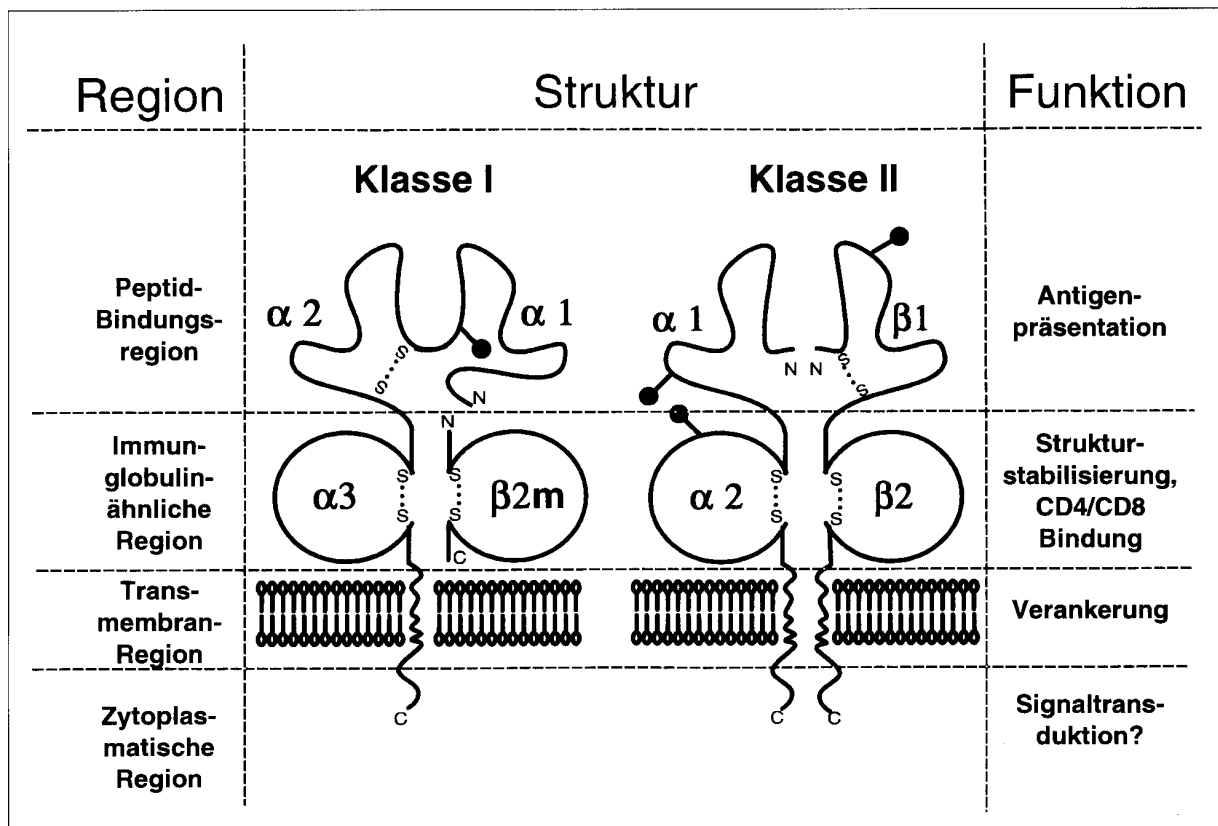


Abbildung 1: Struktur und Funktion von MHC Klasse I- und Klasse II-Genen nach Waßmuth 1995 (67)

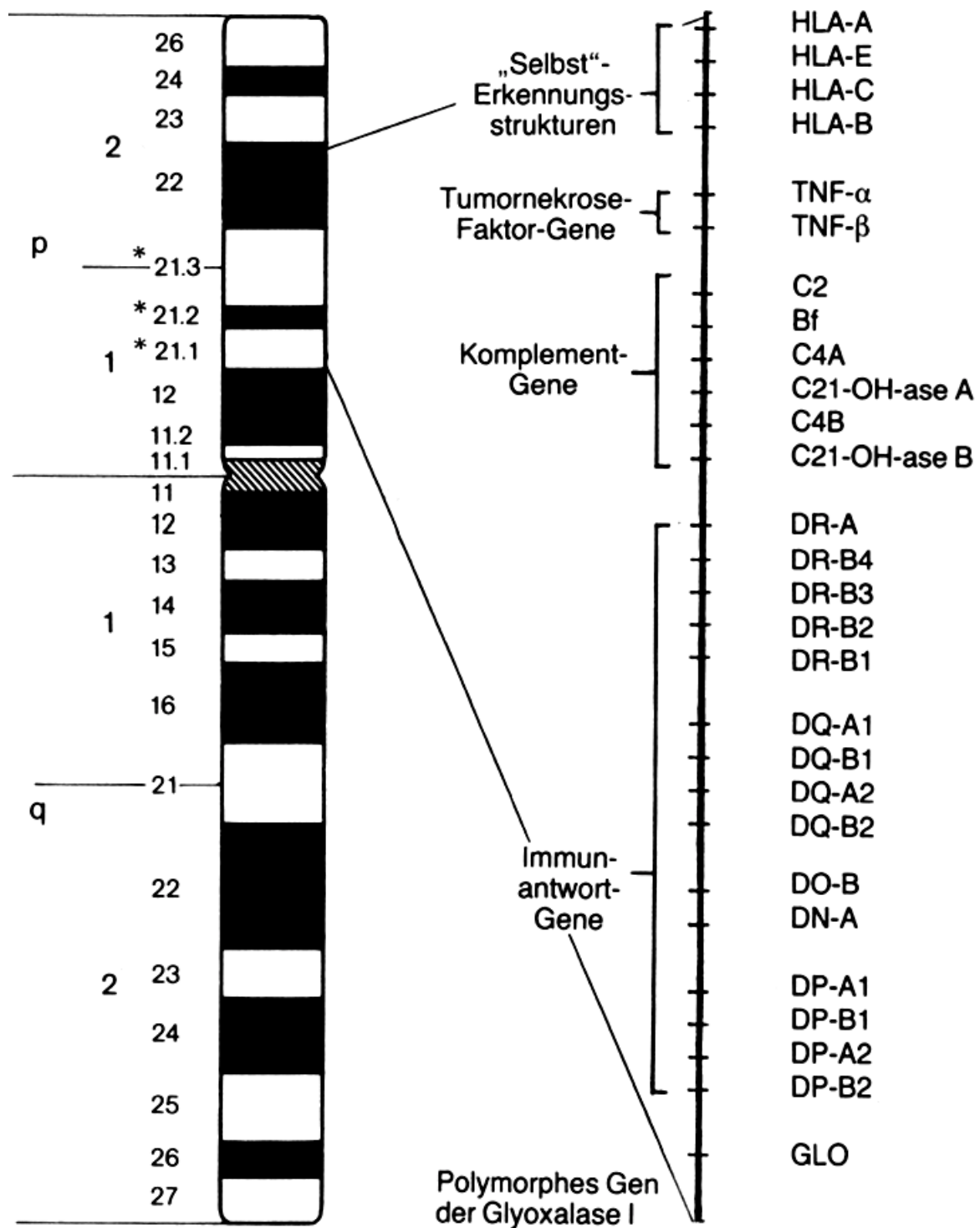


Abbildung 2: Die HLA-Kopplungsgruppe mit Marker-Genorten auf Chromosom 6 nach Murken und Cleve 1994 (69)

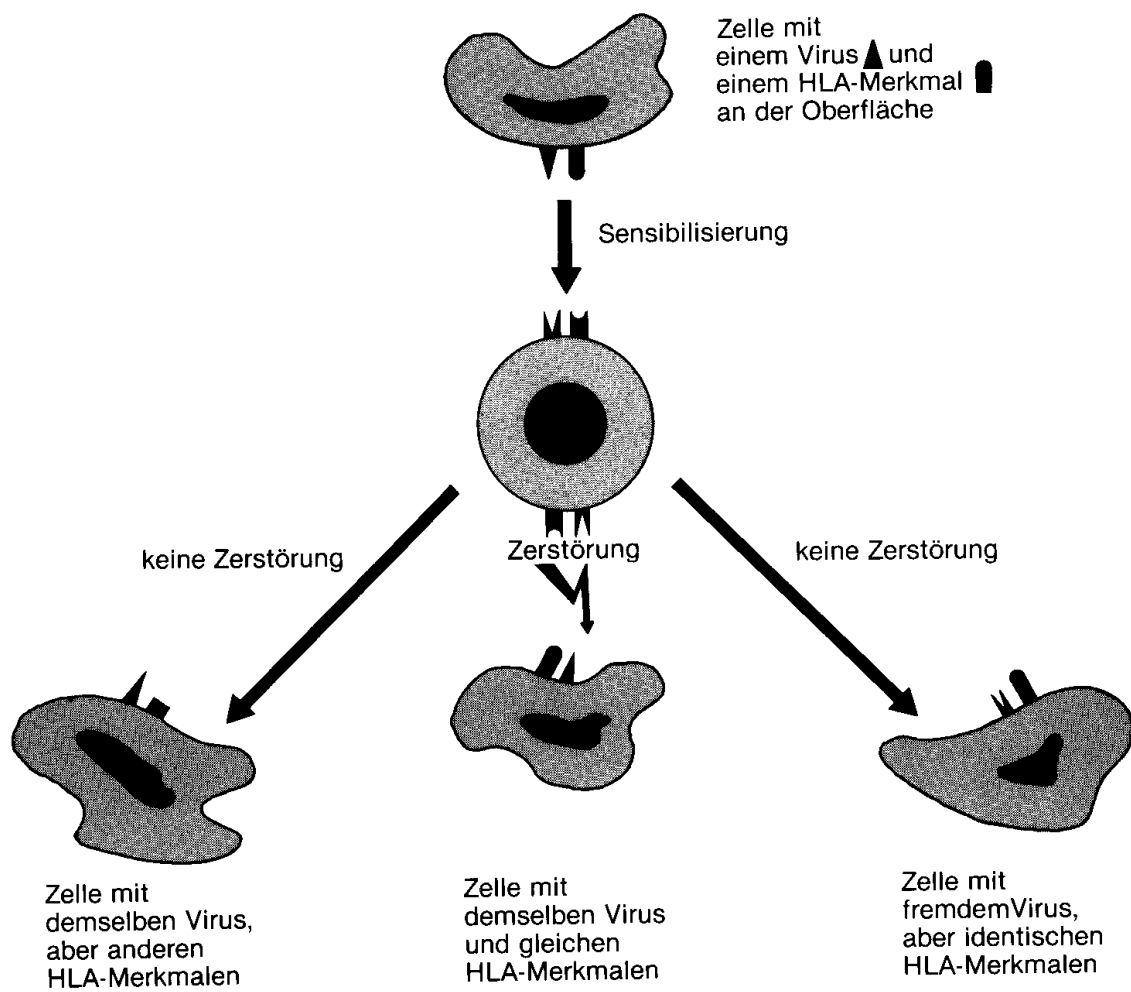


Abbildung 3: Funktionen von HLA-Antigenen Klasse I und II bei der Antigenerkennung und Zytotoxizität Virus-infizierter Zellen nach Begemann 1982 (73)

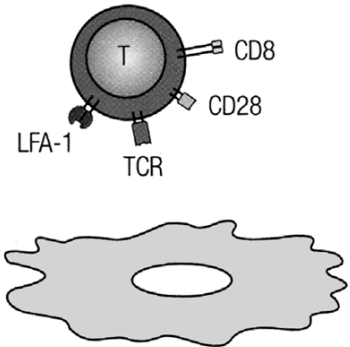
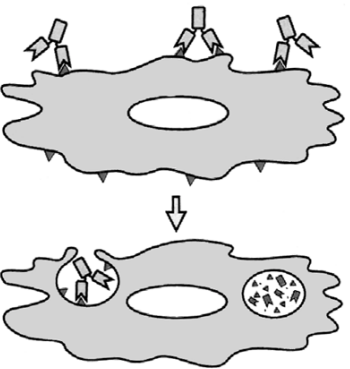
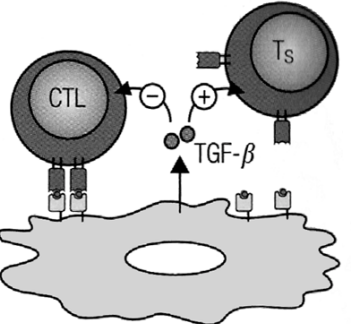
Mechanismen, durch die Tumoren der Immunabwehr entgehen		
geringe Immunogenität	antigene Modulation	tumorinduzierte Immunsuppression
kein Peptid:MHC-Ligand keine Adhäsionsmoleküle keine costimulierenden Moleküle	Antikörper gegen Oberflächenantigene der Tumorzelle können die Endocytose und den Abbau des Antigens auslösen; Immunselektion von Varianten, denen das Antigen fehlt	von Tumorzellen sezernierte Faktoren (z.B. TGF- β) hemmen T-Zellen entweder direkt oder aktivieren T-Suppressorzellen
		

Abbildung 4: Mechanismen, durch die Tumoren der Immunabwehr entgehen nach Janeway und Travers (97)

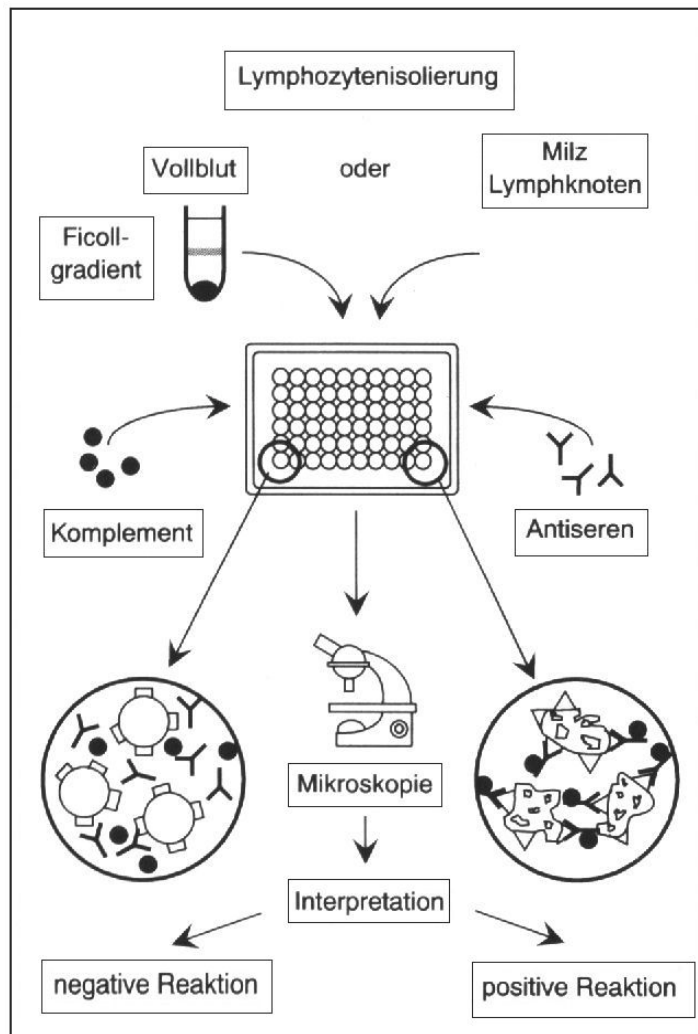


Abbildung 5: Prinzip des Mikrolymphozytotoxizitätstestes nach Waßmuth 1995 (67)

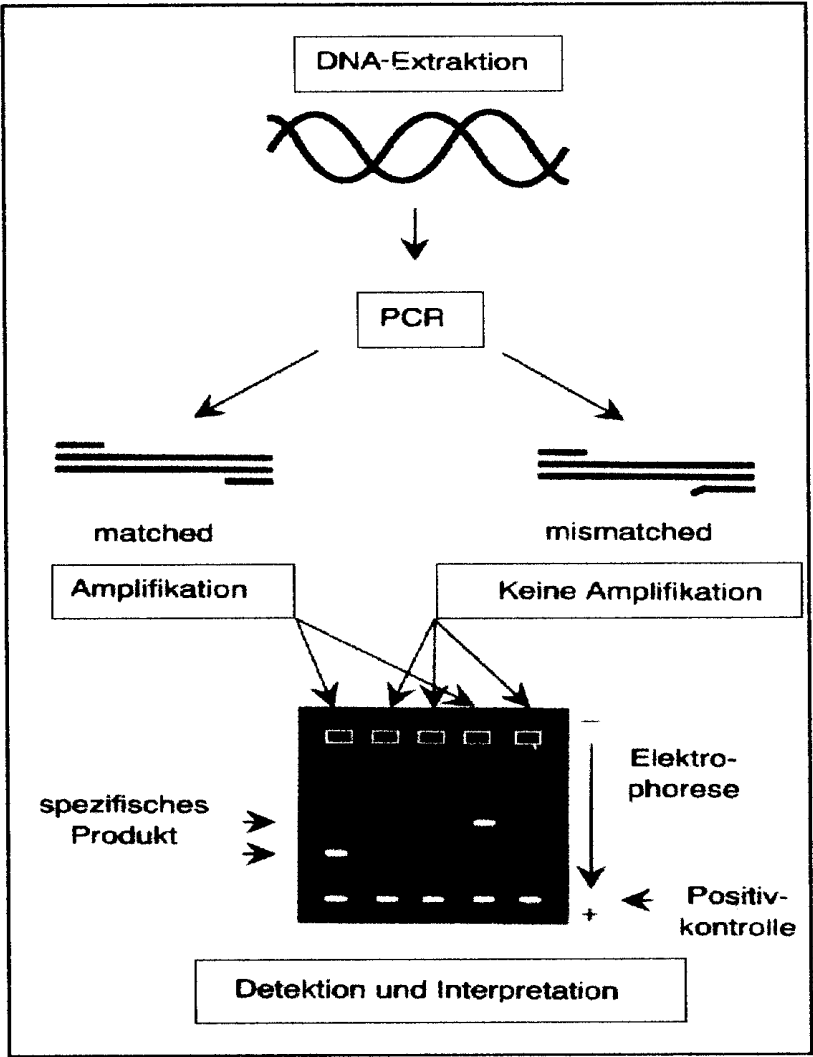


Abbildung 6: Schema der PCR-SSP nach Waßmuth 1995 (67)

5. Ergebnisse

5.1. Einweisungsdiagnosen und Geschlecht

Die Einweisungsdiagnosen (s. Tabelle 4, Diagramm 1) verteilten sich auf die Patienten ungleichmäßig. In der Gesamtpatientengruppe waren die Keilbeinflügelmeningeome am häufigsten vertreten (30,0 %, 18/60). Auch in der weiblichen (24,3 %, 9/37) und in der männlichen (39,1 %, 9/23) Patientengruppe waren die Keilbeinflügelmeningeome die häufigsten. Am zweithäufigsten wurden Konvexitätsmeningeome (20,0 %, 12/60) gefunden. Am seltensten traten die Olfactorius- (6,7 %, 4/60) und Opticusmeningeome (1,7 %, 1/60) auf.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern traten bei den Olfactoriusmeningeomen auf, die bei Frauen (8,2 %, 3/37) häufiger als bei Männern (4,3 %, 1/23) der Untersuchungsgruppe auftreten. Andererseits waren die Keilbeinflügelmeningeome bei den Männern (39,1 %, 9/23) häufiger als bei den Frauen (24,3 %, 9/37) der Untersuchungsgruppe zu finden.

Tabelle 4: Einweisungsdiagnosen einer lokalen Gruppe von 60 kaukasischen, deutschen Meningeompatienten aus der mitteldeutschen Region

Ort des Wachstums	Patienten N = 60		Weiblich N = 37		Männlich N = 23	
Keilbeinflügelmeningeom	18	30,0 %	9	24,3 %	9	39,1 %
Tuberculum sellae-Meningeom	10	16,7 %	6	16,2 %	4	17,4 %
Meningeom der hinteren Schädelgrube	6	10,0 %	4	10,8 %	2	8,7 %
Olfactoriusmeningeom	4	6,7 %	3	8,2 %	1	4,3 %
Konvexitätsmeningeom	12	20,0 %	8	21,6 %	4	17,4 %
Falxmeningeom	9	14,9 %	6	16,2 %	3	13,1 %
Opticusmeningeom	1	1,7 %	1	2,7 %	0	0,0 %

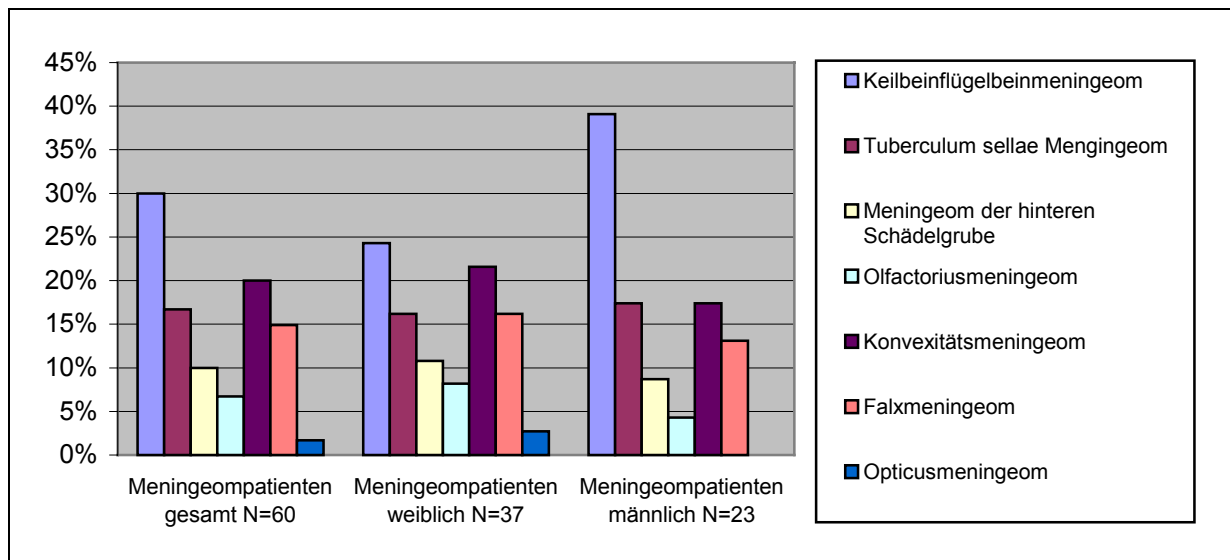


Diagramm 1: Geschlechtsbezogene Lokalisationsverteilung bei Meningeompatienten

5.2. Geschlechts- und Altersverteilung

Unter insgesamt 60 untersuchten Patienten waren 37 (61,7 %) weiblichen und 23 (38,3 %) männlichen Geschlechtes. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Erkrankung 52,3 Jahre. Der jüngste Patient war 26 Jahre alt, während der älteste Patient 86 Jahre alt war. Die Altersverteilung ergab eine breite Streuung (s. Tabelle 5, Diagramm 2). Die höchste Meningeomrate (33,3 %, 20/60) trat unabhängig vom Geschlecht in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren auf, während die geringste Rate (1,7 %, 1/60) in der jüngsten Altersgruppe der untersuchten Patientengruppe im Alter von 21-30 Jahren zu verzeichnen war. Größere Unterschiede traten zwischen den Geschlechtern nur bedingt auf. So waren in der Altersgruppe von 41 bis 50 Jahren etwas mehr weibliche (27,1 %, 10/37) als männliche Patienten (17,4 %, 4/23) zu finden, während in der Gruppe zwischen 61-70 Jahren mehr Männer (21,7 %, 5/23) als Frauen (13,5 %, 5/37) waren. Unter den Patienten der Altersgruppe 81-90 Jahre wurden ausschließlich Individuen männlichen Geschlechtes (13,0 %, 3/23) gefunden.

