

Mutationsverhalten. Dabei wurde erstmals eine signifikant höhere *NF2* Gen Mutationsrate in fibroblastischen (70%), transitionalen (83%), atypischen (60%) und anaplastischen (75%) Meningeomen im Vergleich zu meningotheliomatösen Formen (25%) festgestellt (Wellenreuther, Kraus et al. 1995). Die Mehrzahl dieser somatischen Mutationen verursachen Nonsense Mutationen, Frameshifts, Splicing Variationen und Deletionen. Das resultierende Protein ist verkürzt und grob verändert, so dass Funktionsverluste zu vermuten sind. In Analogie zu den *NF2* Genmutationen wurde eine reduzierte Proteinexpression bei rund 60% der Meningeome festgestellt (Wellenreuther, Waha et al. 1997) (Lee, Sundaram et al. 1997).

2. Fragestellung

Histopathologisch definierte Meningeomvarianten zeigen erhebliche Unterschiede in der Mutationsfrequenz des *NF2*-Gens. Dies lässt verschiedene Mechanismen der Tumorgenese auf molekularer Ebene vermuten. So wäre neben der histologischen auch eine molekulargenetische Klassifikation von Meningeomen sinnvoll. Bislang wurden keine molekulargenetischen Daten zu seltenen Meningeomsubtypen erhoben. Um auf lange Sicht solchen Patienten neue Therapieoptionen bieten zu können, bei denen die Meningeome mit chirurgischen, radiologischen und medikamentösen Therapien bislang nicht in den Griff zu bekommen sind (10% nach (Kondziolka, Levy et al. 1999) (Nutting, Brada et al. 1999)), ist es wichtig, die molekulargenetischen Vorgänge in Meningeomen zu untersuchen. So können Mechanismen der Tumorgenese besser verstanden und neue Therapieansätze entwickelt werden.

Folgende Fragen standen in dieser Arbeit im Vordergrund:

1. Wieviel Prozent der seltenen Meningeomvarianten weisen Mutationen des *NF2*-Gens auf?
2. Erreicht die Häufigkeit der Mutationen in einzelnen Meningeomvarianten überzufällig hohe bzw. niedrige Werte, die Hinweise auf die Tumorgenese geben können?

3. Lassen sich so genannte hot-spot-Regionen im *NF2*-Gen feststellen, in denen besonders viele Mutationen auftreten?

4. Besteht ein Zusammenhang zwischen einem Verlust an Heterozygotie (LOH) auf Chromosom 22 und *NF2* Mutationen?

3. Material und Methoden

3.1. Tumore

Das Tumormaterial stammt von Patienten, die in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätskrankenhauses Charité–Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, der Neurochirurgischen Klinik Bonn und des Universitätsklinikums Münster operiert wurden. Während der Operationen gewonnenes Tumormaterial wurde geteilt. Ein Teil wurde in Formalin fixiert, der Abteilung für Neuropathologie zur Diagnosestellung übergeben und zur histologischen Aufarbeitung in Paraffin eingebettet. Der andere Teil wurde im Operationssaal in flüssigen Stickstoff überführt und später in der Tumorbank der Klinik für Neuropathologie bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Alle Meningeome wurden von erfahrenen Neuropathologen (Prof. von Deimling, Prof. Paulus) histologisch untersucht und entsprechend der Kriterien der zweiten überarbeiteten WHO-Klassifikation histologisch klassifiziert und graduiert.

In die Studie wurden ausschließlich seltene Meningeome vom psammomatösen, angiomatösen, mikrozystischen, sekretorischen, lymphoplasmazytenreichen und metaplastischen Subtyp des WHO-Grades I, klarzellige und chordoide Meningeome des WHO-Grades II und rhabdoide sowie papilläre Meningeome des WHO-Grades III eingeschlossen.

In der Kontrollgruppe wurden transitionale und fibroblastische Meningeome in gleicher Weise untersucht. Dabei wurden fünf der fibroblastischen Meningeome zufällig aus der bereits auf *NF2* Mutationen untersuchten Gruppe ausgewählt.