

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	1
1	<i>Immunhistochemie und Differentialdiagnostik der Tumoren des Nervensystems</i>	1
1.1	Intermediärfilamentproteine	2
1.1.1	Saures Gliafaserprotein	3
1.1.2	Vimentin	4
1.1.3	Desmin	4
1.1.4	Neurofilamente	4
1.1.5	Zytokeratine	4
1.2	Desmoplakine	5
1.3	Protein S-100	5
1.4	Neuron-spezifische Enolase	6
1.5	HNK-1	7
1.6	Sonstige Differenzierungsantigene	8
1.6.1	Synaptophysin	8
1.6.2	Chromogranine	8
1.6.3	Retinales S-Antigen	9
1.6.4	Epitheliales Membran-Antigen	9
1.6.5	Enzyme und Myelin-assoziierte Antigene	9
1.6.6	Zelladhäsionsmoleküle	10
1.6.7	Lymphozytäre Differenzierungsantigene	11
2	<i>Immunhistochemie und Differenzierung zwischen normaler und neoplastischer Glia</i>	11
3	<i>Immunhistochemie und Tumorgrading der Tumoren des Nervensystems</i> ..	13
3.1	Ki-67	13
3.2	Bromdeoxyuridin	14
3.3	Sonstige Proliferations-assoziierte Antigene	14

4	<i>Immunhistochemie und Expression von Onkoproteinen, Wachstumsfaktoren und Rezeptoren in Tumoren des Nervensystems</i>	15
4.1	Onkogene	15
4.2	Onkogene in Tumoren des Nervensystems	17
4.3	Wachstumsfaktoren und Rezeptoren	17
4.3.1	Epidermaler Wachstumsfaktor (EGF) und EGF-Rezeptor	18
4.3.2	Plättchenwachstumsfaktor (PDGF) und PDGF-Rezeptor	18
4.3.3	Nervenwachstumsfaktor (NGF) und NGF-Rezeptor	19
4.3.4	Transferrinrezeptor	19
4.3.5	Sonstige Wachstumsfaktoren und Rezeptoren	20
4.4	Proteinkinase C	21
5	<i>Immunhistochemie und experimentelle Neuroonkologie</i>	22
5.1	Das Modell der chemischen Induktion neurogener Tumoren durch Nitrosoharnstoffe	22
5.1.1	Molekularbiologie	22
5.1.2	Neuropathologie	23
5.2	Experimentelle Neuroonkologie in vitro: Tumorzellklone aus Nitrosoharnstoff-induzierten Gliomen	24
B.	Eigene Untersuchungen	26
1	<i>Fragestellungen und Zielsetzungen</i>	26
1.1	Untersuchungen zur Expression von Differenzierungsantigenen	26
1.2	Untersuchungen zur Expression von 3-Fukosyl-N-Acetyl-Laktosamin	26
1.3	Untersuchungen zur Proliferationsaktivität mit dem monoklonalen Antikörper Ki-67	26
1.4	Untersuchungen zur Expression von Onkoproteinen, Rezeptoren und Proteinkinase C	26
1.5	Untersuchungen an ENU-induzierten Gliomen und Gliomzelllinien der Ratte	27
2	<i>Material und Methoden</i>	27
2.1	Humanes Material	27
2.2	Experimentelles Material	27
2.2.1	ENU-induzierte Gliome der Ratte	27
2.2.2	Die malignen Rattengliomklone RG2 und F98	27
2.2.2.1	Untersuchungen in vitro	28
2.2.2.2	Untersuchungen in vivo	28