Tabelle 5: Geschlechtsbezogene Altersverteilung der in einer lokalen Gruppe von 60 kaukasischen, deutschen Meningeompatienten aus der mitteldeutschen Region

Altersgruppe (Jahre)	Patienten N = 60		Weiblich N = 37		Männlich N = 23	
21-30	1	1,7 %	1	2,7 %	0	0,0 %
31-40	3	5,0 %	2	5,4 %	1	4,3 %
41-50	14	23,3 %	10	27,1 %	4	17,4 %
51-60	20	33,3 %	13	35,1 %	7	30,4 %
61-70	10	16,7 %	5	13,5 %	5	21,7 %
71-80	9	15,0 %	6	16,1 %	3	13,1 %
81-90	3	5,0 %	0	0,0 %	3	13,1 %

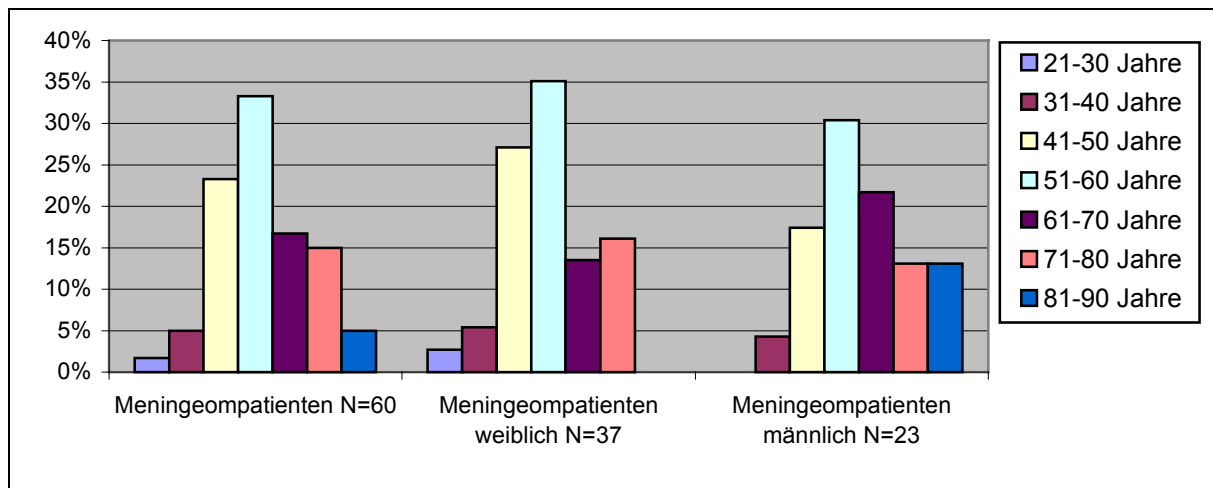


Diagramm 2: Geschlechtsbezogene Altersverteilung der Meningeompatienten

5.3. Verteilung der WHO-Grade bei Meningeompatienten

Die Gewebeproben der 60 Patienten wurden lichtmikroskopisch untersucht und die pathologische Diagnose sowie der Grad der Differenzierung des Tumors erhoben. Davon ließen sich die in dieser Arbeit untersuchten Patienten nach erfolgter Klassifizierung der Tumorproben aufteilen, wie in Tabelle 6 und Diagramm 3 aufgeführt ist. Die meisten Patienten (70,0 %, 42/60) konnten dem WHO-Grad I zugeteilt werden. Kein Patient hatte ein Meningosarkom. Unterschiede zwischen den Geschlechtern traten bei Meningeomen des WHO-Grades III auf, die bei Frauen (8,1 %, 3/37) deutlich häufiger als bei Männern (4,3 %, 1/23) auftreten. Während die weiblichen Patienten hauptsächlich (81,1 %, 30/37) Meningeome des WHO-Grad I hatten, wiesen die männlichen Patienten fast gleichhäufig die WHO-Grade I (52,2 %, 12/23) und II (43,5 %, 10/23) auf. Trotzdem war der WHO-Grad I bei weiblichen (81,1%, 30/37) wie auch bei männlichen Patienten (52,3 %, 12/23) der häufigste.

Tabelle 6: Geschlechtsbezogene Verteilung der WHO-Grade in einer lokalen Gruppe von 60 kaukasischen, deutschen Meningeompatienten aus der mitteldeutschen Region

WHO-Grad	Patienten N = 60		Weiblich N = 37		Männlich N = 23	
I	42	70,0 %	30	81,1 %	12	52,3 %
II	14	23,3 %	4	10,8 %	10	43,5 %
III	4	6,7 %	3	8,1 %	1	4,3 %

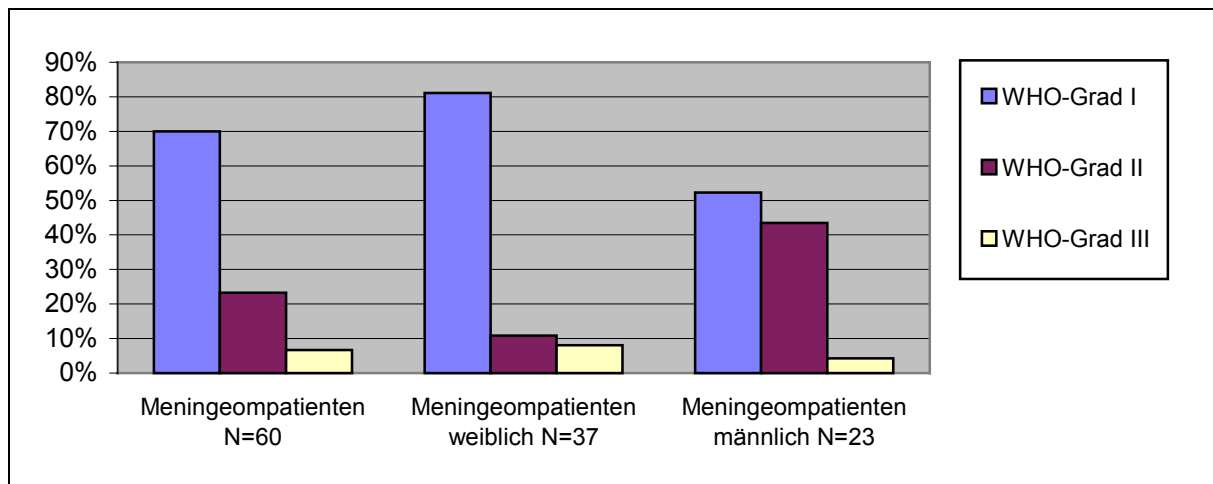


Diagramm 3: Geschlechtsbezogene Verteilung der WHO-Grade bei Meningeompatienten

Die Patienten mit unterschiedlichen WHO-Graden zeigten die in Tabelle 7 und Diagramm 4 dargestellte Altersverteilung. Die meisten Patienten mit WHO-Grad I fanden sich in der Altersgruppe 51-60 (28,1 %, 17/60) und 61-70 (13,2 %, 8/60), während die Patienten mit dem WHO-Grad II und WHO-Grad III in der Altersgruppe 41-50 (10,0 %, 6/60, 3,4 %, 2/60) am häufigsten vertreten waren. Erwähnenswert ist die Tatsache, daß in der Altersgruppe 41-50 die Patienten mit dem WHO-Grad I (10,0 %, 6/60) und II (10,0 %, 6/60) gleichhäufig vertreten waren. In der Altersgruppe 21-30 sind ausschließlich die Patienten mit dem WHO-Grad III (1,7 %, 1/60) und in der Altersgruppe 81-90 mit dem WHO-Grad I (5,0 %, 3/60) aufgetreten. In der Altersgruppe 31-40 waren die Patienten mit dem WHO-Grad II (3,4 %, 2/60) häufiger als mit dem WHO-Grad I (1,7 %, 1/60) vertreten.

Tabelle 7: Altersbezogene Verteilung der WHO-Grade der Meningeom in einer lokalen Gruppe von 60 kaukasischen, deutschen Meningeompatienten aus der mitteldeutschen Region

Altersgruppe (Jahre)	Patienten WHO-Grad I N = 42		Patienten WHO-Grad II N = 14		Patienten WHO-Grad III N = 4	
21-30	0	0,0 %	0	0,0 %	1	1,7 %
31-40	1	1,7 %	2	3,4 %	0	0,0 %
41-50	6	10,0 %	6	10,0 %	2	3,4 %
51-60	17	28,1 %	3	5,0 %	0	0,0 %
61-70	8	13,2 %	2	3,4 %	0	0,0 %
71-80	7	11,7 %	1	1,7 %	1	1,7 %
81-90	3	5,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

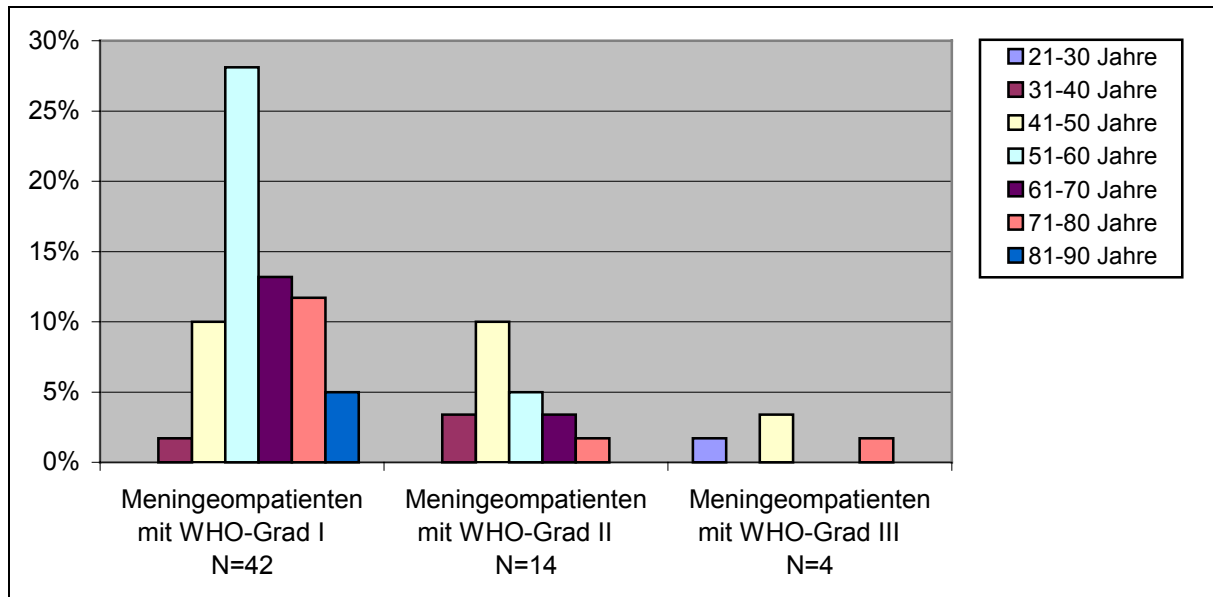


Diagramm 4: Altersbezogene Verteilung der WHO-Grade bei Meningeompatienten

5.4. Verteilung der “Sonderformen” bei Meningeompatienten

Unter den 60 in dieser Studie untersuchten Patienten (Tabelle 8) wurden bei 3 (5,0 %) Patienten multiple Meningeome und bei 2 (3,4 %) Patienten Rezidivmeningeome diagnostiziert (s. Tabelle 8). Zwischen den Geschlechtern ergab sich ein auffälliger Unterschied. Auffallend war das Auftreten von multiplen Meningeomen ausschließlich bei weiblichen Patienten (8,1 %, 3/37). Andererseits waren die Rezidivmeningeome bei den Männern (4,3 %, 1/23) häufiger als bei Frauen (2,7 %, 1/37) zu finden. Diese werden im weiteren kurz als “Sonderformen” bezeichnet.

Tabelle 8: Verteilung der Sonderformen der Meningeome in einer lokalen Gruppe von 60 kaukasischen, deutschen Meningeompatienten aus der mitteldeutschen Region

Sonderformen der Meningeome	Patienten N = 60	Weiblich N = 37	Männlich N = 23
multiple Meningeome	3 5,0 %	3 8,1 %	0 0,0 %
Rezidivmeningeome	4 6,8 %	2 5,2 %	2 8,6 %

5.5. Verteilung der HLA-Merkmale bei Meningeompatienten

Es wurden Frequenzen der HLA-Merkmale A, B, Cw, DRB1, DRB3/4/5, DQB1 der Patientengruppe untersucht und mit der Kontrollgruppe verglichen. Eine Übersicht der in diesen Gruppen gefundenen einzelnen HLA-Merkmale von ausgewählten HLA-Loci ist in Tabelle 9 zusammengefaßt (s.u.).

Um die Frage nach der Assoziation der Meningeomentstehung mit einem Marker (HLA-Merkmale) zu klären, wurde die Häufigkeit des Markers bei erkrankten Patienten und gesunden Kontrollprobanden verglichen. Eine positive bzw. negative Assoziation lag vor, wenn im Vergleich der beiden Gruppen das

Auftreten des Markers bei den Erkrankten erhöht bzw. erniedrigt war. Um die zufallsbedingte signifikante Assoziationen zu verhindern, wurden sämtliche Korrelationen gemäß des *Chi-square* Tests (p), der *Yates-Kontinuitätskorrektur* (pc), des *Fischers Exact* Test (pf), der *Bonferroni-Ungleichmethode* korrigiert. Die Stärke einer Assoziation wurde durch das Kreuzprodukt (OR, engl.: *odds ratio*) ermittelt. Für eine positive Assoziation galt: $OR > 1$; für eine negative Assoziation: $OR < 1$. In der Patientengruppe war im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit folgender HLA-Merkmale erhöht: HLA-A*02 (76/157, 48,4 % vs. 38/60, 63,3 %, $p < 0,05$, $OR = 1,8$), HLA-DQB1*05 (44/157, 28 % vs. 24/60, 40 %, $OR = 1,7$). Demgegenüber war die Frequenz von HLA-A*01 (50/157, 31,8 % vs. 5/60, 8,3 % $p < 0,05$, $OR = 0,5$) und HLA-A*28 (18/157, 11,5 % vs. 2/60, 3,3 %, $pf < 0,05$, $OR = 0,3$) verringert (s. Tabelle 9, Diagramm 5).

Tabelle 9: Frequenzen von ausgewählten HLA-Merkmalen bei Meningeompatienten verglichen mit Kontrollprobanden

HLA-Merkmal	Kontrollen N = 157	Patienten N = 60	<i>Fischers Exact</i> Test (pf)	<i>Chi-square</i> Test (p)	Kreuzprodukt OR (<i>odds ratio</i>)
HLA-A*01	50 31,0 %	11 18,3 %		$< 0,05$	0,5
HLA-A*02	76 48,4 %	38 63,3 %		n.s.	1,8
HLA-A*28	18 11,5 %	2 3,3 %	$< 0,05$	$< 0,05$	0,3
HLA-DQB1*05	44 28,0 %	24 40,0 %		n.s.	1,7

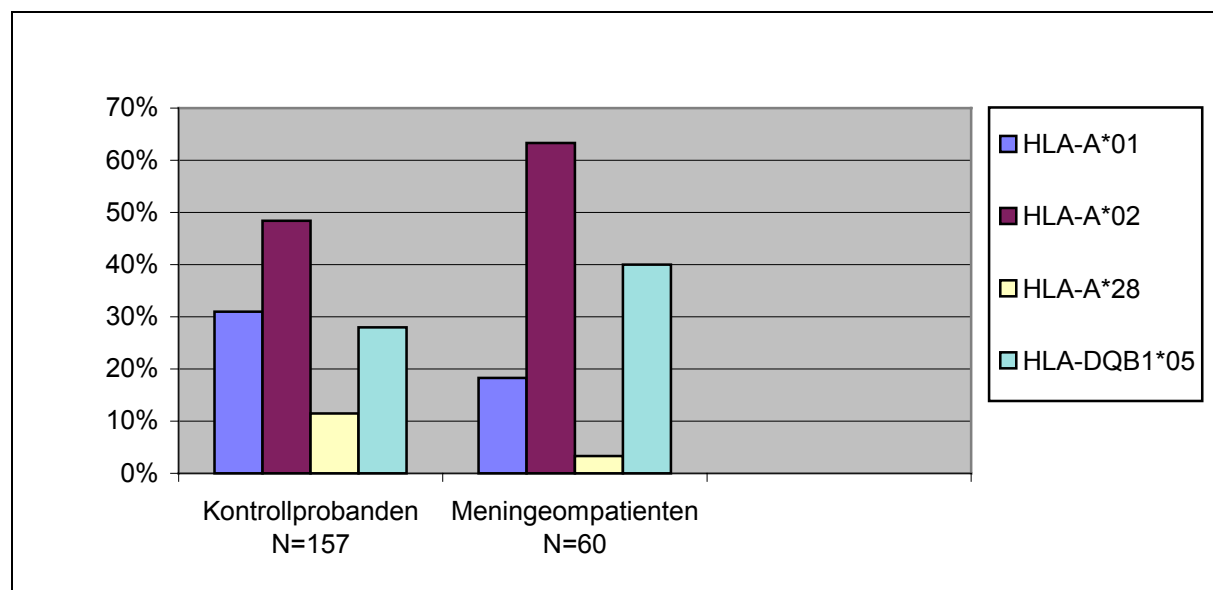


Diagramm 5: Frequenzen von ausgewählten HLA-Merkmalen bei Meningeompatienten verglichen mit Kontrollprobanden

Weiterhin war in der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe, die Häufigkeit der folgenden HLA-Kombinationen erhöht: Cw*03,08 (0/157, 0,0 % vs. 5/60, 8,3 %, $p < 0,05$, $OR = 31,2$) DRB1*01,04 (4/157, 2,5 %, vs. 6/60, 10 %, $pf < 0,03$, $OR = 4,0$), DQB1*05,0302 (2/157, 1,3 % vs. 5/60, 8,3 %, $pf < 0,03$, $OR = 7,0$), A*02:DRB1*04 (16/157, 10,2 % vs. 13/60, 21,7 %, $pc < 0,05$, $OR = 2,4$), A*02:DQB1*0302 (12/157, 7,6 % vs. 13/60, 21,7 %, $pc < 0,008$, $OR = 3,1$), A*02:DRB1*04:DQB1*0302 (12/157, 7,6 % vs. 12/60, 20,0 %, $pc < 0,02$, $OR = 3,01$). Verminderungen ergaben sich hingegen für:

A*01:B*08:DRB1*03 (22/157, 14,3 % vs. 2/60, 3,3 %, $pf < 0,01$, OR = 0,2), A*28:DQB1*0301 (13/157, 8,3 % vs. 0/60, 0,0 %, $pf < 0,02$, OR = 0,08), A*01:DRB1*03:DQB1*02 (24/157, 15,3 % vs. 2/60, 3,3 %, OR = 0,1) (s. Tabelle 10 und Diagramm 6).

Tabelle 10: Frequenzen von ausgewählten HLA-Kombinationen bei Meningeompatienten verglichen mit den Kontrollprobanden

HLA-Kombinationen	Kontrollen N = 157	Patienten N = 60	Fischers Exact Test (pf)	Yates- Kontinui- tätskorrektur (pc)	Chi- square Test (p)	Kreuz- produkt OR (odds ratio)
Cw*03,08	0 0,0 %	5 8,3 %		n.s.	< 0,05	31,2
DRB1*01,04	4 2,5 %	6 10,0 %	< 0,03	n.s.	n.s.	4,0
DQB1*05,0302	2 1,3 %	5 8,3 %	< 0,03	n.s.	n.s.	7,0
A*02:DRB1*04	16 10,2 %	13 21,7 %		< 0,05	n.s.	2,4
A*02:DQB1*0302	12 7,6 %	13 21,7 %		< 0,008	n.s.	3,1
A*02:DQRB1*04:DQB1*0302	12 7,6 %	12 20,0 %	n.s.	< 0,02	n.s.	3,0
A*01:B*08:DRB1*03	22 14,3 %	2 3,3 %	< 0,01	n.s.	n.s.	0,2
A*28:DQB1*0301	13 8,3 %	0 0,0 %	< 0,02	n.s.	n.s.	0,08
A*01:DRB1*03: DQB1*02	24 15,3 %	2 3,3 %	n.s.	n.s.	n.s.	0,1

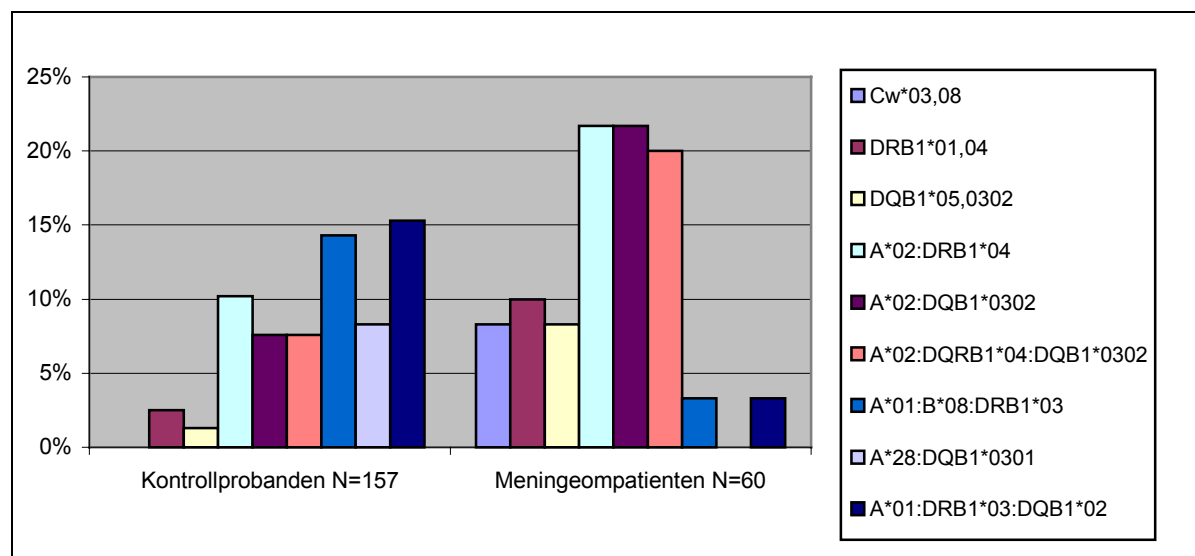


Diagramm 6: Frequenzen von ausgewählten HLA-Kombinationen bei Meningeompatienten verglichen mit Kontrollprobanden

Bei der geschlechtsabhängigen Verteilung der HLA-Merkmale traten signifikante Unterschiede auf. So war bei weiblichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des HLA-Merkmales HLA-B*07 (18/94, 19,1 % vs. 10/37, 27,0 %, OR = 1,6) erhöht, während die Merkmale HLA-A*30 (6/94, 6,4 % vs. 1/37, 2,6 %, OR = 0,5) und HLA-A*31 (5/94, 5,3 % vs. 1/37, 2,6 %, OR = 0,4) verringert auftraten (s. Tabelle 11 und Diagramm 7).

Tabelle 11: Frequenzen von ausgewählten HLA-Merkmalen bei weiblichen Meningeompatienten verglichen mit Kontrollprobanden

HLA-Merkmal	Kontrollen weiblich N = 94	Patienten weiblich N = 37	Fischers Exact Test (pf)	Chi-square Test (p)	Kreuzprodukt OR (odds ratio)
HLA-A*30	6 6,4 %	1 2,6 %	n.s.	n.s.	0,5
HLA-A*31	5 5,3 %	1 2,6 %	n.s.	n.s.	0,4
HLA-B*07	18 19,1 %	10 27,0 %	n.s.	n.s.	1,6

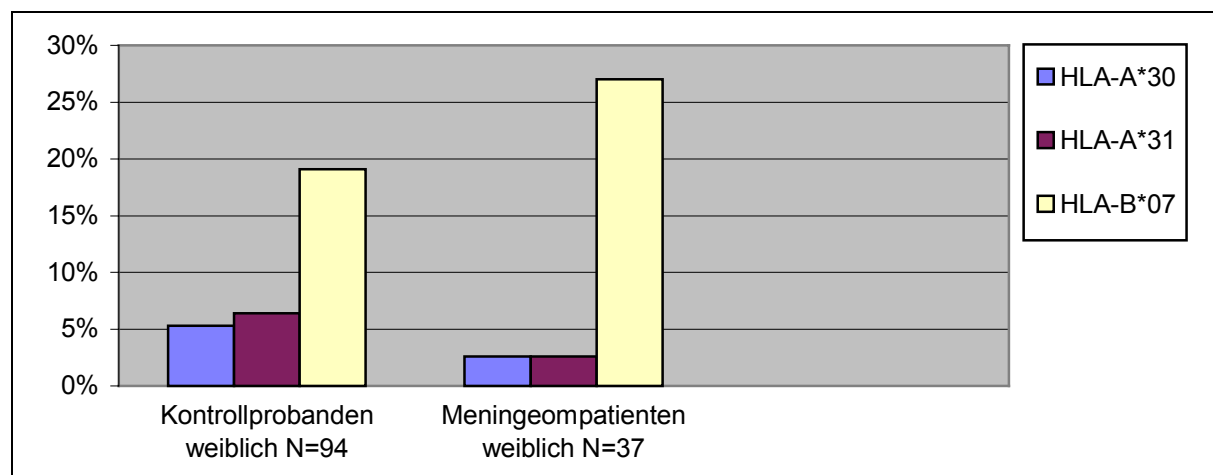


Diagramm 7: Frequenzen von ausgewählten HLA-Merkmalen bei weiblichen Meningeompatienten verglichen mit Kontrollprobanden

Demgegenüber waren bei männlichen Patienten, die Frequenzen von HLA-A*30 (1/63, 1,6 % vs. 3/23, 13,0 %, OR = 7,1), HLA-A*31 (1/63, 1,6 % vs. 1/23, 4,3 %, OR = 2,8) im Vergleich mit der Kontrollgruppe erhöht und die Frequenz von HLA-B*07(15/63, 23,8 % vs. 5/23, 21,7 %, OR = 0,8) verringert (s. Tabelle 12 und Diagramm 8).

Tabelle 12: Frequenzen von ausgewählten HLA-Merkmalen bei männlichen Meningeompatienten verglichen mit Kontrollprobanden

HLA-Merkmal	Kontrollen männlich N = 63	Patienten männlich N = 23	Fischers Exact Test (pf)	Chi-square Test (p)	Kreuzprodukt OR (odds ratio)
HLA-A*30	1 1,6 %	3 13,0 %	n.s.	n.s.	7,1
HLA-A*31	1 1,6 %	1 4,3 %	n.s.	n.s.	2,8
HLA-B*07	15 23,8 %	5 21,7 %	n.s.	n.s.	0,8

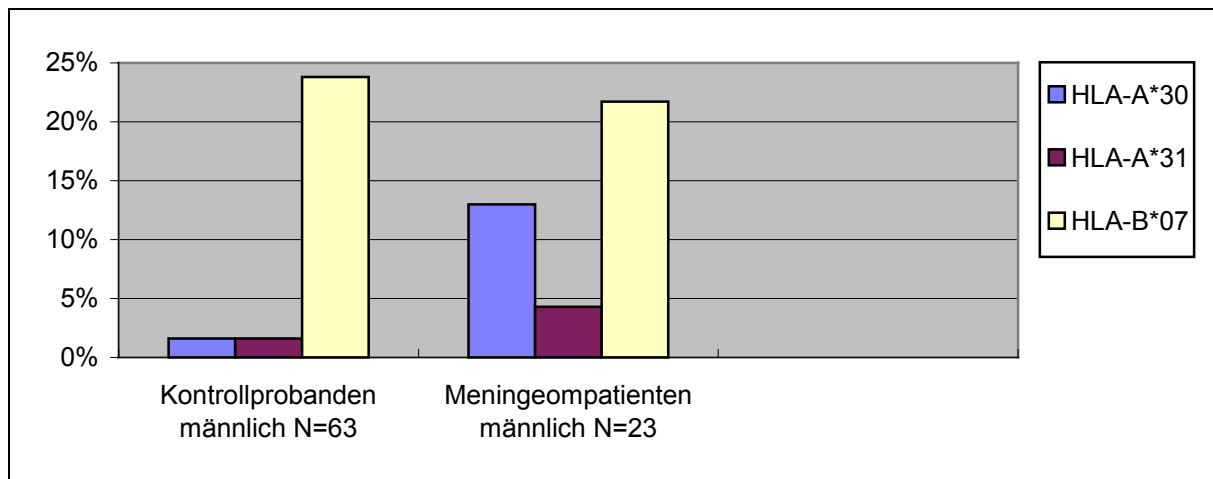


Diagramm 8: Frequenzen von ausgewählten HLA-Merkmalen bei männlichen Meningeompatienten verglichen mit Kontrollprobanden

In der Patientengruppe mit Rezidivmeningeomen war die Häufigkeit des HLA-Merkmals HLA-B*07 (33/157, 21,1 % vs. 3/4, 75,0 %, OR = 3,7) im Vergleich mit der Häufigkeit in der Kontrollgruppe erhöht (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Frequenzen von HLA-Merkmal HLA-B*07 bei Patienten mit Rezidivmeningeomen verglichen mit Kontrollprobanden

HLA-Merkmal	Kontrollen N = 157	Patienten N = 4	<i>Fischers Exact</i> Test (pf)	<i>Chi-square</i> Test (p)	Kreuzprodukt OR (odds ratio)
HLA-B*07	33 21,1 %	3 75,0 %	n.s.	n.s.	3,7

Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung war in dieser Gruppe die Häufigkeit des Merkmals HLA-B*07 bei Frauen (18/94, 19,0 % vs. 2/2, 100,0 %, RR = 20,6) erhöht, bei Männern aber (15/63, 23,0 % vs. 0/2, 0,0 %, RR = 0,6) verringert (s. Tabelle 14 und 15).

Tabelle 14: Frequenzen von HLA-Merkmal HLA-B*07 bei weiblichen Patienten mit Rezidivmeningeomen verglichen mit Kontrollprobanden

Merkmal	Kontrollen weiblich N = 94	Patienten weiblich N = 2	<i>Fischers Exact</i> Test (pf)	<i>Chi-square</i> Test (p)	Kreuzprodukt OR (odds ratio)
HLA-B*07	18 19,0 %	2 100,0 %	n.s.	n.s.	20,6

Tabelle 15: Frequenzen von HLA-Merkmal HLA-B*07 bei männlichen Patienten mit Rezidivmeningeomen verglichen mit Kontrollprobanden

Merkmal	Kontrollen männlich N = 63	Patienten männlich N = 2	<i>Fischers Exact Test</i> (pf)	<i>Chi-square Test</i> (p)	Kreuzprodukt OR (<i>odds ratio</i>)
HLA-B*07	15 23,0 %	0 0,0 %	n.s.	n.s.	0,6

In der Patientengruppe mit multiplen Meningeomen war im Vergleich mit den Probanden Kontrollgruppe die Häufigkeit der folgenden HLA-Merkmale erhöht: A*03 (40/157, 25,0 % vs. 3/3, 100,0 %, OR = 20,3) und B*07 (33/157, 21,1 % vs. 3/3, 100,0 %, OR = 26,0). Alle Patienten waren weiblichen Geschlechts. Im Vergleich mit den Probandinnen der weiblichen Kontrollgruppe sind die Assoziationen der Patientengruppe mit den oben genannten HLA-Merkmalen noch stärker ausgeprägt: A*03 (17/94, 18,0 % vs. 3/3, 100,0 %, OR = 31,0), B*07 (18/94, 19,0 % vs. 3/3, 100,0 %, OR = 28,9) (s. Tabelle 16 und 17).

Tabelle 16: Frequenzen von ausgewählten HLA-Merkmalen bei Patienten mit multiplen Meningeomen verglichen mit Kontrollprobanden

Merkmal	Kontrollen gesamt N = 157	Patienten gesamt N = 3	<i>Fischers Exact Test</i> (pf)	<i>Chi-square Test</i> (p)	Kreuzprodukt OR (<i>odds ratio</i>)
HLA-A*03	40 25,0 %	3 100,0 %	n.s.	n.s.	20,3
HLA-B*07	33 21,1 %	3 100,0 %	n.s.	n.s.	26,0

Tabelle 17: Frequenzen von ausgewählten HLA-Merkmalen bei weiblichen Patienten mit multiplen Meningeomen verglichen mit Kontrollprobanden

Merkmal	Kontrollen weiblich N = 94	Patienten weiblich N = 3	<i>Fischers Exact Test</i> (pf)	<i>Chi-square Test</i> (p)	Kreuzprodukt OR (<i>odds ratio</i>)
HLA-A*03	17 18,0 %	3 100,0 %	n.s.	n.s.	31,0
HLA-B*07	18 19,0 %	3 100,0 %	n.s.	n.s.	28,9

In der weiteren Patientengruppe mit malignen Meningeom (WHO-Grad III) waren die Frequenzen der HLA-Merkmale: A*03 (40/157, 25,0 % vs. 3/4, 75,0 %, OR = 6,8), B*14 (8/157, 5,0 % vs. 3/4, 75,0 %, OR = 41,0), B*07 (33/157, 21,1 % vs. 1/4, 25,0 %, OR = 1,2), Cw*08 (8/157, 5,0 % vs. 2/4, 50,0 %, OR = 17,5), DR*13 (47/157, 30,0 % vs. 2/4, 50,0 %, OR*2,3) und HLA-Kombinationen A*03:B*14 (1/157, 0,6 % vs. 2/4, 50,0 %, OR = 104,0) und A*03:B*07 (8/157, 5,0 % vs. 1/4, 25,0 %, OR = 5,0) im Vergleich mit der Kontrollgruppe erhöht (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Frequenzen von ausgewählten HLA-Merkmalen und -Kombinationen bei Patienten mit malignen Meningeomen verglichen mit Kontrollprobanden

Merkmal	Kontrollen N = 157	Patienten N = 4	<i>Fischers Exact Test (pf)</i>	<i>Chi-square Test (p)</i>	Kreuzprodukt OR (<i>odds ratio</i>)
HLA-A*03	40 25,0 %	3 75,0 %	n.s.	n.s.	6,8
HLA-B*14	8 5,0 %	3 75,0 %	n.s.	n.s.	41,8
HLA-Cw*08	8 5,0 %	2 50,0 %	n.s.	n.s.	17,5
HLA-B*07	33 21,1 %	1 25,0 %	n.s.	n.s.	1,2
HLA-DR*13	47 30,0 %	2 50,0 %	n.s.	n.s.	2,3
HLA-A*03:B*14	1 0,6 %	2 50,0 %	n.s.	n.s.	104,0
HLA-A*03:B*07	8 5,0 %	1 25,0 %	n.s.	n.s.	5,0

Bezüglich der geschlechtsbezogenen Verteilung in dieser Gruppe waren bei den weiblichen Patienten die Häufigkeiten der folgenden Merkmale und Kombinationen erhöht: HLA-A*03 (17/94, 18,0 % vs. 2/3, 67,0 %, OR = 7,4), HLA-B*14 (3/94, 3,0 % vs. 2/3, 67,0 %, OR = 43,6), HLA-B*07 (18/94, 19,0 % vs. 1/3, 33,0 %, OR = 2,5), HLA-Cw*08 (3/94, 3,0 % vs. 1/3, 33,0 %, OR = 26,1), HLA-DR*13 (27/94, 29,0 % vs. 2/3, 66,6 %, OR = 4,0), HLA-A*03:B*14 (0/94, 0,0 % vs. 1/3, 33,3 %, OR = 113,0) HLA-A*03:B*07 (4/94, 4,3 % vs. 1/3, 33,0 %, OR = 12,0). Bei den männlichen Patienten waren jedoch HLA-A*03 (23/63, 36,0 % vs. 1/1, 100,0 %, OR = 5,1), HLA-B*14 (5/63, 8,0 % vs. 1/1, 100,0 %, OR = 31,9), HLA-Cw*08 (5/63, 8,0 % vs. 1/1, 100,0 %, OR = 31,9), HLA-A*03:B*14 (1/63, 1,6 % vs. 1/1, 100,0 %, OR = 125,0) erhöht, während die Frequenzen des HLA-Merkmals DR*13 (20/63, 32,0 % vs. 0/1, 0,0 %, OR = 0,7) verringert und HLA-B*07 (15/63, 23,0 % vs. 0/1, 0,0 %, OR = 1), sowie die Kombination HLA-A*03:B*07 (4/63, 6,3 % vs. 0/1, 0,0 %, OR = 4,4) nicht signifikant verringert auftraten (s. Tabelle 19 und 20).

Tabelle 19: Frequenzen ausgewählter HLA-Merkmale und -Kombinationen von weiblichen Patienten mit malignen Meningeomen und Kontrollprobanden

Merkmal	Kontrollen weiblich N = 94	Patienten weiblich N = 3	<i>Fischers Exact Test (pf)</i>	<i>Chi-square Test (p)</i>	Kreuzprodukt OR (<i>odds ratio</i>)
HLA-A*03	17 18,0 %	2 67,0 %	n.s.	n.s.	7,4
HLA-B*14	3 3,0 %	2 67,0 %	n.s.	n.s.	43,6
HLA-Cw*08	3 3,0 %	1 33,0 %	n.s.	n.s.	26,1
HLA-B*07	18 19,0 %	1 33,0 %	n.s.	n.s.	2,5
HLA-DR*13	27 29,0 %	2 67,0 %	n.s.	n.s.	4,0
HLA-A*03:B*14	0 0,0 %	1 33,0 %	n.s.	n.s.	113,0
HLA-A*03:B*07	4 4,3 %	1 33,0 %	n.s.	n.s.	12,0

Tabelle 20: Frequenzen ausgewählter HLA-Merkmale und -Kombinationen von männlichen Patienten mit malignen Meningeomen und Kontrollprobanden

Merkmal	Kontrollen männlich N = 63	Patienten männlich N = 1	<i>Fischers Exact Test</i> (pf)	<i>Chi-square Test</i> (p)	Kreuzprodukt OR (<i>odds ratio</i>)
HLA-A*03	23 36,0 %	1 100,0 %	n.s.	n.s.	5,1
HLA-B*14	5 8,0 %	1 100,0 %	n.s.	n.s.	31,9
HLA-Cw*08	5 8,0 %	1 100,0 %	n.s.	n.s.	31,9
HLA-B*07	15 23,0 %	0 0,0 %	n.s.	n.s.	1,0 (n.s.)
HLA-DR*13	20 32,0 %	0 0,0 %	n.s.	n.s.	0,7
HLA-A*03:B*14	1 1,6 %	1 100,0 %	n.s.	n.s.	125,0
HLA-A*03:B*07	4 6,3 %	0 0,0 %	n.s.	n.s.	4,4 (n.s.)

Die oben genannten HLA-Assoziationen behielten im wesentlichen ihre statistische Signifikanz nach Anwendung der Kreuzprodukt-Formel (OR). Die hier aufgeführten Ergebnisse sind aufgrund der zahlenmäßig relativ kleinen Patientengruppe, nur unter Vorbehalt zu interpretieren. Um die hier dargestellte mögliche HLA-Assoziationen zwischen Meningeomentstehung bzw. -Wachstum und HLA-System zu bestätigen, sind die Untersuchungen an größeren Patientengruppen notwendig.

6. Diskussion

6.1. Grundlage der Diskussion

Die in dieser Studie untersuchte lokale Gruppe von 60 kaukasisch-deutschen Meningeompatienten aus der mitteldeutschen Region wurden nach Verteilung von Alter bei Erkrankung, Geschlecht, WHO-Grad und Tumorlokalisation, „Sonderformen“ sowie der Gewebemerkmale (HLA) untersucht.

Das Durchschnittsalter der gesamten Gruppe betrug zum Zeitpunkt der Erkrankung 52,3 Jahre. Unter den Patienten waren 37 (61,7 %) weiblichen und 23 (38,3 %) männlichen Geschlechtes. In der Gesamtpatientengruppe waren die Keilbeinflügelmeningeome am häufigsten vertreten (30,0 %). Diese waren auch in der weiblichen (24,3 %) und in der männlichen (39,1 %) Patientengruppe die häufigsten. Die höchste Meningeomrate (33,3 %) trat unabhängig vom Geschlecht in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren auf, während die geringste Rate (1,7 %) in der jüngste Altersgruppe der untersuchten Patientengruppe im Alter von 21-30 Jahren zu verzeichnen war. Die meisten Patienten (70,0 %) konnten dem WHO-Grad I zugeteilt werden. Kein Patient hatte ein Meningosarkom. Unterschiede zwischen den Geschlechtern traten bei Meningeomen des WHO-Grades III auf, die bei Frauen (8,1 %) deutlich häufiger als bei Männern (4,3 %) auftraten. Während die weiblichen Patienten hauptsächlich (81,1 %) Meningeome des WHO-Grad I hatten, wiesen die männlichen Patienten fast gleichhäufig die WHO-Grade I (52,2 %) und II (43,5 %) auf. Trotzdem war der WHO-Grad I bei weiblichen (81,1 %) wie auch bei männlichen Patienten (52,3 %) der häufigste. Die Patienten mit unterschiedlichen WHO-Graden ließen sich auch altersabhängig

einteilen. Die meisten Patienten mit WHO-Grad I fanden sich in der Altersgruppe 51-60 (28,1 %) und 61-70 (13,2 %), während die Patienten mit dem WHO-Grad II und WHO-Grad III in der Altersgruppe 41-50 (10,0 %, 3,4 %) am häufigsten vertreten waren. Von den insgesamt 60 untersuchten Patienten wurden bei 3 (5,0 %) Patienten multiple Meningeome und bei 2 (3,4 %) Patienten Rezidivmeningeome diagnostiziert. Auffallend war das ausschließliche Auftreten der multiplen Meningeomen bei weiblichen Patienten (8,1 %). Andererseits waren die Rezidivmeningeome bei den Männern (4,3 %) häufiger als bei Frauen (2,7 %) zu finden. In der Gesamtpatientengruppe war im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit der HLA-Einzelmerkmale A*02 und DQB1*05 erhöht. Demgegenüber erwiesen sich die Frequenzen von HLA-A*01 und HLA-A*28 verringert. Weiterhin war in der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit der folgenden HLA-Kombinationen bzw. möglichen Haplotypen erhöht: Cw*03,08, DRB1*01,04, DQB1*05,0302, A*02:DRB1*04, A*02:DQB1*0302, A*02:DRB1*04:DQB1*0302, während die HLA-Kombinationen bzw. Haplotypen A*01:B*08:DRB1*03, A*28:DQB1*0301, A*01:DRB1*03:DQB1*02 in der Patientengruppe verringert auftraten. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung der HLA-Merkmale traten in der vorliegenden Arbeit erwartungsgemäß signifikante Unterschiede auf. So war bei weiblichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des HLA-Merkmals B*07 erhöht, während die Häufigkeit der Merkmale HLA-A*30 und HLA-A*31 verringert vorkamen. Demgegenüber waren bei männlichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Frequenzen von HLA-A*30 und HLA-A*31 erhöht, wohingegen HLA-B*07 in verringerter Häufigkeit auftrat.