2.3	Konventionelle Histologie	28
2.4	Immunmorphologische Techniken	28
2.4.1	Nachweis von Antigenen an Gewebeschnitten	28
2.4.1.1	Vorbehandlung der Gewebeproben	28
2.4.1.2	Nachweis von Antigenen an Gewebeschnitten mittels polyklonaler Antiseren	29
2.4.1.3	Nachweis von Antigenen an Gewebeschnitten mittels monoklonaler Antikörper	29
2.4.1.4	Anmerkungen zu den beschriebenen Methoden	30
2.4.1.5	Methoden zum Nachweis verschiedener Antigene am selben Schnitt (Doppelmarkierungen)	31
2.4.1.6	Spezifitätskontrollen	32
2.4.2	Nachweis von Antigenen an Tumorzellen in der Zellkultur	32
2.4.2.1	Indirekte Immunfluoreszenz-Methode	32
2.4.2.2	Kombinierte Avidin-Biotin-Fluoreszenz-Methode	32
2.4.2.3	Immunzytochemische Methoden	32
2.4.3	Charakterisierung der verwendeten Antikörper	32
2.4.3.1	Antikörper gegen das saure Gliafaserprotein	32
2.4.3.2	Antikörper gegen Vimentin	32
2.4.3.3	Antikörper gegen Desmin	32
2.4.3.4	Antikörper gegen Neurofilamente	33
2.4.3.5	Antikörper gegen Zytokeratine	33
2.4.3.6	Antikörper gegen Desmoplakine	33
2.4.3.7	Antikörper gegen S-100	33
2.4.3.8	Antikörper gegen Neuron-spezifische Enolase	33
2.4.3.9	Antikörper gegen HNK-1	33
2.4.3.10	Antikörper gegen Synaptophysin	33
2.4.3.11	Antikörper gegen Chromogranine	33
2.4.3.12	Antikörper gegen das epitheliale Membranantigen	33
2.4.3.13	Antikörper gegen das gemeinsame Leukozytenantigen	34
2.4.3.14	Antikörper gegen Lymphozytensubpopulationen	34
2.4.3.15	Antikörper gegen histiozytäre Zellen	34
2.4.3.16	Antikörper gegen basisches Myelinprotein	34
2.4.3.17	Antikörper gegen Fibronektin	34
2.4.3.18	Antikörper gegen 3-Fukosyl-N-Acetyl-Laktosamin	34
2.4.3.19	Antikörper gegen das Proliferations-assoziierte Antigen Ki-67	34
2.4.3.20	Antikörper gegen den EGF-Rezeptor	34
2.4.3.21	Antikörper gegen den Nervenwachstumsfaktorrezeptor	34
2.4.3.22	Antikörper gegen den Transferrinrezeptor	34
2.4.3.23	Antikörper gegen das c-neu-Onkoprotein	35
2.4.3.24	Antikörper gegen Proteinkinase C	35
2.4.3.25	Sonstige Antikörper	35
2.4.4.	Befundung, Auswertung und Dokumentation der immunmorphologischen Ergebnisse	35
2.5	Immunblotting (Westernblotting)	35
2.5.1	Präparation des Gewebes	35
2.5.2	SDS-Gelelektrophorese und Westernblotting	35
2.5.3	Immunologischer Proteinnachweis	36

3	<i>Resultate</i>	36
3.1	Ergebnisse an Tumoren des menschlichen Nervensystems	36
3.1.1	Untersuchungen zur Expression von Differenzierungsantigenen	36
3.1.1.1	Astrozytome	36
3.1.1.2	Pleomorphe Xanthoastrozytome	41
3.1.1.3	Oligodendrogliome	43
3.1.1.4	Mischgliome (Oligo-Astrozytome)	44
3.1.1.5	Ependymome	46
3.1.1.6	Plexuspapillome	47
3.1.1.7	Glioblastome	52
3.1.1.8	Tumoren der Pinealis	54
3.1.1.9	Neuronale Tumoren	56
3.1.1.10	Medulloblastome	60
3.1.1.11	Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)	62
3.1.1.12	Neurinome und Neurofibrome	62
3.1.1.13	Meningeome	69
3.1.1.14	Maligne Melanome	69
3.1.1.15	Maligne Lymphome und Plasmozytome	69
3.1.1.16	Kapilläre Hämangioblastome	76
3.1.1.17	Keimzelltumoren	76
3.1.1.18	Mißbildungstumoren und tumorähnliche Läsionen	77
3.1.1.19	Paragangliome	81
3.1.1.20	Karzinommetastasen	85
3.1.1.21	Sonstige Tumoren	89
3.1.2	Untersuchungen zur Expression von 3-Fukosyl-N-Acetyl-Lactosamin ...	89
3.1.3	Untersuchungen mit dem monoklonalen Antikörper Ki-67	93
3.1.3.1	Astrozytome	93
3.1.3.2	Oligodendrogliome	93
3.1.3.3	Mischgliome	93
3.1.3.4	Ependymome	93
3.1.3.5	Glioblastome	96
3.1.3.6	Rezidivgliome	97
3.1.3.7	Medulloblastome und primitive neuroektodermale Tumoren	97
3.1.3.8	Meningeome	97
3.1.3.9	Neurinome	99
3.1.3.10	Karzinommetastasen	99
3.1.3.11	Sonstige Tumoren	99
3.1.4	Untersuchungen zur Expression von Onkoproteinen, Rezeptoren und Proteinkinase C	99
3.1.4.1	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor	99
3.1.4.2	Nervenwachstumsfaktorrezeptor	105
3.1.4.3	Transferrinrezeptor	105
3.1.4.4	c-neu-Onkoprotein	115
3.1.4.5	Proteinkinase C	115
3.2	Ergebnisse an experimentellen Tumoren des Nervensystems	124
3.2.1	Untersuchungen zur Expression von Differenzierungsantigenen in ENU-induzierten Gliomen der Ratte	124
3.2.1.1	Reaktive Gliose	124
3.2.1.2	ENU-induzierte Gliome	124
3.2.2	Die malignen Rattengliomklone RG2 und F98	127