In der vorliegenden Arbeit war in der Patientengruppe mit Rezidivmeningeomen im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des HLA-Merkmals B*07 erhöht. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung in dieser Gruppe war die Häufigkeit des HLA-Merkmals B*07 bei Frauen stark erhöht und bei Männern verringert. In der kleinen Patientengruppe mit multiplen Meningeomen waren im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeiten von HLA-A*03 und -B*07 erhöht. Alle Patienten mit multiplen Meningeomen waren weiblich. Im Vergleich mit der weiblichen Kontrollgruppe sind die Assoziationen der Patientengruppe mit den zuletzt genannten HLA-Merkmalen sogar noch stärker ausgeprägt. In der weiteren Patientengruppe mit malignen Meningeomen (WHO-Grad III) waren die Frequenzen von folgenden HLA-Merkmalen und -Kombinationen/Haplotypen im Vergleich mit der Kontrollgruppe erhöht A*03, B*14, B*07, Cw*08, DR*13, A*03:B*14, A*03:B*07. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung in dieser Gruppe waren bei den weiblichen Patienten die Häufigkeiten der folgenden HLA-Merkmale und -Kombinationen/Haplotypen erhöht: A*03, B*14, Cw*08, B*07, DR*13, A*03:B*14, A*03:B*07. Bei männlichen Patienten waren HLA-A*03, -B*14, -Cw*08, und A*03:B*14 häufiger sowie DR*13 verringert, wobei die Verringerung der Frequenzen des Merkmals HLA-B*07 und der Kombination HLA-A*03:B*07 nicht signifikant waren.

6.2. Epidemiologische, ätiologische und klinische Gesichtspunkte

Meningeome zählen mit 22 % der intracraniellen Neoplasien zu den häufigsten Tumoren innerhalb des menschlichen Schädels (156). An der Gesamtzahl von Hirntumoren machen Meningeome 15 % bei Män-

nen, 30 % bei Frauen der Erkrankungen aus (157). Die Zahlen für die Inzidenz von Meningeomen schwanken zwischen den verschiedenen internationalen Studien sehr und hängen von der Struktur der Erhebung und dem Gesundheitssystem ab. Es werden ohne Berücksichtigung von autoptischen Fällen Zahlen zwischen 1,6 und 5,5 pro 100.000 Menschen angegeben (35, 125, 157). Die Inzidenz steigt kontinuierlich mit dem Lebensalter. Frauen sind 1,5 bis 3 mal häufiger betroffen als Männer, wobei man in der Praxis von einer durchschnittlichen Richtzahl von 2,5 für das Verhältnis weiblich/männlich ausgehen kann. Meningeome treten eher im höheren Lebensalter auf. Bei Männern liegt der Erkrankungsgipfel in der sechsten, bei Frauen in der siebten Dekade (47). Das Durchschnittsalter zur Zeit der Diagnose beträgt laut den Finnischem Krebsregister 53 Jahre, d.h. 51 Jahre für Männer und 53 Jahre für Frauen (137), wobei eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts, altersabhängig vorwiegend bei Meningeomen der zweiten Lebenshälfte zu verzeichnen ist (69).

In der vorgelegten Arbeit waren die Frauen (61,7 %, 37/60) wie in der Studie von Sutherland (157) 1,6 mal häufiger betroffen als Männer (38,3 %, 23/60). Das Durchschnittsalter bei Diagnose der in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten liegt mit 52,3 Jahren im Rahmen der epidemiologischen Studie von Sankila et al. (137), während das Durchschnittsalter für Männer mit 56 Jahren deutlich erhöht und mit 50 Jahren für Frauen leicht verringert ist.

An der Neurochirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf wurden 464 Meningeompatienten bezüglich ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung untersucht. Die höchste Meningeomrate (153 Patienten, 111 Frauen und 42 Männer) trat unabhängig vom Geschlecht in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren auf, während in den jüngeren Altersgruppen zwischen 0 und 10 (3 Patienten, davon 2 weiblich und 1 männlich), zwischen 11 und 20 (3 Patienten, davon 2 Frauen und 1 Mann), zwischen 21 und 30 (20 Patienten, davon 6 Frauen und 14 Männer) Jahren sowie in der Altersgruppe zwischen 71 und 80 (22 Patienten, darunter 16 Frauen und 6 Männer) deutlich geringere Fallzahlen zu verzeichnen waren. Größere Unterschiede traten zwischen den Geschlechtern nur bedingt auf. So waren in der Altersgruppe von 51 bis 60 Jahren mehr Frauen (111 Frauen) als Männer (42 Männer) zu finden, während in der Gruppe 21-30 Jahre mehr Männer (14 Männer) als Frauen (6 Frauen) waren. Unter den Patienten der Altersgruppe 81-90 Jahre wurden ausschließlich weibliche Patienten (1 Frau) gefunden (142).

In der vorgelegten Arbeit befand sich die höchste Meningeomrate ebenso unabhängig vom Geschlecht in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren (20 Patienten, davon 13 Frauen und 7 Männer), während die geringste in der jüngsten Altersgruppe zwischen 21-30 Jahren (1 Patient, 1 Frau) zu verzeichnen war. In Gegensatz zu Untersuchungen an der Universitätsklinik Düsseldorf waren in der Altersgruppe von 41 bis 50 Jahren etwas mehr Frauen (10 Frauen) als Männer (4 Männer) zu finden, während in der Gruppe 61-70 prozentual mehr Männer (5 von 23 Männern) als Frauen (5 von 37 Frauen) waren. Unter den Patienten der Altersgruppe 81-90 Jahre wurden ausschließlich männliche (3 Patienten) und in der Altersgruppe 21-30 ausschließlich weibliche Patienten gefunden. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der untersuchten Meningeompatienten nur bedingt vergleichbar. Jääskeläinen untersuchte die Lokalisationsverteilung der Meningeome in einer Gruppe von 657 Patienten. In der Gesamtpatientengruppe waren dabei die Konvexitätsmeningeome am häufigsten vertreten. Am seltensten traten die Olfactoriusmeningeome auf. Die geschlechtsbezogene Lokalisationsverteilung wurde dabei

allerdings nicht durchgeführt (77). Im Gegensatz zu Untersuchungen von Jääskeläinen waren in der Gesamtgruppe der vorliegenden Arbeit die Keilbeinmeningeome am häufigsten vertreten. Auch in den weiblichen und in den männlichen Patientengruppen waren die Keilbeinmeningeome die häufigsten. Am zweithäufigsten wurden die Konvexitätsmeningeome gefunden. Wie in der Untersuchung von Jääskeläinen traten auch in der vorgelegten Studie die Olfactorius- und Opticus-Meningeome am seltensten auf. Geschlechtsabhängige Unterschiede wurden jedoch bei den Olfactorius-Meningeomen gefunden, wobei diese bei Frauen häufiger als bei Männern der Untersuchungsgruppe auftraten. Andererseits waren die Keilbeinflügelmeningeome bei den Männern häufiger als bei den Frauen der Untersuchungsgruppe.

Histologisch werden die Meningeome nach der WHO-Klassifikation eingeteilt und zwar in 3 Grade von WHO Grad I bis WHO Grad III, wobei es sich bei Grad I um das klassische Meningeom, bei Grad II um das atypische Meningeom und bei Grad III um die anaplastischen Varianten der Meningeome handelt, die entweder als primär maligne Meningeome auftreten oder durch progrediente Dedifferenzierung entstehen (85). Maligne Meningeome oder heute besser als anaplastische Meningeome mit Grad III nach WHO bezeichnet, stellen ein besonderes therapeutisches Dilemma dar (136). Diese Tumoren kommen häufiger bei Kindern oder jungen Erwachsenen vor und neigen sowohl zu einem raschen Lokalrezidiv als auch zur Metastasierung. Die Metastasierung erfolgt in den Meningen über der Konvexität oder bei ventrikulären Meningeomen nach infratentoriell und nach craniospinal. Die Tumoren haben dabei eine Affinität zur Anheftung an die Arachnoidea und lassen sich operativ meist völlig problemlos entfernen. Bei diesen Tumoren sind aber auch häufig extracerebrale Metastasen (24,0 %) hauptsächlich in der Lunge und den Knochen beschrieben worden (177). Maier, Öfner und Hittmair analysierten die Gewebeproben von 1799 Meningeompatienten. Dabei hatten 7,2 % der Patienten ein Meningeom vom WHO-Grad II (atypisches Meningeom) und 2,4 % der Patienten ein WHO-Grad-Meningeom III (anaplastisches Meningeom). Die meisten (91,4 %) Patienten konnten dem WHO-Grad I (Meningeom) zugeteilt werden (101). In der Studie von Wilson hatten 12 % der Patienten Meningeom-WHO-Grad III (171). In der epidemiologisch ausgerichteten Studie von Rohringer, Sutherland und Louw lag die Inzidenz von WHO-Grad III-Meningeom bei 0,17 pro 100.000 Menschen oder bei 7,0 % der gesamten Zahl der Meningeompatienten (129). In der vorgelegten Arbeit hatten die meisten Patienten (70,0 %), wie auch in der Untersuchung von Maier, Öfner und Hittmair, ein WHO-Grad I- Meningeom, während die Zahl der Patienten mit WHO-Grad II- (23,3 %) und WHO-Grad III-Meningeom (6,7 %) deutlich höher war als von den anderen Untersuchern gefunden wurde. Auffallend sind die unterschiedlichen Zahlen der untersuchten Patienten in den beiden Studien, weshalb der deutliche Anstieg der Patientenzahlen mit WHO-Grad II und III-Meningeom in der vorliegenden Arbeit unter Vorbehalt zu interpretieren ist. Die Zahl der Patienten mit WHO-Grad III-Meningeom lag mit 6,7 % im Rahmen der epidemiologischen Studie von Maier, Öfner und Hittmair und von Wilson. (101, 171). Die geschlechtsbezogenen Unterschiede sind in den Studien von Maier, Öfner und Hittmair und Wilson sowie von Rohringer, Sutherland und Louw leider nicht untersucht worden, so dass ein diesbezüglicher Vergleich mit den hier präsentierten Daten nicht möglich ist. In der vorgelegten Arbeit ergab sich zwischen den Geschlechter der folgende auffällige Unterschied. Während die weiblichen Patienten hauptsächlich (81,1 %) Meningeome des WHO-Grades I hatten, wiesen die männlichen Patienten fast gleich häufig die WHO-Grade I (52,2 %) und II (43,5 %) auf. Jedoch war der WHO-Grad I bei

weiblichen (81,1 %) wie auch bei männlichen Patienten (52,3 %) trotzdem der häufigste. Die Anzahl der männlichen Patienten (43,5 %) mit Meningeom des WHO-Grades II war fast doppelt so häufig wie die der weiblichen (23,3 %) und umgekehrt war die Zahl der weiblichen Patienten (8,1 %) mit Meningeom des WHO-Grades III fast doppelt so hoch wie die der männlichen Patienten. Aufgrund der noch geringen Patientengesamtzahlen sind diese Daten aber nur bedingt aussagefähig.

Die Ätiologie der Meningeome ist weitgehend ungeklärt. Gesichert ist lediglich das gehäufte Auftreten von Meningeomen nach Bestrahlung des Neurocraniums (68). Durch cytogenetische Untersuchungen konnte ein Verlust von Chromosom 22 oder Deletionen auf dem langen Arm von Chromosom 22 innerhalb des Locus für die Neurofibromatose nachgewiesen werden (36). Multiple Meningeome finden sich nach von Deimlingt, Kraus, Stangl et al. (168) bei 2,0 % der Patienten, wobei es sich dabei in 90,0 % um weiblichen Patienten handelt. In einigen Fällen ist das Auftreten multipler Meningeome mit dem Morbus Recklinghausen vergesellschaftet. Genauere Untersuchungen des NF2-Gens (Chromosom 22) haben gerade bei Patienten mit multiplen Meningeomen den Verdacht nahegelegt, daß diese multiple Tumoren klonalen Ursprungs sind, da sich identische Mutationen in diesem Gen finden (168). Parent (116) berichtet über 18 Einzelstudien mit 3861 Meningeompatienten, wobei die Inzidenz der multiplen Meningeome von 0,9 % bis 8,9 % schwankte. Russell und Rubenstein (132) berichteten über die Inzidenz der multiplen Meningeome von 8,2 % bis 16,0 %. In den Untersuchungen von Domenicucci, Santoro, D'Osvaldo et al. (49) waren in der Patientengruppe mit multiplen Meningeomen, 93,0 % Frauen und nur 7,0 % Männer. Nach vollständiger Entfernung eines Meningeoms beträgt laut Jääkelainen, Servo, Haltia et al. (78) die Rezidivrate 3,0 % nach 5 Jahren postoperativ. In der vorliegenden Arbeit waren die Zahlen der Patienten mit multiplen Meningeomen (5,0 %) mit den Ergebnissen von Parent und Jääkelainen, Servo, Haltia et al. übereinstimmend, während die Rezidivrate mit 6,8 % deutlich höher als in der oben genannten Untersuchung lag. Im Vergleich mit der Untersuchung von Russell und Rubenstein war die Inzidenz der multiplen Meningeomen verringert. Auffallend war wie in der Untersuchung von Domenicucci, Santoro, D'Osvaldo et al. das Auftreten von multiplen Meningeomen ausschließlich bei weiblichen Patienten. Andererseits waren die Rezidivmeningeome bei den männlichen Patienten häufiger als bei Frauen (8,6 % vs. 5,2 %) zu finden. Die geschlechtsabhängige Verteilung der Rezidivmeningeome ist weder in der Studie von Jääkelainen, Servo, Haltia et al., noch von anderen Autoren untersucht worden.

Immer wieder wird der Zusammenhang von Meningeom und Trauma diskutiert oder von betroffenen Patienten ins Gespräch gebracht. Es hat zu dieser Frage einige Studien gegeben, die eindeutig gegen einen Zusammenhang zwischen Meningeomen und Schädel-Hirn-Verletzungen sprechen (6, 33, 117), auch wenn in einer dieser Studien von der Möglichkeit eines Zusammenhanges gesprochen wird (33). Meningeome in der Schwangerschaft stellen eine besondere Erkrankungssituation dar. Es kann hierbei zu einem sehr raschen Wachstum und subakuter Symptomatik kommen. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß fast alle Meningeome Progesteronrezeptoren besitzen und etwa 50,0 % der Tumoren auch Östrogenrezeptoren (67). Die biologische Signifikanz dieser Rezeptoren und deren Funktionalität sind allerdings noch immer Gegenstand kontroverser Diskussionen (145). Abgesehen von den Befunden der Gesamtgruppe der Patienten, sind die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Daten über Lokalisations-, Geschlechts- und Alterverteilung sowie die geschlechtsabhängige Verteilung der WHO-Grade und der

“Sonderformen” bei Meningeompatienten aufgrund der kleinen Patientengruppe nur unter Vorbehalt zu beurteilen, sollen aber trotzdem nicht ungenannt bleiben, da sich daraus ein wichtiger Hinweis für weitere Untersuchungen ergeben könnte.

6.3. HLA und Tumorentstehung

In der vorliegenden Studie konnten statistisch signifikante Korrelationen einzelner HLA-Merkmale mit symptomatischen Meningeomen bei erwachsenen Patienten nachgewiesen werden. So könnten Individuen, die die HLA-Merkmale A*02 (OR = 1,8) oder DRB1*05 (OR = 1,7) exprimieren, ein höheres Risiko besitzen, ein Meningeom zu entwickeln, wohingegen das relative Risiko HLA-A*01 (OR = 0,5) und HLA-A*28 (OR = 0,3) exprimierender Individuen verringert ist. Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Daten lassen vermuten, daß es einzelne HLA-Merkmale gibt, die für einen für diese Krankheit anfälligen Phänotyp kodieren und, daß das relative Risiko für das Entstehen dieser Erkrankung in dem Falle steigt, wenn diese Merkmale in bestimmten Kombinationen auftreten. So ergab sich bei den Kombinationen von HLA-Cw*03,08 (OR = 31,2), HLA-DRB1*01,04 (OR = 4,0), HLA-DQB1*05,0302 (OR = 7,0), HLA-A*02:DRB1*04 (OR = 2,4), HLA-A*02:DQB1*0302 (OR = 3,1), HLA-A*02 DQB1*04:DQB1*0302 (OR = 3,0) ein deutlich erhöhtes relatives Risiko für Meningeome. Auch war das gleichzeitige Auftreten von HLA-A*01:B*08:DRB1*03 (OR = 0,2), A*28: DQB1* 0301 (OR = 0,08), A*01:DRB1*03: DQB1*02 (OR = 0,1) mit einem verringerten relativen Risiko verbunden.

Interessanterweise ist bekannt, daß sogar gesunde Personen mit dem Haplotyp A*01:B*08:DRB1*03:DQB1*02 eine besondere Neigung zu Immundefekten, wie z. B. zu selektivem IgA-Mangel oder zu Autoimmunerkrankungen, aufweisen und als sogenannte "Low responder" weniger Interleukin 2 bilden (28, 57). Es ist denkbar, daß derartige Eigenschaften in Verbindung mit einer höheren Resistenz bzw. Immunität gegenüber einer Meningeomentwicklung bzw. -entstehung beitragen können. Dies könnte für einen möglichen Unterschied in den immunologischen Mechanismen bei der Entstehung von Meningeomen und Autoimmunerkrankungen sprechen. Man könnte hier spekulieren, daß die mit IL-2 induzierte T-Zellantwort bei den Mechanismen der Meningeomentstehung keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Jedoch gibt es dafür noch zu wenige Daten. Es zeigt sich aber, daß der genetische Hintergrund des HLA-Systemes verschiedene Auswirkungen haben könnte. Immerhin gibt es bereits serologische Daten von Winters und Rich (172), die eine Beteiligung des Immunsystemes an der Tumorabwehr bei Gehirntumoren bestätigen. Dabei untersuchte man mittels Immunodiffusion die Seren von Patienten mit cerebralen Tumoren (Meningeomen, Gliomen und anderen cerebralen Tumoren) sowie mit soliden peripheren Tumoren. Als Antigen wurde dabei der flüssige Antigen-Extrakt aus chirurgisch entnommenen Meningeomproben verwendet. Eine positive Immunodiffusionsreaktion zeigte sich bei 63 % (15/24) der Patienten mit Meningeomen, bei 53 % (9/15) der Patienten mit Gliomen, bei 17 % (5/29) der Patienten mit anderen cerebralen Tumoren und bei 5,6 % (7/118) der Patienten mit soliden peripheren Tumoren. Leider sind dabei keine HLA-Untersuchungen durchgeführt worden, die eine Brücke zur vorliegenden Arbeit möglich gemacht hätten.

In der vorliegenden Arbeit war in der Patientengruppe mit Rezidivmeningeomen im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des HLA-Merkmals B*07 (OR = 3,7) erhöht. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung in dieser Gruppe war die Häufigkeit des HLA-Merkmals B*07 bei Frauen (OR = 20,6) erhöht und bei Männern (OR = 0,6) verringert. Dies stimmt mit der Verteilung des HLA-Merkmales B*07 in der gesamten Patientengruppe fast überein. Es läßt sich daher vermuten, daß die Entstehung von Rezidivmeningeomen wohl eher mit der Radikalität der chirurgischen Intervention in Verbindung zu bringen ist, wobei das gleichzeitige Auftreten des Merkmales HLA-B*07 begünstigend wirken könnte. In der Patientengruppe mit multiplen Meningeomen waren im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit der folgenden HLA-Merkmale erhöht: HLA-A*03 (OR = 20,3), HLA-B* 07 (OR = 26,0). Alle Patienten waren weiblichen Geschlechtes. Im Vergleich mit der weiblichen Kontrollgruppe sind die Assoziationen in der Patientengruppe mit den obengenannten HLA-Merkmalen noch stärker ausgeprägt: HLA-A*03 (OR = 31,0), HLA-B*07 (OR = 28,9).

In der weiteren Patientengruppe mit malignen Meningeomen (WHO-Grad III) waren im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Frequenzen von HLA-Merkmalen und –Haplotypen/Kombinationen A*03 (OR = 6,8), B*14 (OR = 41,0), B*07 (OR = 1,2), Cw*08 (OR = 17,5), DR*13 (OR = 2,3) A*03:B*14 (OR = 104,0), A*03:B*07 (OR = 5,0) erhöht. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung in dieser Gruppe waren bei den weiblichen Patienten die Häufigkeiten der folgenden Merkmale und Kombinationen erhöht: HLA*03 (OR = 7,4), HLA-B*14 (OR = 43,6), HLA-Cw*08 (OR = 26,1), HLA-B*07 (OR = 2,5), HLA-DR*13 (OR = 4,0), HLA-A*03:B*14 (OR = 113,0), HLA-A*03:B*07 (OR = 12,0). Bei männlichen Patienten war HLA-A*03 (OR = 5,1), HLA-B*14 (OR = 31,9), HLA-Cw*08 (OR = 31,9), HLA-A*03:B*14 (OR = 125,0) häufiger, HLA-DR*13 (OR = 0,7) verringert, wobei bei den männlichen Patienten die verringerten Frequenzen des Merkmals HLA-B*07 (15/63, 23,0 % vs. 0/1, 0,0 %, OR = 1,0) und der Kombination HLA-A*03:B*07 (4/63, 6,3 % vs. 0/1, 0,0 %, OR = 4,4) nicht signifikant waren.

Eine Assoziation des HLA-Merkmals A*03 mit weiteren Erkrankungen, wie z.B. mit idiopathischer Hämochromatose, ist bereits bekannt (OR = 8,0) (169). Bei dieser Erkrankung handelt sich um einen angeborenen, autosomal rezessiv vererbaren Eisenstoffwechseldefekt, als dessen Folge es zu einer beschleunigten und vermehrten Resorption und organschädigenden Ablagerung von Eisen in Leber, Pankreas, Herz, Gonaden, Hypophyse, Gelenken und Gehirn kommt. Die idiopathische Hämochromatose zählt mit einer Inzidenz von 1:10.000 bis 1:15.000 der Bevölkerung zu den häufigsten vererbaren Stoffwechselerkrankungen. Darüber hinaus finden sich bei Patienten mit idiopathischen Hämochromatose aufgrund des Kopplungsgleichgewichts zum HLA-B-Lokus auch Assoziationen mit HLA-B*14 und HLA-B*07 bzw. den Haplotypen HLA-A*03:B*07 und HLA-A*03:B*14 (169). Genetische Studien konnten ebenfalls in Familienuntersuchungen eine Kopplung im Erbgang zwischen diesen Merkmalen und der Erkrankung nachweisen (169). Die Assoziation mit dem Merkmal HLA-A*03 ist am stärksten in der Patientengruppe mit multiplen Meningeomen (OR = 20,3) und mit dem HLA-B*14 in der Patientengruppe mit malignen Meningeomen (OR = 41,0) ausgeprägt. In der Patientengruppe mit malignen Meningeomen zeigten sich ebenso wie auch bei Patienten mit Hämochromatose erhöhte Frequenzen der Kombinationen (“Haplotypen”) HLA-A*03:B*14 (OR = 104,0), HLA-A*03:B*07 (OR = 5,0). Es wäre durchaus denkbar, daß die Merkmale HLA-A*03, HLA-B*07, HLA-B*14 und die HLA-Haplotypen HLA-A*03:B*14, HLA-

A*03:B*07 gleichzeitig die Entstehung von idiopatischer Hämochromatose und multiplen sowie malignen Meningeomen beeinflussen. Die Merkmale HLA-Cw*08 und HLA-DR*13 sind bis jetzt mit keiner Erkrankung in Verbindung gebracht worden. Auffallend ist die relativ stark erhöhte Frequenz des HLA-Merkmals HLA-Cw*08 (OR = 31,9) in der Patientengruppe mit malignen Meningeomen. Dies könnte auf eine mögliche wichtige Rolle dieses Merkmals in der Entstehung der malignen Meningeome hinweisen. Allerdings ist ein Kopplungsungleichgewicht von Cw*08 mit HLA-B*14 bekannt (169), so daß eine Erhöhung dieses Merkmals automatisch auch eine Erhöhung von Cw*08 nach sich ziehen würde. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein Individuum mit den HLA-Merkmalen und -Haplotypen: A*03, B*07, B*14, Cw*08, DR*13 und A*03:B*14, A*03:B*07 ein wesentlich höheres Risiko an einem malignen Meningeom zu erkranken hat, als ein Individuum mit unauffälligen Frequenzen der oben genannten HLA-Merkmale und -Kombinationen. Ferner könnte spekuliert werden, daß die Präsenz der HLA-Merkmale und -Kombinationen ("Haplotypen"): A*03, B*07, B*14, Cw*08, DR*13 sowie A*03:B*14, A*03:B*07 bei Meningeompatienten zur Meningeomentartung führen kann.

Abschließend muß allerdings eindringlich darauf verwiesen werden, daß die Patientenzahlen mit Rezidivmeningeomen, multiplen und malignen Meningeomen in der vorliegenden Arbeit eher gering sind. Deshalb ist die Beurteilung der hier aufgefundenen HLA-Assoziationen schwierig. Die Notwendigkeit, weiterführend zahlenmäßig größere Patientengruppen zu untersuchen, ist unübersehbar.

6.4. HLA und solide periphere Tumoren

Assoziationen von HLA-Markern mit soliden Tumoren, wie z. B. dem kolorektalen Karzinom, dem Nasopharynx- oder dem Schilddrüsenkarzinom, sind zurückliegend bereits beschrieben worden (24, 29, 31, 37). In diesen Arbeiten wurde HLA-B*18 bei malaiischen Patienten mit Pharynxkarzinom ($p = 0,0027$, OR = 4,4) (29) und in einer griechischen Studie bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom ($p < 0,025$, OR = 2,3) (31) signifikant erhöht gefunden. Romano et al. (131) fanden eine signifikante Assoziation zwischen HLA-DR7 (heute bekannt als HLA-DRB1*07) und einer geringeren Anfälligkeit gegenüber Lungenkrebs. Demgegenüber zeigten Sridama et al. (37) eine signifikante Erhöhung der HLA-DR7-Expression bei Patienten mit Schilddrüsenkrebs auf ($p < 0,004$). In einer Studie zum Nierenzellkarzinom fand den Kantor et al. (85) erhöhte Frequenzen der Einzelmerkmale HLA-DR8 und HLA-Bw44 (heute B*44) sowie des Haplotypes HLA-A3:B7:DR2 (DR2 entspricht DRB1*15 und DRB1*16). In einer weiteren, unter den noch verhältnismäßig wenigen Studien, in denen auch erweiterte Haplotypen betrachtet wurden, beschrieben Hildesheim et al. (70) eine negative Assoziation von HLA-DRB1*1501:DQB1*0602 mit Neoplasien der Cervix (OR = 0,21). Andere Studien hingegen (7, 138), die ebenso Neoplasien der Cervix auf mögliche Assoziationen mit spezifischen HLA-Markern untersuchten, ergaben, daß HLA-DRB1*1501 und HLA-DQB1*0602 das Risiko von Erkrankungen der Cervix eher erhöhen können.

Es ist ersichtlich, daß es noch keinen wirklichen Konsens darüber gibt, ob eine zweifelsfreie Korrelation spezifischer HLA-Marker mit soliden Tumoren besteht, obwohl die Autoren überzeugt davon sind, daß das HLA-System einen Einfluß auf die Anfälligkeit gegenüber Tumoren bzw. auf die Entwicklung solider Tumoren ausübt. Über eine eventuelle Einbeziehung des HLA-Typs zu diagnostischen und prognostischen Zwecken kann derzeit keine endgültige Aussage gemacht werden. Zur Zeit verbleibt die Interpretation und

der Vergleich von Ergebnissen, zumindest teilweise auf Grund der geringen Anzahl von Studien und der darin untersuchten Patienten und Kontrollprobanden, noch schwierig.

Wie schon in der Einleitung aufgeführt, wurden bereits zu vielen, auch nicht neoplastischen Erkrankungen, Untersuchungen zum Einfluß des HLA-Systems auf deren Entstehung, Verlauf und Prognose durchgeführt. An dieser Stelle sollen noch die Narkolepsie und die multiple Sklerose erwähnt werden. Obwohl auf Grund verschiedener Beobachtungen von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden muß, konnte in einer Studie zur Narkolepsie (122) bei spanischen Patienten eine positive Assoziation mit dem HLA-Haplotyp DRB1*1501:DRB5*0101:DQA*01*0102:DQB1*0602 gefunden werden, während der Haplotyp DRB1*0701:DRB4*01:DQA1*0201:DQB1*02 in der Patientengruppe mit einer verringerten Häufigkeit auftrat. Bei der multiplen Sklerose (MS) ist mehrfach ein möglicher Einfluß des HLA-Merkmals DRB1*15 diskutiert worden (30, 53). Fukasawa et al. (58) beschreiben in verschiedenen ethnischen Gruppen die Assoziation des Haplotyps HLA-DRB1*1501:DRB5*0101:DQA1*0102:DQB1*0602 mit der Entwicklung der multiplen Sklerose. Fogdell-Hahn et al. (54) berichten über eine erhöhte Frequenz von HLA-DPB1*0501 bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Liblau und Gautmann (98) führten bei 200 MS-Patienten und 210 gesunden Probanden eine HLA-Typisierung durch und fanden die schon bekannte Assoziation mit dem Merkmal HLA-DRB1*1501, DQB1*06 (OR = 3,6) sowie unabhängig von HLA-DRB1*1501 und DQB1*06 mit HLA-A*0301 (OR = 2,1). Dabei hatten die Individuen mit HLA-A*0201 (OR = 0,52) ein verringertes Risiko, an MS zu erkranken, während sich das relative Risiko bei Individuen mit HLA-DRB1*1501:DQB1*06 und HLA-A*0201 von 3,6 auf 1,5 verringerte. In der vorliegenden Studie hatten die untersuchten Individuen mit HLA-A*02 ein erhöhtes Risiko (OR = 1,84), am Meningeom zu erkranken. Es wäre durchaus denkbar, daß ein und dasselbe Merkmal das relative Risiko, an MS zu erkranken, einerseits verringert, das relative Risiko, an einem Meningeom zu erkranken aber steigert.

6.5. HLA und hirneigene Tumoren

Nitta et al. (112) untersuchten eine Gruppe von 42 japanischen Gliompatienten und berichteten über eine signifikant ($p < 0,05$) erhöhte Frequenz von HLA-A24 (A9) (heute bekannt als HLA-A*24). In einer weiteren Untersuchung einer ebenso kleinen Gruppe von 35 japanischen Gliompatienten durch Takai, Yoshida et al. (179) bestätigte sich das vermehrte Auftreten von HLA-A24 im Rahmen einer gliomatösen Erkrankung jedoch nicht. Diese Autoren fanden aber in der Patientengruppe eine erhöhte HLA-B61-Frequenz ($pc < 0,064$) und ein Fehlen ($pc < 0,04$) von HLA-DRw6-Merkmalen (heute als HLA-DRB1*13 und HLA-DRB1*14 bezeichnet), was wiederum nicht in der japanischen Patientengruppe von Nitta et al. (112) gefunden werden konnte.

In der Schweiz untersuchten de Moerloose et al. (106) eine Gruppe von 80 Gliompatienten und fanden eine erhöhte Frequenz von HLA-Bw35 und HLA-DRw1 (heute als HLA-B*35 und HLA-DRB1*01 bezeichnet), zwischen denen ein Kopplungsungleichgewicht bekannt ist (13). Es wurde daher vermutet, daß der HLA-Haplotyp Bw35:DRw1 als Ganzes eine Rolle bei Gliomerkrankungen spielen könnte. Jedoch blieben die p-Werte nach Korrektur nicht im signifikanten Bereich. Bei der Untersuchung der Verteilung beider HLA-Merkmale bezogen auf das Alter bei Diagnosestellung, die Blutgruppe und den Grad der Malignität konnte

keine klare Assoziation gefunden werden. Lediglich bei Differenzierung nach den Geschlechtern war HLA-Bw35 bei 44,7 % der männlichen und nur bei 21,2 % der weiblichen Patienten zu finden ($p < 0,05$).

Die in dieser Arbeit gefundenen HLA-Assoziationen drücken sich aus in einer erhöhten Frequenz der Einzelmarker HLA-A*02 (OR = 1,8) und HLA-DQB1*05 (OR = 1,7) sowie der HLA-Kombinationen/Haplotypen: Cw*03,08 (OR = 31,2), DRB1*01,04 (OR = 4,0), DQB1*05,0302 (OR = 7,0), A*02:DRB1*04 (OR = 2,4), A*02:DQB1*0302 (OR = 3,1), A*02:DRB1*04:DQB1*0302 (OR = 3,0) und in einer verringerten Frequenz der Einzelmerkmale HLA-A*01 (OR = 0,5), HLA-A*28 (OR = 0,3) sowie der Kombinationen HLA-A*01:B*08:DRB1*03 (OR = 0,2), HLA-A*28:DQB1*0301 (OR = 0,08), HLA-A*01:DRB1*03:DQB1*02 (OR = 0,1). Sie konnten weder in den oben genannten japanischen Untersuchungen (112, 179), noch in der schweizerischen Arbeit (106) nachgewiesen werden. Die augenscheinlichen Widersprüche zwischen den einzelnen Studien aus der Literatur untereinander sprechen nicht für eine besondere HLA-Assoziation der Gliomaerkrankung. Jedoch ist bei diesem Schluß zu beachten, daß zumindest zwischen den kaukasischen Glioma-Patienten der deutschen und der schweizer Gruppen mit den zwei japanischen Gruppen bereits beim Vergleich der Verteilung der HLA-Merkmale von gesunden Gruppen rassische Unterschiede auftreten. Obwohl dies die einzigen HLA-Untersuchungen bei Gehirntumoren im weiteren Sinne sind, ist ein Vergleich mit den in der vorliegenden Arbeit erstellten Befunden weit hergeholt, da Meningeome eine vollkommen andere Erkrankungsgruppe darstellen als die Gliome. Es sind daher, falls vorhanden, wohl eher unterschiedliche Assoziationen bezüglich der Anfälligkeit von Individuen mit der einen oder anderen Tumorart bzw. in der Tumorgenese von Meningeomen und Gliomen zu vermuten.

6.5.1. Hormonale Einflüsse auf die Tumorentstehung und geschlechtsspezifische Differenzen

Die in der vorliegenden Studie aufgetretenen geschlechtsspezifischen Differenzen könnten im Zusammenhang mit dem Einfluß von Geschlechtshormonen auf die Immunantwort gesehen werden und sind bereits für andere Krankheiten beschrieben worden, wie z. B. bei rheumatischen Erkrankungen (79) oder Leukämie (50). In diesem Zusammenhang sollen weitere Arbeiten von De Moor et al. (48) nicht unerwähnt bleiben, die einen hormonalen Einfluß bei Personen mit einem bestimmten HLA-Merkmal auf Leukämie beschreiben. Weiterhin ist auch eine Beziehung zwischen der Serumkonzentration von Sexualhormonen und dem HLA-Typ beschrieben worden (59, 79). Der Fakt, daß Meningeome bei Frauen als bei Männern deutlich häufiger auftreten, daß sie mit Brust-Malignomen koinzidieren und bei Schwangerschaft vermehrt progredient sind, läßt in diesem Zusammenhang den Aspekt der Sexual- und Wachstumshormone und deren Rezeptoren in Meningeomen von großem pathogenetischem Interesse erscheinen, wobei die Assoziation mit HLA-Markern diesbezüglich erklärbar wäre.

Moguliewsky et al. (104) untersuchten 21 Meningeome auf das Vorhandensein von hormonalen Rezeptoren. Von diesen 21 Meningeomen wiesen 5 Estrogenrezeptoren (ER) und 20 Progesteronrezeptoren (PR) auf. Diese Rezeptoren konnten in der cytosolischen und in der nukleären Form dargestellt werden. Es wurde dabei jedoch keine Korrelation zwischen dem ER- und PR-Spiegel und der Plasmakonzentration dieser Hormone gefunden. In einer anderen Arbeit von Poisson et al. (123) wurden 25 Meningeome, 9

Gliome und 4 intracranielle Metastasen untersucht. Dabei wurden die Progesteronrezeptoren bei 24 Meningeomen gefunden. Die Androgenrezeptoren traten außer bei 23 Meningeomen weiterhin auch bei 8 Gliomen auf. Intracranielle Metastasen, darunter auch Brustkarzinommetastasen sowie anaplastische Meningeome, wiesen hingegen keine Progesteron- oder Estrogenrezeptoren auf. Die ermittelten Daten deuten auf einen hormonalen Einfluß in der Entstehung von verschiedenen Tumorarten hin. Sanson et al. (139) konnten bei 31 anaplastischen Meningeomen einen Gendefekt am Chromosom 22 und ein gleichzeitiges Auftreten von 3 der 6 histologischen Parameter (Kernpolymorphismus, Verminderung der Kern-Plasma-Relation, eine erhöhte Mitoseaktivität) feststellen. In Verbindung mit den Untersuchungen von Poisson zeigen die ermittelten Daten, daß ein Zusammenhang zwischen dem Verlust der Progesteronrezeptoren und dem Vorhandensein des Gendefekts an Chromosom 22 sowie dem Auftreten der histologischen Parameter einerseits und der Entartung des Meningeoms andererseits bestehen kann. Schrell et al. (144) fanden, daß die Meningeome zwischen 40 % bis 100 % Bindungsstellen für Progesteron aufweisen, dagegen weniger oder überhaupt keine für Östrogen. Es war allerdings unklar, ob der Progesteronrezeptor als inaktive cytosolische oder als aktive nukleäre Form vorliegt. Diesbezüglich ist es höchst kontrovers, ob ein erhöhter Besatz an Progesteronrezeptoren auch tatsächlich wachstumssteigernde Effekte mit sich bringt. In einer anderen Untersuchung von Black et al. (15) zeigten sich auch geschlechtsbezogene Unterschiede in der Verteilung der hormonalen Rezeptoren. So wurden in einer Gruppe von 517 Meningeompatienten bei 81,0 % der Frauen und nur bei 40,0 % der Männer Progesteronrezeptoren nachgewiesen. Dies deutet darauf hin, daß die höhere Anfälligkeit der Frauen zur Meningeomentstehung möglicherweise im Zusammenhang mit dem höheren Vorkommen der Progesteronrezeptoren im Meningeom bei Frauen steht. In der Untersuchung von Lee et al. (95) konnten die ermittelten Ergebnisse der oben genannten Studien auch in einer chinesischen Gruppe von Meningeompatienten bestätigt werden. Sie fanden bei 6 von 17 Meningeomen die Östrogen- und bei 14 von 17 die Progesteron- sowie Androgenrezeptoren. Roelnik et al. (130) berichteten über ein Fortschreiten der Krankheitssymptome und Größenzunahme der Meningeome bei Frauen während der Schwangerschaft. Da es in dieser Zeit zur Erhöhung des Progesteronspiegels im Plasma kommt, könnte man spekulieren, daß dadurch die vorhandenen Progesteronrezeptoren im Meningeom angeregt werden, dies könnte zur Tumorprogression und einem Fortschreiten der Krankheitssymptome führen. Grunberg et al. (62) beschreiben die Wirksamkeit von Progesteronrezeptorblockern wie Mifepriston (RU 486). Die Ansprechrate (Tumorregression oder unveränderter Zustand) bei nichtresezierbaren Meningeomen lag bei 50-60 %. Dies konnte in der Untersuchung von Lamberts et al. (94) bestätigt werden. Die Fallzahlen sind in beiden Studien jedoch gering und die Patientenauswahl nicht einheitlich, so daß eine allgemeine Empfehlung zur Hormontherapie derzeit noch nicht ausgesprochen werden kann. Eine Hormontherapie kann jedoch in Einzelfällen bei inoperablen, symptomatischen Meningeomen erwogen werden. Die oben aufgeführten Ergebnisse deuten auf ein mögliches Zusammenwirken von hormonalen, genetischen und immunologischen Einflüssen auf die Tumorentstehung und -progression hin. Es ist vorstellbar, daß nur bei einem Zusammenkommen dieser Einflüsse die Tumorgenese überhaupt möglich wird. Bei der in der vorliegenden Arbeit festgestellten geschlechtsabhängigen Verteilung der HLA-Merkmale traten signifikante Unterschiede auf. So waren bei weiblichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die

Häufigkeit des HLA-Merkmales HLA-B*07 (OR = 1,6) erhöht, während die Häufigkeit der HLA-A*30 (OR = 0,5) und HLA-A*31 (OR = 0,4) verringert auftraten. Demgegenüber waren bei männlichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Frequenzen von HLA-A*30 (OR = 7,1), HLA-A*31 (OR = 2,8) erhöht, die Frequenz von HLA-B*07 (OR = 0,8) aber verringert.

Eine erhöhte Frequenz von HLA-B*07 wurde auch bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit (präsenile Demenz) beschrieben (159). Die Alzheimer-Krankheit ist durch eine unaufhaltsam fortschreitende Hirnatrophie mit zunehmender Demenz (Merkfähigkeits- und Denkstörungen) gekennzeichnet. Die Erkrankung tritt im 5 bis 6 Lebensjahrzehnt auf und geht mit einem genetischen Defekt des Chromosom 21 einher. Ebenso wie beim Meningeom sind Frauen häufiger als Männer betroffen. In Gegensatz zum Meningeom ist bei der Alzheimer-Krankheit ein Defizit cholinergischer Strukturen nachgewiesen worden, vor allem ein Mangel an Cholinacetyltransferase (CAT), die für die Synthese des Acetylcholins verantwortlich ist. Dieses cholinerge Defizit (CAT-Mangel) korreliert mit histologischen Veränderungen und dem Grad mnestischer Funktionsstörungen (103). Die Träger von HLA-B*07 haben ein relativ schwaches Risiko (OR = 2,8), eine Alzheimer-Krankheit zu entwickeln. Kommt HLA-B*07 jedoch zusammen mit HLA-Cw*03 kombiniert bzw. auf demselben Haplotyp vor, steigt das relative Risiko (OR = 28,0) auf das 10fache (159). Dies zeigt, daß nicht das einzelne HLA-Merkmal, sondern die Kombinationen von mehreren HLA-Merkmalen das relative Risiko, an Meningeom oder an Alzheimer-Krankheit zu erkranken, bestimmen. Die Tatsache, daß Meningeome deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten, könnte möglicherweise durch geschlechtsabhängige Unterschiede in der Verteilung der einzelnen HLA-Merkmale erklärt werden.

Die in dieser Arbeit gefundenen geschlechtsbedingten Unterschiede in der Verteilung der HLA-Merkmale traten in der Studie von de Moerloose nicht auf. Auch durch die Untersuchungsergebnisse einer weiteren Gruppe von 65 deutschen Gliompatienten kaukasischer Rasse von Machulla et al. (99) konnte die Studie von de Moerloose nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu der von de Moerloose benutzten ungenaueren serologischen Untersuchungstechnik, ist hier bereits moderne DNA-Typisierungstechnik eingesetzt worden. Weiterhin ist bis jetzt keine Studie durchgeführt worden, die eine Beziehung zwischen dem Hormonstatus von Personen mit einem bestimmten HLA-Merkmal auf die Meningeomentstehung beschreibt. Derzeit liegen keine weiteren diesbezüglichen Arbeiten oder Studien über eine mögliche HLA-Assoziation der Meningeome vor. Die hier aufgeführten Ergebnisse sind nur vorläufig interpretierbar, da keine eindeutige starke Assoziation nachzuweisen ist, die mehr auf die Beteiligung des HLA-Types als Hintergrundeffekt bei der Erkrankungsentstehung und Verlauf hinweist. Die ermittelten Daten deuten daraufhin, daß die Anfälligkeit zur Meningeomentstehung und Meningeomentartung sowohl mit einzelnen HLA-Merkmalen als auch mit bestimmten HLA-Kombinationen in diesem Sinne assoziiert sein könnte.

7. Zusammenfassung

Meningeome gehen von den Arachnoidea-Deckzellen aus, sind fast immer gutartig, wachsen langsam verdrängend und gelegentlich arrodierend in die Schädelknochen ein. Dabei liegen sie meist breitflächig der Dura an, sind durch eine bindegewebige Kapsel gegenüber dem umliegenden Hirngewebe scharf begrenzt, gut vaskularisiert und weisen oft konzentrische Kalkablagerungen auf (Psammom-Körper). Meningeome bleiben nicht selten neurologisch asymptomatisch. Sie werden im mittleren bis höheren Lebensalter allmählich durch Reiz- und erst später durch Ausfallserscheinungen manifest (epileptische Anfälle, Hirnnervensymptome und Pyramidenbahnzeichen).