4	<i>Diskussion</i>	134
4.1	Die Bedeutung des immunhistochemischen Nachweises von Differenzierungsantigenen in der Differentialdiagnostik der Tumoren des Nervensystems	134
4.1.1	Diskussion der verschiedenen Differenzierungsantigene	134
4.1.1.1	Saures Gliafaserprotein	134
4.1.1.2	Vimentin	138
4.1.1.3	Desmin	141
4.1.1.4	Neurofilamente	142
4.1.1.5	Zytokeratine	143
4.1.1.6	Desmoplakine	144
4.1.1.7	Protein S-100	145
4.1.1.8	Neuron-spezifische Enolase	146
4.1.1.9	HNK-1	147
4.1.1.10	Synaptophysin	149
4.1.1.11	Chromogranine	150
4.1.1.12	Epitheliales Membranantigen	150
4.1.1.13	Gemeinsames Leukozytenantigen	151
4.1.1.14	Basisches Myelinprotein	151
4.1.2	Diskussion der verschiedenen Tumortypen	152
4.1.2.1	Astrozytome	152
4.1.2.2	Pleomorphe Xanthoastrozytome	153
4.1.2.3	Oligodendrogliome	154
4.1.2.4	Mischgliome	155
4.1.2.5	Ependymome	155
4.1.2.6	Plexuspapillome	156
4.1.2.7	Glioblastome	157
4.1.2.8	Tumoren der Pinealis	157
4.1.2.9	Neuronale Tumoren	157
4.1.2.10	Medulloblastome	158
4.1.2.11	Neurinome und Neurofibrome	159
4.1.2.12	Meningeome	160
4.1.2.13	Maligne Melanome	161
4.1.2.14	Maligne Lymphome	161
4.1.2.15	Kapilläre Hämangioblastome	162
4.1.2.16	Keimzelltumoren	163
4.1.2.17	Mißbildungstumoren und Tumor-ähnliche Läsionen	164
4.1.2.18	Paragangliome	165
4.1.2.19	Karzinometastasen	165
4.1.2.20	Sonstige Tumoren	166
4.1.3	Abschließende Bemerkungen zum immunhistochemischen Nachweis von Differenzierungsantigenen in der Differentialdiagnostik der Tumoren des Nervensystems	167
4.2	Die Bedeutung des immunhistochemischen Nachweises von 3-Fukosyl-N-Acetyl-Laktosamin in der Neuroonkologie	170
4.3	Die Bedeutung des immunhistochemischen Nachweises von Ki-67 in der Neuroonkologie	171

4.4	Die Bedeutung des immunhistochemischen Nachweises von Onkoproteinen, Rezeptoren und Proteinkinase C in der Neuroonkologie	174
4.4.1	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor	174
4.4.2	Nervenzwachstumsfaktorrezeptor	175
4.4.3	Transferrinrezeptor	176
4.4.4	c-neu-Onkoprotein	177
4.4.5	Proteinkinase C	178
4.4.6	Abschließende Bemerkungen	179
4.5	Die Bedeutung der Immunhistochemie in der experimentellen und vergleichenden Neuroonkologie	179
4.5.1	Expression von Differenzierungsantigenen in ENU-induzierten Gliomen .	179
4.5.2	Die malignen Rattengliomklone RG2 und F98	181
4.5.3	ENU-induzierte Gliome und Gliomklone als Modell für die gliogenen Tumoren des menschlichen Nervensystems	182
C.	Zusammenfassung	183
	Literaturverzeichnis	188