Im Rahmen der Immunantwort gegen infektiöse Agentien und neoplastisch entartete Zellen spielt die Expression humaner Leukozytenantigene eine essentielle Rolle. Untersuchungen zu Assoziationen einzelner HLA-Merkmale oder HLA-Haplotypen mit verschiedenen Krankheiten haben u.a. auch Korrelationen zwischen verschiedenen HLA-Markern und Tumorerkrankungen aufgezeigt. Obwohl klinisch noch nicht unbedingt verwendbar, sind sie ein notwendiger Beitrag zum Verständnis der Mechanismen der Tumorgenese. Bisher gab es jedoch noch keine Untersuchungen zu Assoziationen zwischen dem HLA-System und Meningeomen.

In der vorliegenden Studie wurden 60 deutsche Patienten kaukasischer Abstammung aus Mitteldeutschland als eine genetisch vermutlich einheitliche Gruppe untersucht. Das Durchschnittsalter der gesamten Gruppe betrug zum Zeitpunkt der Erkrankung 52,3 Jahre. Unter den Patienten waren 37 (61,7 %) weiblichen und 23 (38,3 %) männlichen Geschlechtes. In der Gesamtpatientengruppe waren die Keilbeinflügelmeningeome am häufigsten vertreten (30,0 %). Diese waren auch in der weiblichen (24,3 %) und in der männlichen (39,1 %) Patientengruppe die häufigsten. Die höchste Meningeomrate (33,3 %) trat unabhängig vom Geschlecht in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren auf, während die geringste Rate (1,7 %) in der jüngsten Altersgruppe der untersuchten Patientengruppe im Alter von 21-30 Jahren zu verzeichnen war. Die meisten Patienten (70,0 %) konnten dem WHO-Grad I zugeteilt werden. Kein Patient hatte ein Meningosarkom. Unterschiede zwischen den Geschlechtern traten bei Meningeomen des WHO-Grades III auf, die bei Frauen (8,1 %) deutlich häufiger als bei Männern (4,3 %) auftraten. Während die weiblichen Patienten hauptsächlich (81,1 %) Meningeome des WHO-Grad I hatten, wiesen die männlichen Patienten fast gleichhäufig die WHO-Grade I (52,2 %) und II (43,5 %) auf. Trotzdem war der WHO-Grad I bei weiblichen (81,1%) wie auch bei männlichen Patienten (52,3 %) der häufigste. Die Patienten mit unterschiedlichen WHO-Graden ließen sich auch altersabhängig einteilen. Die meisten Patienten mit WHO-Grad I fanden sich in der Altersgruppe 51-60 (28,1 %) und 61-70 (13,2 %), während die Patienten mit dem WHO-Grad II und WHO-Grad III in der Altersgruppe 41-50 (10,0 %, 3,4 %) am häufigsten vertreten waren.

Von den insgesamt 60 untersuchten Patienten wurden bei 3 (5,0 %) Patienten multiple Meningeome und bei 2 (3,4 %) Patienten Rezidivmeningeome diagnostiziert. Auffallend war das ausschließliche Auftreten der multiplen Meningeomen bei weiblichen Patienten (8,1 %). Andererseits waren die Rezidivmeningeome bei den Männern (4,3 %) häufiger als bei Frauen (2,7 %) zu finden.

In der Patientengruppe wurden Frequenzen der HLA-Merkmale A, B, Cw, DRB1, DRB3/4/5 und DQB1 untersucht und mit der HLA-Merkmalverteilung in einer Kontrollgruppe gesunder Probanden (Blutspender aus der gleichen Region) verglichen. Zur histologischen Diagnose und Bestimmung des Grades der Differenzierung des Tumors wurden lichtmikroskopische Untersuchungen in den Gewebsproben der Patienten durchgeführt.

In der Gesamtpatientengruppe war im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit folgender HLA-Einzelmerkmale erhöht: A*02 (76/157, 48,4 % vs. 38/60, 63,3 %, $p < 0,05$, OR = 1,8), DQB1*05 (44/157, 28 % vs. 24/60, 40 %, OR = 1,7). Demgegenüber war die Frequenz von HLA-A*01 (50/157, 31,8 % vs. 5/60, 8,3 % $p < 0,05$, OR = 0,5) und HLA-A*28 (18/157, 11,5 % vs. 2/60, 3,3 %, $pf < 0,05$, OR = 0,3) verringert. Weiterhin war in der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit der folgenden HLA-Kombinationen erhöht: Cw*03,08 (0/157, 0,0 % vs. 5/60, 8,3 %, $p < 0,05$, OR = 31,2), DRB1*01,04 (4/157, 2,5 %, vs. 6/60, 10 %, $pf < 0,03$, OR = 4,0), DQB1*05,0302 (2/157, 1,3 % vs. 5/60, 8,3 %, $pf < 0,03$, OR = 7,0), A*02:DRB1*04 (16/157, 10,2 % vs. 13/60, 21,7%, $pc < 0,05$, OR = 2,4), A*02:DQB1*0302 (12/157, 7,6 % vs. 13/60, 21,7 %, $pc < 0,008$, OR = 3,1), A*02:DRB1*04:DQB1*0302 (12/157, 7,6 % vs. 12/60, 20,0 %, $pc < 0,02$, OR = 3,0), während die HLA-Kombinationen A*01:B*08:DRB1*03 (22/157, 14,3 % vs. 2/60, 3,3 %, $pf < 0,01$, OR = 0,21), A*28:DQB1*0301 (13/157, 8,3 % vs. 0/60, 0,0 %, $pf < 0,02$, OR = 0,08), A*01:DRB1*03:DQB1*02 (24/157, 15,3 % vs. 2/60, 3,3 %, OR = 0,1) in der Patientengruppe verringert auftraten.

Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung der HLA-Merkmale traten in der vorliegenden Arbeit erwartungsgemäß signifikante Unterschiede auf. So war bei weiblichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des HLA-Merkmals HLA-B*07 (18/94, 19,1 % vs. 10/37, 27,0 %, OR = 1,6) erhöht, während die Häufigkeit der Merkmale HLA-A*30 (6/94, 6,4 % vs. 1/37, 2,6 %, OR = 0,5) und HLA-A*31 (5/94, 5,3 % vs. 1/37, 2,6 %, OR = 0,4) verringert vorkamen. Demgegenüber waren bei männlichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Frequenzen von HLA-A*30 (1/63, 1,6 % vs. 3/23, 13,0 %, OR = 7,1), HLA-A*31 (1/63, 1,6 % vs. 1/23, 4,3 %, OR = 2,8) erhöht und die Frequenz von HLA-B*07(15/63, 23,8 % vs. 5/23, 21,7 %, OR = 0,8) verringert. Die ermittelten Daten deuten auf eine Anfälligkeit von Personen mit bestimmten einzelnen HLA-Merkmalen sowie HLA-Kombinationen für die Entstehung symptomatischer cranieller Meningeome hin. Der Fakt, daß Meningeome deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten, könnte möglicherweise mit geschlechtsbezogenen Unterschieden in der Verteilung der einzelnen HLA-Merkmale in Beziehung stehen oder aber ein Ausdruck eines hormonspezifischen Hintergrunds für die Meningeomentstehung sein.

In der vorliegenden Arbeit war in der Patientengruppe mit Rezidivmeningeomen im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des HLA-Merkmals B*07 (OR = 3,7) erhöht. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung in dieser Gruppe war die Häufigkeit des HLA-Merkmals B*07 bei Frauen (OR = 20,6) stark erhöht und bei Männern (OR = 0,6) verringert. Diese Verteilung des HLA-Merkmales B*07 bei Frauen stimmt mit der Verteilung des HLA-Merkmales B*07 in der gesamten Patientengruppe überein. Es läßt sich daher vermuten, daß die Entstehung von Rezidivmeningeomen wohl eher mit der Radikalität der

chirurgischen Intervention in Verbindung zu bringen ist, wobei das gleichzeitige Auftreten des Merkmales HLA-B*07 begünstigend wirken könnte. In der kleinen Patientengruppe mit multiplen Meningeomen waren im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit von folgenden HLA-Merkmalen erhöht: A*03 (OR = 20,3), B* 07 (OR = 26,0). Alle Patienten mit multiplen Meningeomen waren weiblich. Im Vergleich mit der weiblichen Kontrollgruppe sind die Assoziationen der Patientengruppe mit oben genannten HLA-Merkmalen noch stärker ausgeprägt: A*03 (OR = 31,0), B*07 (OR = 28,9). In der weiteren Patientengruppe mit malignen Meningeomen (WHO-Grad III) waren die Frequenzen von HLA-Merkmalen und -Haplotypen A*03 (OR = 6,8), B*14 (OR = 41,0), B*07 (OR = 1,2), Cw*08 (OR = 17,5), DR*13 (OR = 2,3), A*03:B*14 (OR = 104,0), A*03:B*07 (OR = 5,0) im Vergleich mit der Kontrollgruppe erhöht. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung in dieser Gruppe waren bei den weiblichen Patienten die Häufigkeiten der folgenden HLA-Merkmale und Kombinationen erhöht: A*03 (OR = 7,4), B*14 (OR = 43,6), Cw*08 (OR = 26,1), B*07 (OR = 2,5), DR*13 (OR = 4,0), A*03:B*14 (OR = 113,0), A*03:B*07 (OR = 12,0). Bei männlichen Patienten waren HLA-A*03 (OR = 5,1), -B*14 (OR = 31,9), -Cw*08 (OR = 31,9), und A*03:B*14 (OR = 125,0) häufiger sowie DR*13 (OR = 0,7) verringert, wobei die Verringerung der Frequenzen des Merkmals HLA-B*07 (15/63, 23,0 % vs. 0/1, 0,0 %, OR = 1,0) und der Kombination HLA-A*03:B*07 (4/63, 6,3 % vs. 0/1, 0,0 %, OR = 4,4) nicht signifikant waren.

Die gefundenen Differenzen behielten im wesentlichen nach Anwendung der Kreuzprodukt-Formel (OR) ihre statistische Signifikanz. Aus der vorliegenden Arbeit ergeben sich vor allem Hinweise darauf, daß nicht unbedingt nur Einzelmerkmale des HLA-Systems ausschlaggebend für die Tumorgenese und -entartung sein können, sondern eher das Auftreten der Kombinationen bestimmter HLA-Marker oder -Haplotypen beteiligt sein könnte.

Auf Grund der Komplexität des HLA-Systems und der offenbar nicht sehr starken Assoziation, sowie der kleinen Zahlen absoluter Häufigkeiten, können sichere Aussagen endgültig nur mit Hilfe von größeren Patientengruppen bzw. durch Bestätigung in weiteren Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen erbracht werden. Die Notwendigkeit der prospektiven Studien zur Überprüfung der erhobenen HLA-Befunde sowie eines Langzeit-Follow-up bei der Probandengruppe ist deutlich. Dazu sollten größere Gruppen, wie z. B. Register oder Dateien von Blutspendern über längere Zeiträume (jährlich über 10 Jahre) regelmäßig überprüft und die Individuen, die an Meningeomen erkranken, diesbezüglich getestet werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Adegbite AB, Khan MI, Paine KWE, Tan LK: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg* 58; 51-56 (1983)
2. AL-Rodhan NRF, Laws ER: Meningioma: A Historical study of the Tumor and Its Surgical Management. *Neurosurgery* 26 (5); 832-847 (1990)
3. AL-Rodhan NRF, Laws ER: The History of Intracranial Meningiomas. In: O.Al Mefty (ed.): *Meningiomas*. Chapt. 1. Raven Press, New York, 1991, pp 1-7
4. Alvarez F, Roda JM, Romero MP, Morales C, Sarmiento MA, Blazques MG: Malignant and Atypical Meningiomas: A Reappraisal of Clinical, Histological, and Computed Tomographic Features. *Neurosurgery* 20 (5); 688-694 (1987)
5. Amiel JL: Study of leukocyte phenotypes in Hodgkin's disease in Curtoni ES, Mattiuz PL, Tosi RM: *Histocompatibility Testing 1967*. Copenhagen, Munksgaard, 1967, pp 79-81
6. Annegers JF, Laws ER, Kurland LT: Head trauma and subsequent brain tumor. *Neurosurgery* 4; 203-206 (1979)
7. Babbitt BP, Allen PM, Matsueda G, Haber E, Unanue ER: Binding of immunogenic peptides to Ia histocompatibility molecules. *Nature* 317; 359-361 (1985)
8. Bach FH, Alberflni RJ, Amos DB, Ceppellini R, Mattiuz PL, Miggiano VC: Mixed leukocyte culture studies in families with known HLA-A genotypes. *Transplant Proc* 1; 339-341 (1969)
9. Bach FH, Hirschom K: Lymphocyte interaction: a potential histocompatibility Test in vitro. *Science* 143; 813 (1969)
10. Baird M, Gallagher PJ: Recurrent intracranial and spinal meningiomas: clinical and histological features. *Clin. Neuropathol.* 8 (1); 41-44 (1989)
11. Batchelor JR, Fiedler HJ, Walport MJ: HLA class II complement genes and susceptibility to systemic lupus erythematosus (SLE). In Dupont B (ed): *Immunobiologie of HLA*. Springer, New York, 1989, p 447
12. Bateman AC, Howell M: Human leukocyte antigens and cancer is it in our genes? *J Pathol* 188; 231-236 (1999)
13. Baur MP, Neugebauer M, Albert ED: Reference tables of two-locus haplotype frequencies for all MHC marker loci. In: Albert ED, Bauer MP, Mayer WR, (Hrsg): *Histocompatibility Testing 1984*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1984, p 955
14. Black PM: Meningiomas. *Neurosurgery* 32; 643-657 (1993)
15. Black PM: Hormones, radiosurgery and virtual reality: new aspects of meningioma management. *Meningiomas. Can J Neurol Sci* 24 (4); 302-6 (1997 Nov)
16. Bender K: *Das HLA-System*. Biotest AG, Dreieich, 1987 pp 19-34
17. Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Charron D, Dupont B, Ehrlich H, Fauchet R, Mach B, Mayr WR, Parham P, Sasazuki T, Schreuder T, Strominger JLSvejgaard A, Terasaki PI: Nomenclature for factors of the HLA system 1996. *Tiss Antigens* 49; 297-321 (1997)
18. Bodmer WF: HLA 1987, in Dupont B (ed): *Immunobiologie of HLA*. Springer, New York, 1989, pp 1-9

19. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC: Structure of the human class I histocompatibility antigen. HLA-A 2. *Nature* 329; 506-512 (1987a)
20. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC: The foreign antigen binding site and T-cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature* 329; 512-518 (1987b)
21. Begemann M: Das HLA-System des Menschen. *Med. Klein.* 77, 1982 pp14-15
22. Böyum A: A one-stage procedure for isolation of granulocytes and lymphocytes from human blood. *Scand J Clin Lab Invest* 21; 77-89 (1968)
23. Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC, Stern LJ, Urban RG, Strominger JL, Wiley DC: Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 3; 33-39 (1993)
24. Burt RD, Vaughan TL, McKnight B, Davis S, Beckmann AM, Smith AG, Nisperos B, Swanson GM, Berwick M: Associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5; 879-887 (1996)
25. Buus S, Sette A, Colon SM, Miles C, Grey HM: The relation between major histocompatibility complex (MHC) restriction and the capacity of Ia to bind immunogenic peptides. *Science* 235; 1353-1358 (1987)
26. Cabrera T, Collado A, Fernandez MA, Ferron A, Sancho J, Ruiz-Cabello F, Garrido F: High frequency of altered HLA class I phenotypes in invasive colorectal carcinomas. *Tiss Antigens* 52; 114-123 (1998)
27. Cabrera T, Ruiz-Cabello F, Garrido F: Biological implications of HLA-DR expression in tumours. *Scand J Immunol* 41; 398-406 (1995)
28. Candore G, Colucci AT, Modica MA, Coruso C: HLA-B8, DR3 T-cell impairment is completely restored by in treatment with interleukin-2. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* (1991); 13(4): 551-61.
29. Chan SH, Chew CT, Prasad U, Wee GB, Srinivasan N, Kunaratnam N: HLA and nasopharyngeal carcinoma in Malays. *Br J Cancer* 51; 1869-1887 (1998)
30. Chataway J, Feakes R, Corradu F, Gray J, Deans J, Fraser M, Robertson N, Broadley S, Joney H, Clayton D, Goodfellow P, Sawcer S, Compston A: The genetics of multiple sclerosis: principles, background and updated results of the United Kingdom systematic genome screen. *Brain* 121; 1869-1887 (1998)
31. Chatzipetrou MA, Tarassi KE, Konstadoulakis MM, Pappas HE, Zafirellis KD, Athanassiades TE, Papadopoulos SA, Papodopoulos DG, Golematis BC, Papasteriades CA: Human leukocyte antigens as genetic markers in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 42; 66-70 (1999)
32. Cho KG, Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB: Prediction of tumor doubling time in recurrent meningiomas: Cell kinetics studies with bromodeoxyuridine labeling. *J Neurosurg.* 65; 790-794 (1986)
33. Choi NW, Schuman LM, Gullen WH: Epidemiology of primary central nervous system neoplasm: II Case-controlled study. *Am. J. Epidemiol.* 91; 467-485 (1970)
34. Chou SM, Miles JM: The Pathology of Meningiomas. In: O. AI-Mefty (ed.): *Meningiomas*. Chapt. 4. Raven Press, New York, 1991, pp 37-57

35. Codd MB, Kurland LT: Descriptive epidemiology of primary intracranial neoplasms. *Prog Exp Tumor Res* 29; 1-11 (1985)
36. Collins VP, Nordenskjold M, Dumansky JP: The molecular genetic of meningiomas. *Brain Pathol* 1; 19-24 (1990)
37. Cordon-Cardo C, Fuks Z, Drobnjak M, Moreno C, Eisenbach L, Feldman M: Expression of HLA-A,-B,-C antigens on primary and metastatic tumor cell populations of human carcinomas. *Cancer Res* 51; 6372-6380 (1991)
38. Cresswell P: Regulation of HLA class I and class II antigen expression. *Br Med Bull* 43; 66-80 (1987)
39. Crone KR, Challa VR, Kute TE, Moody DM, Kelley DL: Relationship between Flow Cytometric Features and Clinical Behavior of Meningiomas. *Neurosurgery* 23; 720-724 (1988)
40. Cruz-Sanchez FF, M. Garcia-Bachs M.L. Rossi, S. Rodriguez-Prados I. Ferrer, H.B. Coakham J.C. Figols, A. Palacin: Epithelial differentiation in gliomas, meningiomas and choroid plexus papillomas. *Virchows Archiv B Cell Pathol.* 62; 25-34 (1992)
41. Cushing H, Eisenhardt L: Meningiomas their classification, regional behavior, life history, and surgical end results. Hafner Publishing Company, New York, 1962. reprint Charles C. Thomas 1938, pp 3-55
42. Cushing H: The Meningiomas (Dural Endotheliomas). Their source, and favoured seats of origin. The Caventish cturc. *Brain* 45; 282-316 (1922)
43. Daar AS, Fuggle SV, Fabre J, Ting A, Morris PJ: The detailed distribution of HLA-A, B, C antigens in normal human organs. *Transplantation* 38; 287-292 (1984a)
44. Dausset J: Leucoagglutinins IV. Leucoagglutinins and bloodtransfusion. *Vox Sang* 4; 190-198 (1954)
45. Dausset J: Isoleucoanticorps. *Acta Haemat* 20; 156-158 (1958)
46. Dausset J, Svejgaard A (eds): HLA and disease. Copenhagen, Munksgaard, 1977 pp 8-15
47. DeMonte F: Current management of meningiomas. *Onkology* 9; 83-96 (1995)
48. De Moor P, Boogaerts M, Louwagie A: More familial leukimia in patients with both and unexplained high transcortin levels and HLA antigen Cw3. *Brit J Haematol* 69; 225-227 (1988)
49. Domenicucci M, Santoro A, D`Osvaldo DH, et al.: Multiple intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 70; 41 (1989)
50. Dorak MT, Owen G, Galbraith I, Henderson N, Webb D, Mills KI, Darke C, Burnett AK: Nature of HLA-associated predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 9(5); 875-8 (1995 May)
51. Derome PJ, Visot A: Bony Reaction and Invasion of Meningiomas. In: O. Al -Mefty (ed.). *Meningiomas.* Chapt. 14. Raven Press, New York, 1991, pp 169-180
52. Dyer P, Warrens A: Design and interpretation of studeies of the major histocompatibility complex in disease. In: Lechner R (ed): *HLA and disease.* Academic Press 100-120 (1994)
53. Epplen C, Jackel S, Santos EJ, D`Souza M, Poehlau D, Dotzauer B, Sindern E, Haupts M, Rude KP, Weber F, Stover J, Poser S, Gehler W, Malin JP, Przuntek H, Epplen JT: Genetic predisposition to multiple sclerosis as revealed by immunoprinting. *Ann Neurol.* 41; 341-352 (1997)

54. Fogdell-Hahn A, Ligers A, Gronning M, Hillert J, Olerup O: Multiple Sclerosis: a modifying influence of HLA Class I Genes in an HLA II associated autoimmune disease. *Tissue Antigens*; 55(2): 140-8 (2000 Feb)
55. Ferrone S, Marincola FM: Loss of HLA class I antigens by melanoma cells: molecular mechanisms, functional significance and clinical relevance. *Immunol Today* 16; 487-494 (1995)
56. Forsum U, Claesson K, Jonsson R, Karlsson-Parra A, Klareskog L, Scheynius A, Tjernlund U: Differential tissue distribution of HLA-DR, -DP and -DQ antigens. *Adv Exp Med Biol* 216; 233-239 (1987)
57. French MAH, Dawkins RL: Central MHC genes, IgA deficiency and autoimmune disease. *Immunol Today* 11; 271-274 (1990)
58. Fukasawa T, Kikuchi S, Sasaki H, Yabe I, Miyagishi R, Hamada T, Tashiro K: Genomic HLA Profiles of MS in Hokkaido, Japan: Important role of DPB1*0501 Allele. *J Neurol* 247(3): 175-8 (2000 Marz)
59. Gerencer M, Tajic M, Kerhin- Brkljacic V: An association between serum testosterone level and HLA phenotype. *Immunol Letters* 4; 155-158 (1982)
60. Giacomini P, Giorda E, Fraioli R, Nicotra M R, Vitale N, Setini A, Delfino L, Morabito A, Benevolo M, Ventura I, Mottolese M, Ferrara GB, Natali PG: Low prevalence of selective human leukocyte antigen HLA-A and HLA -B epitope losses In early-passage tumor cell lines. *Cancer Res* 59; 2657-2667 (1999)
61. Gorer PA: The detection of antigenic differences in mouse erythrocytes by the employment of immune sera. *Br J Exp Pathol* 17; 42-50 (1936)
62. Grunberg SM, Weiss MN, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russel CA, Lucci L, Stevenson LL.: Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. *J Neurosurg* 74; 861-866 (1991)
63. Guillet JG, Lai MZ, Briner TJ, Smith JA, Geftler ML: Interaction of peptide antigens and class II major histocompatibility complex antigens. *Nature* 324; 260-262 (1986)
64. Guthrie BL: Meningeal Hemangiopericytomas. *Angioblastic Meningiomas of Cushing and Eisenhardt*. In: O Al -Mefty (ed.). *Meningiomas*. Chapt. 15. Raven Press, New York, 1991, pp 181-186
65. Haines DE, Frederickson RG: The Meninges. In: O. Al -Mefty (ed.). *Meningiomas*. Raven Press, New York, Chapt. 2. 1991; pp 9-25
66. Haldane JBS.: The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies *Ann Hum Genet* 20; 309-311 (1956)
67. Halper J, Colvard DS, Scheithauer BW, et al.: Estrogen and progesterone receptors in human meningiomas: comparison of nuclear binding, dextran-coated charcoal and immunoperoxidase staining assays. *Neurosurgery* 25; 546-553 (1989)
68. Harrison MJ, Sundaresan N: Radiation induced meningiomas. In: H.H. Schmidek (Hrsg.) *Meningiomas and their surgical management*. Saunders, Philadelphia, (1992)
69. Helseth A: Incidence and Survival of Intracranial Meningioma Patients in Norway 1963-1992. *Neuroepidemiology* 16; 53-59 (1997)
70. Hildesheim A, Schiffman M, Scott DR, Marti D, Kissner T, Sherman ME, Glass AG, Manos MM, Lorincz AT, Kurman RJ, Buckland J, Rush BB, Carington M: Human leukocyte antigen class I/II alleles and development of human papillomavirus-related cervical neoplasia: results from a case

- control study conducted in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7; 1035-1041 (1998)
71. Hoshino T, Nomura K, Wilson CB, Knebel KD, Gray JW: The distribution of nuclear DNA from human brain-tumor cells. *Flow cytometric studies. J. Neurosurg.* 49; 13-21 (1978)
 72. Hosli P, Sappino AP, de Tribolet N, Dietrich PY: Malignant glioma: should chemotherapy be overthrown by experimental treatments? *Ann Oncol* 9; 589-600 (1998)
 73. Imreh MP, Zhang QJ, De Campos-Lima PO et al.: Mechanisms of allelselective down- regulation of HLA class I in Burkitt's lymphoma. *Int J Cancer* 62; 90-96 (1995)
 74. Ironside JW, Battersby RDE, Lawry J, Loomes RS, Day CA, Timprley WR: DNA in meningioma tissues and explant cell cultures. A flow cytometric study with clinicopathological correlates. *J. Neurosurg.* 66; 588-594 (1987)
 75. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A: Atypical and Anaplastic Meningiomas: Radiology, Surgery, Radiotherapy, and Outcome. *Surg. Neurol.* 25; 233-242 (1986)
 76. Jääskeläinen J, Haltia M, Laasonen E, Wahlström T, Valtonen S: The Growth Rate of Intracranial Meningiomas and Its Relation to History. An Analysis of 43 Patients. *Surg. Neurol.* 24; 165-172 (1985)
 77. Jääskeläinen J: Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningeoma: Late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg. Neurol.*, 25; 165 (1986)
 78. Jääskeläinen J, Servo M, Haltia A: Intracranial hemangiopericytoma: Radiologie, surgery, radiotherapy and outcome in 21 patients. *Surg. Neurol* 23; 227-236 (1985)
 79. James WH: Sex ratio and hormones in HLA related rheumatic diseases. *Rheum Dis* 50; 401 (1991)
 80. Janeway AJ, Travers P: Antigenerkennung durch T-Lymphozyten. In: Anonymous *Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1995a*, pp 170-190
 81. Janeway AJ, Travers P: Kontrolle und Manipulation der Immunantwort. In: Anonymous *Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1995b*, pp 570-577
 82. Janeway CAJ, Bottomly K, Horowitz J, Kaye J, Jones B, Tite J: Modes of cell:cell communication in the immune system. *J Immunol* 135; 739-742 (1985)
 83. Jellinger K, Slowik F: Histological Subtypes and Prognostic Problems in Meningiomas. *J. Neurol.* 208; 279-298 (1975)
 84. Jellinger K: Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas after (sub)total resection. *Clin. Neuropathol.* 7; 174 (1988)
 85. Kantor AF, McLaughlin JK, Blattner WA, Bach FH, Blot WJ, Schuman LM, Fraumeni JFJ: HLA antigens in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 43; 2330-2333 (1983)
 86. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: Histological typing of tumors of the Central Nervous System. *International Histological Classification of Tumors No. 21. WHO. Springer Verlag, Berlin 1993*, pp 32-42
 87. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 3; 255-268 (1993)

88. Keating PJ, Cromme FV, Duggan-Keen M, et al.: Frequency of down-regulation of individual HLA-A and -B alleles in cervical carcinomas in relation to TAP-I expression. *Br J Cancer* 72; 405-411 (1995)
89. Kepes JJ: Presidential Address: The histopathology of meningiomas. A reflection of origins and expected behavior? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 45(2); 95-107 (1986)
90. Korkoloupou P, Kaklamanis L, Pezella F, Harris AL, Gatter KC: Loss of antigenpresenting molecules (MHC class I and TAP-I) in lung cancer. *Br J Cancer* 73; 148-153 (1996)
91. Krul EJ, Schipper RF, Schreuder GM, Fleuren GJ, Kenter GG, Melief CJ: HLA and susceptibility to cervical neoplasma. *Hum Immunol* 60; 337-342 (1999)
92. Kujas M: Meningioma. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 6; 882-887 (1993)
93. Kurland LT, Schoenberg BS, Annegers JF, Okazaki H, Molgaard CA: The Incidence of Primary Intracranial Neoplasms in Rochester, Minnesota, 1935-1977. *ANYAS* 381. 6-16 (1982)
94. Lamberts SWJ, Tanghe HLJ, Avezaat CJJ, Braakman R, Wijngarde R, Koper JW, de Jong H: Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 55; 486 (1992)
95. Lee LS, Chi CW, Chang TJ, Choud MD, Liu HC, Liu TY: Steroid hormone receptors in meningiomas of Chinese patients. *Neurosurgery* 25 (4); 541 (1989 Oct)
96. Leeuwen van A, Schuit HR, Rood van JJ: Typing for MLC (LD). II. The selection of nonstimulator cells by MLC inhibition tests using SD-identical stimulator cells (MISIS) and fluorescence antibody studies. *Transplant Proc* 5; 1539-1542 (1973)
97. Longstreth WT, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD: Epidemiology of intracranial Meningioma. *Cancer* 72; 639-648 (1993)
98. Liblau R, Gautam AM: HLA, Molecular mimicry and Multiple Sclerosis. *Rev Immunogenet* 2 (1); 95-104 (2000)
99. Machulla HKG, Steinborn F, Schaaf A, Heidecke V, Rainov NG: Association between brain Glioma and expression of Human Leucocyte Antigens (HLA). *Neuro-oncol.*52 (2001) 253-261
100. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, Malik GM: Atypical and Malignant Meningiomas : A clinicopathological review. *Neurosurgery* 33; 955-963 (1993)
101. Maier H, Öfner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H: Classical, atypical, and anaplastic Meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J. Neurosurg.* 77; 616-623 (1992)
102. Maiorana A, Cesinaro AM, Fano RA, Collina D: Expression of MHC class I and class II antigens in primary breast carcinomas and synchronous nodal metastases. *Clin Exp Metastasis* 13; 43-48 (1995)
103. Masuhr KF, Neumann M: *Neurologie.* Hippokrates Verlag Stuttgart, 1998 pp185-186
104. Moguilewsky M, Pertuiset BF, Verzat C, Philibert D, Philippon J, Poisson M: Cytosolic and nuclear sex steroid receptors in Meningioma. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7 (4): 375-81
105. Moller P, Hammerling GJ: The role of surface HLA -A, B, C molecules in tumour immunology. *Cancer Surv* 13; 101-127 (1992)
106. Moerlose de P, Jeannet M, Martin-Achardt A, De Tribolet N, Seiler R, Guanella N: HLA and Glioma. *Tiss Antigens* 12; 146-148 (1978)

107. Moser C, Vogel L: Die gemischte Lymphozytenkultur (MLC) als Parameter für die Verträglichkeit von allogenen Organtransplantaten. Teil 1: Genetische Grundlagen und Möglichkeiten der HLA-D-Typisierung. Wiener Klinische Wochenschrift 19; 637-640 (1977)
108. Mullis KB, Faloona FA: Specific synthesis of DNA in vitro via polymerase catalyzed chain reaction. Meth Enzymol 255; 335-350 (1997)
109. Murken J, Cleve H: Humangenetik. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1994, p 116
110. Nakagawa T, Kubota T, Kabuto M, Sato K, Kawano H, Hayakawa T, Okada Y: Production of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases- I by human brain tumors. J. Neurosurg. 81; 69-77 (1994)
111. Nishizaki T, Orita T, Kajiwara K, Ikeda N, Ohshita N, H. Nakayama, y. Furutani, y. Ikeyama, T. Akimura, Kamiryo T, Ito H: Correlation of in vitro bromodeoxyuridine labeling index and DNA aneuploidy with survival or recurrence in brain-tumor patients. J. Neurosurg. 73; 396-400 (1990)
112. Nitta T, Ebato M, Sato K: Association of malignant Glioma with the human leukocyte antigen HLA-A24 (9). Neurosurg Rev 17; 211-215 (1994)
113. Ohta M, Iwaki T, Kitamoto T, Takeshita L, Tateishi J, Fukui M: MIB 1 Staining Index and Scoring of Histologic Features in Meningiomas. Indicators for the Prediction of Biologic Potential and Postoperative Management. Cancer 74; 3176-3189 (1994)
114. Olerup O, Zitterquist H: HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. Tiss Antigens 39; 225-235 (1992)
115. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G: Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas : a study of 71 surgical cases. J. Neurosurg. 86; 793-800 (1997)
116. Parent AD: Multiple Meningeomas. In AL-Mefty O, ed.: Meningeomas. Raven Press, New York, 1991, pp. 161-168
117. Parker HL, Kernohan JW: The relation of injury and glioma in the brain. JAMA 97; 535-540 (1931)
118. Payne R, Rolfs MR: Fetomaternal leukocyte incompatibility. J Clin Invest 37; 1756-1763 (1958)
119. Pery A, Jenkins RB, Dahl RJ, Moertel CA, Scheithauer BW: Cytogenetic Analysis of Aggressive Meningiomas. Possible Diagnostic and Prognostic Implications. Cancer 77; 2567-2573 (1996)
120. Petrov R: Ya ili nie ya: Immunologiceskije mobilni. Molodaya Gvardiyam Moskwa 8-15 (1983)
121. Philippon J, Cornu P: The Recurrence of Meningiomas. In: O AI-Mefty (ed.) : Meningiomas. Chapt. 7. Raven Press, New York, 1991, pp 87-105
122. Planelles D, Puig N, Beneto A, Gomez E, Rudio P, Mirabet V, Bonanad S, Blasco I, Montro JA: HLA-DQA,-DQB, and -DRB allele contribution to narcolepsy susceptibility. Eur J Immunogenet 24; 409-421 (1997)
123. Poisson M, Pertuiset BF, Hauw JJ, Philippon J, Buge A, Mogilewsky M, Philibert D: Steroid hormone receptors in human meningeomas, gliomas, and brain metastases.: J. Neurooncol 1983; 1(3) :179-89
124. Powis SH, Trowsdale J: Human histocompatibili complex genes. Behring Inst Mitt 94; 17-25 (1994)
125. Preston-Martin S, Paganini-Hill A, Henderson BE, et al.: Case control study of intracranial meningeomas in women in Los Angeles County. J Natl Cancer Inst 65; 67-73 (1980)

126. Rachlin JR, Rosenblum ML: Etiology and Biology of Meningiomas. In : O. Al -Mefty (ed.): Meningiomas. Chapt. 3. Raven Press, New York, 1991, pp 27-35
127. Radhakrishnan VV, Radhakrishnan NS, Rout D, Misna BK: Nucleolar organizer regions in meningiomas. *Br J Neurosurg.* 7; 377-381 (1993)
128. Roggendorf W , Schuster T, Peiffer J: Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 73; 361-364 (1987)
129. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AAF: Incidence clinicopathological and features of meningiomas. *J. Neurosurg.* 71; 665-672 (1989)
130. Roelnik NC, Kamphorst W, van Alphen HA, Rao BR: Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. *Arch Neurol.* 44 (2); 209 (1987 Feb)
131. Romano PJ, Bartholomew M, Smith PJ, Kloszewski F, Stryker J, Houck J, Vesell ES: HLA antigens influence resistance to lung carcinoma. *Hum Immunol* 31; 236-240 (1989)
132. Russell DS, Rubinstein LJ: Pathology of Tumors of the Nervous System. Chapt. 4. Tumors of the Meninges and related tissues. 5nd Edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989, pp 449-532
133. Sagner R: Tumor suppressor genes: the puzzle and the promise. *Science* 246; 1406-1412 (1989)
134. Sagner R: Genetic strategies of tumor suppression. *Am Rev Respir Dis* 142; 40-43 (1990)
135. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel SJ, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA: Primer-directed enzymatic amplification of DNA with thermostabile DNA polymerase. *Science* 239; 487-491 (1988)
136. Salcman M: Malignant Meningiomas. In: O. Al-Mefty (Hrsg.): Meningiomas. Raven Press, New York, 1991, pp 75-85, 255-262.
137. Sankila R, Kallio M, Jääskeläinen J, Hakulinen T: Long-Term Survival of 1986 Patients with Intracranial Meningioma diagnosed from 1953-1984 in Finland. Comparison of the observed and expected survival rates in a population-based series. *Cancer* 70(6); 1568-1576 (1992)
138. Sanjeevi CB, Hjelmstrom P, Hallmans G, Wiklund F, Lenner P, Angstrom T, Dillner J, Lernmark A: Different HLA-DR-DQ haplotypes are associated with cervical intraepitheat neoplasia among human papillomavirus type-16 seropositive and seronegative Swedish women. *Int J Cancer* 68; 409-414 (1996)
139. Sanson M, Richard S, Delattre O, Poliwka M, Mikol J, Philippon J, Thomas G: Allelic loss on chromosome 22 correlates with histopathological predictors of recurrence of meningiomas. *Int J Cancer*, 50 (3); 391 (1992 Feb)
140. Scheithauer BW: Tumors of the meninges: proposed modifications of the World Health Organization classification. *Acta Neuropathol.* 80; 343-354 (1990)
141. Schneider BF, Shashi V, von Kap-herr C, Golden WL: Loss of Chromosomes 22 and 14 in the Malignant Progression of Meningiomas. A Comparative Study of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) and Standard Cytogenetic Analysis. *Cancer Genet. Cytogenet.* 85; 101-104 (1995)
142. Schirmer M: Neurochirurgie, Urban Schwarzenberg, 1994, pp 214-215
143. Schirrmacher V: Tumoren Entstehung Metastasierung und immunologische Abwehrmechanismen. In: Gemsa D Kalden JR, Resch K (Hrsg): Immunologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1997, pp 201-219

144. Schrell UMH, Adams EF, Fahlbusch R, Greb R, Jirikowski G, Prior R, Ramalho-Ortigao FJ : Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 1. Female sex steroid receptors and their significance as specific markers for adjuvant medical therapy. *J. Neurosurg.* 73; 743-749 (1990)
145. Schrell UMH, Fahlbusch R: Hormonal manipulation of cerebral meningiomas. In: O. Al-Mefti (Hrsg.) *Meningeomas*. Raven Press, New York, 1991, pp 273-280
146. Sette A, Buus S, Appella E, Adorini L, Grey M: Structural requirements for the interaction between class II MHC molecules and peptide antigens. *Immunol Res* 9; 2-7 (1990)
147. Simpson D: The Recurrence of Intracranial Meningiomas after Surgical Treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 20; 22-39 (1959)
148. Smith DA, Cahill DW: The Biology of Meningiomas. *Neurosurg. Clin. North America* 5(2); 201-215 (1994)
149. Snell G: Histocompatibility genes of the mouse. II Production and analysis of isogenic resistance lines. *J Natl Cancer Inst* 21; 843-877 (1958)
150. Snell GD: The H-2 locus of the mouse: Observations and speculations concerning its comparative genetics and its polymorphism. *Folia Biologica* 14; 335-358 (1968)
151. Spandidos DA: Mechanism of carcinogenesis: the role of oncogenest transcriptional enhancers and growth factors. *Anticancer Res* 5; 485-498 (1985)
152. Staneczak W, Jänisch W: Epidemiologic data on meningiomas in East Germany 1961-1986: incidence, localization, age and sex distribution. *Clin. Neuropathol.* 11(3); 135-141 D (1992)
153. Striepecke E, Handt S, Weiss J, Koch A, Cremerius U, Reineke T, Büll U, Schröder JM, Zang KD, Böcking A: Correlation of Histology, Cytogenetics and Proliferation Fraction (Ki-67 and PCNA) Quantitated by Image Analysis in Meningiomas. *Path. Res. Pract.* 192; 816-824 (1996)
154. Svejgaard A, Ryder LP: HLA and disease associations. Detecting the strongest association. *Tiss Antigens* 43; 18-27 (1994)
155. Svejgaard E, Jakobsen B, Svejgaard A: Studies of HLA-ABC and DR antigens in pure atopic dermatitis and atopic dermatitis combined with allergic respiratory disease. *Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl* 114; 72-76 (1985)
156. Sutherland GR, Florell R, Louw D, Choi NW, Sima AAF: Epidemiology of Primary Intracranial Neoplasms in Manitoba, Canada. *Can. J. Neurol. Sci.* 14; 586-592 (1987)
157. Sutherland GR, Simma AA: Incidence and clinopatologic features of meningeoma. In: H.H. Schmidek (Hrsg) *Meningeomas and their surgical management*. WBSaunders Company, Philadelphia, 1992, pp 10-20
158. Terasaki PI, McClelland JD: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 2; 998-1000 (1964)
159. Thomas L: *Labor und Diagnose*. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1992, pp 1125-1126
160. Thomas HG, Dolmann CL, Berry K: Malignant Meningiomas: klinikal and pathoöogical features. *J Neurosurg.* 55; 929-234 (1981)
161. Thorsby E: Structure and function of HLA molecules. *Transplant Proc* 19; 29-35 (1987)
162. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M: Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J. Dermatol* 102; 179-184 (1980)

163. Tiwari JL, Terasaki PI: HLA and disease associations. Springer, New York, 1985, p 20
164. Vagner-Capodano AM, Grisoli F, Gambarelli D, Sedan R, Pellet W, De Victor B Correlation between Cytogenetic and Histopathological Findings in 75 Human Meningiomas. *Neurosurgery* 32; 892-900 (1993)
165. VanRood JJ, Eemisse JG, Van Leeuwen A: Leukocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature* 181; 1735-1736 (1958)
166. Vartdal F, Gaudernack G, Funderud S, Bratlie A, Lea T, Ugelstad J, Thorsby E: HLA class I and II typing using cells positively selected from blood by immunmagnetic isolation- a fast and reliable technique. *Tiss Antigens* 28; 301-312 (1986)
167. Vogel L, Moser C: Die gemischte Lymphozytenkultur (MLC) als Parameter für die Verträglichkeit von allogenen Organtransplantaten. Teil II: Technik, Aussagekraft und Anwendung. *Wiener Klinische Wochenschrift* 19; 640-643 (1977)
168. von Deimling A, Kraus J.A, Stangl AP, et al. Evidence for subarachnoid spread in the development of multiple meningeomas. *Brain Pathol* 5; 11-14 (1995)
169. Waßmuth R: Einführung in das HLA-System. ecomed verlagsgesellschaft, Landsberg, 1995, pp 1-16
170. Westphal M, Hermann HD: Krankheiten des Gehirns: Tumoren. In: Klaus Kunze (Hrsg): *Lehrbuch der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1992, pp 483-487
171. Wilson CB: Genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. The Richard C. Schneider Lecture. *J Neurosurg.* 81; 666 (1994)
172. Winters WD, Rich JR: Human meningeoma antigens. *Int J Cancer* 1975 May 15; 15(5): 815-22
173. Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, Schoning B, Glockner F: Diminished monocytic HLA-DR expression and ex vivo cytokine secretion. *J Neuroimmunol* (1998) 1-171
174. Woolf B: On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet* 19; 251-253 (1955)
175. Wong G, Harper C: Atypical Meningiomas: Clinical Pathological Correlation. *Aust. N.Z.J. Surg.* 54; 331-336 (1984)
176. Yamamoto K, Fukui I, Ozawa A, Matsuo I, Niizuma K, Ohkido M, Kato S, Kimura M, Tsuji K: HLA antigens in atopic diseases. *Mod Probl Pädiatr* 20; 73-85 (1976)
177. Younis GA, Sawaya R, DeMonte F, et al.: Aggressive meningeal tumors: Review of a series. *J Neurosurg* 82; 17-27 (1995)
178. Yu SZ, Xu XH, Zhang JQ: A study on HLA-DR expression of brain tumor cells and mononuclear cell subsets infiltrating in these tumors. *Chung hua Ping Li Hsueh Tsa Chih* 23; 221-223 (1994)
179. Yoshida S, Takai N, Hara N, Saito T, Kamoya K, Tanaka R: Investigation of HLA in patients with glioma. *No To Shinkei* 38; 741-745 (1986)
180. Zülch KJ: *Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System. International Histological Classification of Tumors No. 21.* WHO Geneva 1979

9. Anlagen

9.1. Chemikalien

Ethidiumbromid/Acridinorange-Färbelösung:

Stammlösung: 50 mg Ethidiumbromid (N. 11615, Fa. Merck, Darmstadt),
15 mg Acridinorange (N. 15931, Fa. Merck, Darmstadt), 49 ml 10 %
EDTA-Lösung (Carl Roth GmbH, Karlsruhe) in isotonischem
Puffer (PBS, Fa. Bica, Frankfurt/O.)

Gebrauchslösung: 1 ml Stammlösung + 9 ml PBS (kühl und dunkel gelagert)

Red Cell Lysis Buffer:

Stammlösung: 12,1 g TRIS (Sigma Chemical Co., St. Louis), 10,2 g
MgCl₂ (Carl Roth GmbH, Karlsruhe), 5,8 g NaCl (Fa.
Merck, Darmstadt), 5 ml konzentrierte Salzsäure auf
1 l Aqua dest. bei pH = 7,6

Gebrauchslösung: (1 x RCLB): Stammlösung 1:10 mit Aqua dest. verdünnen

Elektrophoreselösung:

Stammlösung: 108 g (0,9 M) TRIS (Fluka AG, Buchs SG, Schweiz),
55g (0,9 M) Borsäure (Pharmacia Biotech, Uppsala,
Schweden), 40 ml (0,5 M) EDTA mit pH = 8,0
(20 mM EDTA, Carl Roth GmbH, Karlsruhe);
Tris-Basis und Borsäure in 700 ml Aqua dest. auflösen,
EDTA zugeben und mit Aqua dest. auf 1 l auffüllen

Gebrauchslösung: (1 x TBE): 50 ml Stammlösung + 975 ml Aqua dest.

Blue-Ethidium-Marker:

Ethidiumbromid-Lösung: 1g Ethidiumbromid (No. 11615, Fa. Merck, Darmstadt) in 100
ml PBS (Fa. Bica, Frankfurt/O.)

Blue Marker: 2 mg Bromphenolblau (Fa. Merck, Darmstadt) in 10ml Ficoll
(Dichte = 1,076 g/cm³) (Pharmacia, Uppsala, Schweden)

Blue Marker und Ethidiumbromid-Lösung im Verhältnis von 10:1

PCR-Lösung:

500 µl 10 x PCR-Puffer (Applied Biosystem Weiterstadt): 500 mM KCl, 15 mM

MgCl₂ (Carl Roth GmbH, Karlsruhe), 100 mM Tris-HCl (pH = 8,3), 0,01 % w/v Gelatine

250 µl Glycerol (99 %, Endkonzentration 5 %, Fa. Sigma Chemical Co., St. Louis)

350 µl autoklaviertes Aqua dest. (Pharmacia & Upjohn GmbH, Heidelberg)

je 100 µl dATP, dCTP, dGTP, dTTP (je 10 mM, Endkonzentration 200 µM, Applied Biosystems, Weiterstadt)

9.2. Erhebungsbogen

Name:

Geschlecht:

Alter:

Gewicht:

OP-Datum:

Alter in dem der Tumor aufgetreten ist:

Tumordignität nach WHO-Grad:

Tumorsitz laut OP-Bericht:

Tumorrezidiv:

Neurologische Defizite:

Chronische Krankheiten (Diabetes Mellitus, Polyarthritits, Spondylitis Ankylosans, Multiple Sklerose):

HLA-Merkmale:

10. Thesen

1. Meningeome gehen von den Arachnoidea-Deckzellen aus, sind fast immer gutartig, wachsen langsam verdrängend und gelegentlich arrodierend in den Schädelknochen ein. Selten tritt ein rasenartiges Wachstum entlang der Schädelbasis (*Meningeom en plaque*) auf. Im allgemeinen bleiben Meningeome jedoch nicht selten asymptomatisch. Sie werden im mittleren bis höheren Lebensalter allmählich durch Reiz und später erst durch Ausfallserscheinungen manifest (epileptische Anfälle, Hirnnervensymptome und Pyramidenbahnzeichen). In der Hälfte der Fälle gehen den Meningeomen psychopathologische Veränderungen voraus. Operativ gut zugängliche Meningeome werden unter Resektion des betroffenen Duraanteils total exstirpiert. Die Diagnose dieser Hirntumoren wird zumeist in einem späten Stadium der Erkrankung gestellt, da oft erst zu diesem Zeitpunkt solche neurologischen Symptome wie Krampfanfälle, Kopfschmerzen (aufgrund des erhöhten intracraniellen Druckes) oder psychische Alterationen (hirnorganisches Psychosyndrom) auftreten. Die Notwendigkeit, entsprechende Parameter zu finden, die auf eine besondere Anfälligkeit für Wachstum bzw. Veranlagung für molekular-immunologische Phänomene hinweisen und damit die Frühdiagnostik der Meningeome ermöglichen sowie zur Optimierung der therapeutischen Bemühungen beitragen könnten, ist deutlich.

2. Unter insgesamt 60 untersuchten Patienten waren 37 (61,7 %) weiblichen und 23 (38,3 %) männlichen Geschlechtes. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 52,3 Jahre. In der Gesamtpatientengruppe waren die Keilbeinflügelmeningeome am häufigsten vertreten (30,0 %). Auch in der weiblichen (24,3 %) und in der männlichen (39,1 %) Patientengruppe waren die Keilbeinflügelmeningeome die häufigsten. Die höchste Meningeomrate (33,3 %) trat unabhängig vom Geschlecht in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren auf, während die geringste Rate (1,7 %) in der jüngsten Altersgruppe der untersuchten Patientengruppe im Alter von 21-30 Jahren zu verzeichnen war. Die meisten Patienten (70,0 %) konnten dem WHO-Grad I zugeteilt werden. Kein Patient hatte ein Meningosarkom. Unterschiede zwischen den Geschlechtern traten bei Meningeomen des WHO-Grades III auf, die bei Frauen (8,1 %) deutlich häufiger als bei Männern (4,3 %) auftraten. Während die weiblichen Patienten hauptsächlich (81,1 %) Meningeome des WHO-Grad I hatten, wiesen die männlichen Patienten fast gleichhäufig die WHO-Grade I (52,2 %) und II (43,5 %) auf. Trotzdem war der WHO-Grad I bei weiblichen (81,1%) wie auch bei männlichen Patienten (52,3 %) der häufigste. Die Patienten mit unterschiedlichen WHO-Graden ließen sich auch altersabhängig einteilen. Die meisten Patienten mit WHO-Grad I fanden sich in der Altersgruppe 51-60 (28,1 %) und 61-70 (13,2 %), während die Patienten mit dem WHO-Grad II und WHO-Grad III in der Altersgruppe 41-50 (10,0 %, 3,4 %) am häufigsten vertreten waren. Unter den 60 in dieser Studie untersuchten Patienten wurden bei 3 (5,0 %) Patienten multiple Meningeome und bei 2 (3,4 %) Patienten Rezidivmeningeome diagnostiziert. Auffallend war das Auftreten von multiplen Meningeomen ausschließlich bei weiblichen Patienten (8,1 %). Andererseits waren die Rezidivmeningeome bei den Männern (4,3 %) häufiger als bei Frauen (2,7 %) zu finden.

3. Durch ihre Funktion der Antigenpräsentation für T-Lymphozyten nehmen die HLA-Moleküle eine zentrale Rolle im Rahmen der individuellen Immunantwort und somit auch der Tumorentstehung ein. Seit erstmalig eine Korrelation zwischen dem HLA-System und bestimmten Krankheiten demonstriert werden konnte, sind zunehmend Untersuchungen zum Einfluß einzelner HLA-Merkmale oder HLA-Haplotypen auf das Risiko einer Krankheitsentstehung durchgeführt worden.

4. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Gruppe von 60 Meningiom-Patienten kaukasisch-deutscher Abstammung aus dem mitteldeutschen Raum untersucht. Zur Erstellung der pathologischen Diagnose und zur Erhebung des Differenzierungsgrades des Tumors wurden Gewebeproben der Patienten lichtmikroskopisch untersucht. Auf der Basis molekulargenetischer Technik (PCR-SSP) wurden die HLA-Merkmale A, B, Cw, DRB1, DRB3/4/5, DQB1 sowohl bei den Patienten als auch bei Kontrollprobanden untersucht. Zur Feststellung von Besonderheiten wurde sodann die Verteilung der HLA-Marker in der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe (157 Blutspender) verglichen.

5. In der Patientengruppe war im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit folgender Merkmale erhöht: HLA-A*02 (76/157, 48,4 % vs. 38/60, 63,3 %, $p < 0,05$, OR = 1,8), HLA-DQB1*05 (44/157, 28 % vs. 24/60, 40 %, OR = 1,7). Demgegenüber war die Frequenz von HLA-A*01 (50/157, 31,8 % vs. 5/60, 8,3 %, $p < 0,05$, OR = 0,5) und HLA-A*28 (18/157, 11,5 % vs. 2/60, 3,3 %, $pf < 0,05$, OR = 0,3) verringert. Weiterhin war in der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit der folgenden HLA-Kombinationen erhöht: Cw*03,08 (0/157, 0,0 % vs. 5/60, 8,3 %, $p < 0,05$, OR = 31,2), DRB1*01,04 (4/157, 2,5 % vs. 6/60, 10 %, $pf < 0,03$, OR = 4,0), DQB1*05,0302 (2/157, 1,3 % vs. 5/60, 8,3 %, $pf < 0,03$, OR = 7,0), A*02:DRB1*04 (16/157, 10,2 % vs. 13/60, 21,7 %, $pc < 0,05$, OR = 2,4), A*02:DQB1*0302 (12/157, 7,6 % vs. 13/60, 21,7 %, $pc < 0,008$, OR = 3,1), A*02:DRB1*04:DQB1*0302 (12/157, 7,6 % vs. 12/60, 20,0 %, $pc < 0,02$, OR = 3,0), während die Kombinationen und A*01:B*08:DRB1*03 (22/157, 14,3 % vs. 2/60, 3,3 %, $pf < 0,01$, OR = 0,2), A*28:DQB1*0301 (13/157, 8,3 % vs. 0/60, 0,0 %, $pf < 0,02$, OR = 0,08), A*01:DRB1*03:DQB1*02 (24/157, 15,3 % vs. 2/60, 3,3 %, OR = 0,1) verringert auftraten. Jede gefundene Differenz behielt ihre statistische Signifikanz nach Anwendung der Kreuzprodukt-Formel (OR). Die ermittelten Daten deuten auf eine mögliche höhere oder geringere Anfälligkeit der Patienten mit bestimmten einzelnen HLA-Merkmalen sowie HLA-Kombinationen für die Entstehung der Meningeome hin.

6. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung der HLA-Merkmale traten in der vorliegenden Arbeit signifikante Unterschiede auf. So war bei weiblichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des Merkmales HLA-B*07 (18/94, 19,1 % vs. 10/37, 27,0 %, OR = 1,6) erhöht, während HLA-A*30 (6/94, 6,4 % vs. 1/37, 2,6 %, OR = 0,5) und HLA-A*31 (5/94, 5,3 % vs. 1/37, 2,6 %, OR = 0,4) eine verringerte Frequenz aufwiesen. Demgegenüber waren bei männlichen Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Frequenzen von HLA-A*30 (1/63, 1,6 % vs. 3/23, 13,0 %, OR = 7,1) sowie HLA-A*31 (1/63, 1,6 % vs. 1/23, 4,3 %, OR = 2,8) erhöht und die Frequenz von HLA-B*07 (15/63, 23,8 % vs. 5/23, 21,7 %, OR = 0,8) verringert. Für das häufigere Auftreten von Meningeomen bei Frauen im Vergleich zu

Männern könnten unter anderem auch die geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Verteilung bestimmter auffälliger HLA-Merkmale von Bedeutung sein.

7. In der vorliegenden Arbeit war in der Patientengruppe mit Rezidivmeningeomen im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit des HLA-Merkmales B*07 (OR = 3,7) erhöht. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung in dieser Gruppe war die Häufigkeit des HLA-Merkmals B*07 bei Frauen (OR = 20,6) erhöht und bei Männern (OR = 0,6) verringert. Dies stimmt fast mit der Verteilung des HLA-Merkmales B*07 in der gesamten Patientengruppe überein. Es läßt sich daher vermuten, daß die Entstehung von Rezidivmeningeomen wohl eher mit der Radikalität der chirurgischen Intervention in Verbindung zu bringen ist, wobei das gleichzeitige Auftreten des Merkmals HLA-B*07 begünstigend wirken könnte. In der Patientengruppe mit multiplen Meningeomen waren im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Häufigkeit der folgenden HLA-Merkmale erhöht: HLA-A*03 (OR = 20,3) und HLA-B*07 (OR = 26,0). Alle diesbezüglichen Patienten waren weiblichen Geschlechtes. Im Vergleich mit der weiblichen Kontrollgruppe sind die Assoziationen der Patientengruppe mit den oben genannten Merkmalen: HLA-A*03 (OR = 31,0), HLA-B*07 (OR = 28,9) noch stärker ausgeprägt. In der weiteren Patientengruppe mit malignen Meningeomen (WHO-Grad III) waren im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Frequenzen der Merkmale und Kombinationen/Haplotypen HLA-A*03 (OR = 6,8), HLA-B*14 (OR = 41,0), HLA-B*07 (OR = 1,2), HLA-Cw*08 (OR = 17,5), HLA-DR*13 (OR = 2,3) HLA-A*03:B*14 (OR = 104,0), HLA-A*03:B*07 (OR = 5,0) erhöht. Bei der geschlechtsbezogenen Verteilung in dieser Gruppe waren bei den weiblichen Patienten die Häufigkeiten der folgenden Merkmale und Kombinationen erhöht: HLA-A*03 (OR = 7,4), HLA-B*14 (OR = 43,6), HLA-Cw*08 (OR = 26,1), HLA-DR*13 (OR = 4,0), HLA-B*07 (OR = 2,5), HLA-A*03:B*14 (OR = 113,0), HLA-A*03:B*07 (OR = 12,0). Bei den männlichen Patienten waren HLA-A*03 (OR = 5,1), HLA-B*14 (OR = 31,9), HLA-Cw*08 (OR = 31,9), HLA-A*03:B*14 (OR = 125,0) häufiger, HLA-DR*13 (OR = 0,7) verringert, wobei die Verringerung der Frequenzen des Merkmals HLA-B*07 (15/63, 23,0 % vs. 0/1, 0,0 %, OR = 1,0) und der Kombination HLA-A*03:B*07 (4/63, 6,3 % vs. 0/1, 0,0 %, OR = 4,4) keine Signifikanz aufgewiesen haben.

Die ermittelten Daten deuten auf eine mögliche Assoziation bestimmter Einzel-HLA-Merkmale sowie von HLA-Kombinationen mit der Entstehung von rezidivierenden, multiplen und malignen Meningeomen hin.

8. Aus der Arbeit ergeben sich auch Hinweise darauf, daß nicht unbedingt nur Einzelmerkmale des HLA-Systems auf die Tumorgenese und -entartung Einfluß haben können, sondern eher das Auftreten bestimmter Kombinationen von HLA-Markern oder -Kombinationen/Haplotypen von Bedeutung sind.

9. Die in dieser Arbeit aufgeführten HLA-Assoziationen mit einer erhöhten Frequenz der Merkmale HLA-A*02 und HLA-DQB1*05 sowie der HLA-Kombinationen bzw. Haplotypen: Cw*03,08, DRB1*01,04, DQB1*05,0302, A*02:DRB1*04, A*02:DQB1*0302, A*02:DRB1*04:DQB1*0302 und die verringerte Frequenz der Merkmale HLA-A*01, HLA-A*28 sowie der HLA-Kombinationen A*01:B*08:DRB1*03, A*28:DQB1*0301 A*01:DRB1*03:DQB1*02 und solche geschlechtsbezogenen Unterschiede in der Verteilung der einzelnen HLA-Merkmale wie die bei weiblichen Patienten erhöhte Frequenz von HLA-

B*07 (18/94, 19,1 % vs. 10/37, 27,0 %, OR = 1,6) und die verringerte Frequenz von HLA-A*30 (6/94, 6,4 % vs. 1/37, 2,6 %, OR = 0,5) und HLA-A*31 (5/94, 5,3 % vs. 1/37, 2,6 %, OR = 0,4) sowie die bei männlichen Patienten erhöhten Frequenzen von HLA-A*30 (1/63, 1,6 % vs. 3/23, 13,0 %, OR = 7,1), HLA-A*31 (1/63, 1,6 % vs. 1/23, 4,3 %, OR = 2,8) und die verringerte Frequenz von HLA-B*07 (15/63, 23,8 % vs. 5/23, 21,7 %, OR = 0,8), sind in vorausgegangenen Studien über Gliome nicht nachgewiesen worden. Das spricht für unterschiedliche HLA-Assoziationen in der Anfälligkeit der Individuen gegenüber der einen oder der anderen Tumorart bzw. in der Tumorgenese der Meningeome und Gliome.

10. Da derzeit leider keine Arbeiten oder Studien über HLA-Assoziationen von Meningeomen vorliegen, sind die hier aufgeführten Ergebnisse nicht leicht zu interpretieren. Trotzdem deuten die ermittelten Daten darauf hin, daß die Anfälligkeit für eine Meningeomentstehung mit sowohl einzelnen HLA-Merkmalen als auch mit HLA-Kombinationen assoziiert sein könnte. Der Fakt, daß Meningeome deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten, kann möglicherweise unter anderem durch geschlechtsbezogene Unterschiede in der Verteilung der einzelnen HLA-Merkmale erklärt werden.

11. Es konnte gezeigt werden, daß im Vergleich zu den asymptomatischen (klinisch gesunden) Individuen einzelne HLA-Merkmale und ihre Kombinationen und geschätzten Haplotypen signifikant häufiger oder seltener von Personen, die im Erwachsenenalter ein Meningeom manifestieren, exprimiert werden.

12. Aus der Arbeit ergeben sich auch Hinweise darauf, daß nicht unbedingt nur Einzelmerkmale des HLA-Systems einen Einfluß auf die Tumorgenese und -entartung haben, sondern eher das Auftreten bestimmter Kombinationen von HLA-Markern hierfür relevant ist. Auf Grund der Komplexität des HLA-Systems und der offenbar nicht sehr starken Assoziation sowie der kleinen Zahlen absoluter Häufigkeiten, können sichere Aussagen endgültig nur mit Hilfe von größeren Patientengruppen bzw. durch Bestätigung in weiteren Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen erbracht werden. Zur Überprüfung der erhobenen HLA-Befunde wären prospektive Studien, sowie ein Langzeit-*Follow-up* bei der Probandengruppe notwendig. Dazu sollten größere Gruppen, wie z. B. Register oder Dateien von Blutspendern über längere Zeiträume regelmäßig überprüft und die Individuen, die an Meningeomen erkranken, diesbezüglich getestet werden.

Lebenslauf

Name: Tschigtjai
Vorname: Michail
Geburtstag: 12. 10. 1970
Geburtsort: Mogilew/Weißrussland
Familienstand: verheiratet

Schulausbildung

1977-1987 Gymnasium Nr. 28 "Alexander Melnikov" im Mogilew/Weißrussland
1987 Abitur

Studium

1987-1993 Studium der Humanmedizin an der Universität Grodno/Weißrussland
1993 Hochschulabschluß Medizin mit dem Gesamtprädikat "gut"

Berufliche Tätigkeit

1993-1994 Arzt an der Klinik für Chirurgie der Universität Baranowitschi/Weißrussland
1995-1996 Studium an der Universität Leipzig, Fachrichtung: Germanistik/Deutsch als Fremdsprache
1996-1998 Arzt im Praktikum an der Klinik für Chirurgie des Krankenhauses Nettetal
1999 Ass.-Arzt an der Klinik für Orthopädie in Burg/Spreewald
1999-2001 Ass.-Arzt an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der FSU Jena
2001 Ass.-Arzt an der Orthopädische Klinik der Hessing Stiftung/Augsburg
2002 Ass.-Arzt an der Klinik für Neurochirurgie des Krankenhauses Siegen

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Michail Tschigrjai, daß ich die an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

HLA-Assoziation von Meningeomen Literaturübersicht und klinische Studie

aus dem Institut für Medizinische Immunologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg selbständig durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind die Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die vorliegende Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Universität zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu verteilen.

Teile der vorliegende Dissertation wurden in folgender Form bereits veröffentlicht:

HKG Machulla, M. Tschigrjai, F. Steinborn, A. Schaaf, S. Ebensing, J. Langner, NG Rainov:
HLA Markers of German Meningioma patients.
Abstracts of 27th Annual ASHI Meeting (San Francisco/Ca., Oct. 13-17, 2001) P5.1 #101
In: Human Immunology, 62, Suppl. 1, S 90 (2001)

Halle, den 21. 02. 2002

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. J. Langner, Direktor des Institutes für Medizinische Immunologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Überlassung des Themas, für kompetente Unterstützung wie auch die beharrliche Begleitung auf dem Werdegang dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. R. Kalff, Direktor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der FSU Jena, für die Überlassung der Patienten, deren klinische Daten in dieser Dissertation verwendet wurden.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. habil. N.G. Rainov, Universität Liverpool/England, für seine fachliche Unterstützung.

Des Weiteren soll meinem Betreuer, dem Leiter des Interdisziplinären HLA-Labors, Herrn Dr. rer. nat. H.K.G. Machulla, für die Idee und Vergabe des Themas gedankt werden und dafür, daß er so manchmal einen "Unwissenden" mit "HLA-spezifischem" Licht erhellt hat.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch der leitenden MTLA des Interdisziplinären HLA-Labors Frau A. Schaaf und ihren MTLAs, Frau J. Krüger und Frau C. Kloß für die exzellente und engagierte Durchführung aller HLA-Typisierungen.

Ich danke den Herren Dr. med. F. Steinborn, Dr. med. U. Schönermarck, Dr. med. dent. J. Stein und Dr. med. L.-P. Müller für die innerhalb der Arbeitsgruppe für meine Arbeit notwendigen geleisteten Vorarbeiten.

Ich möchte mich besonders bei Frau Dr. med. A. Stepanova für die Vermittlung dieser Arbeit bedanken.

Ein großer Dank gilt nicht zuletzt allen HLA-typisierten Patienten und Blutspendern, ohne deren Teilnahme die vorliegende Dissertation nicht möglich gewesen wäre.