



**Verein für von der von Hippel – Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.
VHL - Sonderrundbrief anlässlich des „8th International Symposium
on Von-Hippel-Lindau Disease“ vom 4. bis 6. September 2008 in Roskilde, Dänemark**

Inhaltsverzeichnis

In Kürze vorneweg

Grundlagen und molekulare Biologie von VHL: 1. Teil

Grundlagen und molekulare Biologie von VHL: 2. Teil

Klinische und genetische Aspekte von VHL 1. Teil

Klinische und genetische Aspekte von VHL 2. Teil

Management und Umgang mit VHL

Bericht vom VHL Symposium – aus Sicht der Betroffenen

In Kürze vorneweg

Liebe Leserinnen, liebe Leser,
vom 4. bis 6. September 2008 fand in Roskilde, Dänemark das 8. Internationale Symposium zur VHL Erkrankung statt.

An der Veranstaltung nahmen ca. 120 Forscher und Mediziner sowie Betroffene und ihre Angehörige teil. Das alle zwei Jahre stattfindende Symposium ist der „Markt“ auf dem die Wissenschaftler ihre neuesten Erkenntnisse über die VHL Erkrankung präsentieren.

Wir freuen uns sehr, dass auch dieses Mal für unsere Selbsthilfegruppe wieder Mediziner an dem Treffen teilgenommen haben und in diesem Sonderrundbrief über neue Entwicklungen berichten. Auch wenn z.B. Themen aus dem Bereich der Grundlagenforschung für uns Laien sehr schwer verständlich sind, tut es gut zu wissen, dass auch auf diesem Gebiet mit Hochdruck geforscht wird.

Das Symposium bestand aus drei Teilen. Am Donnerstag stand die Molekularbiologie im Vordergrund der Vorträge. Über den aktuellen Stand geben Prof. Dr. Müller aus Basel/Schweiz sowie Dr. Gläser aus Freiburg einen Überblick. Am Freitag ging es um Fortschritte in Diagnostik und Therapie der VHL Erkrankung. Hierüber berichten Prof. Dr. Neumann und Dr. Gläser. Über die Veranstaltung mit dem Thema „Management und Umgang mit VHL“ am Samstagvormittag berichtet Prof. Decker aus Ingelheim. Am Ende des Rundbriefes gibt es noch ein Resümee aus Betroffenen Sicht.

Ich hoffe sehr, dass Sie auch mit diesem Sonderrundbrief wieder einen guten Überblick über aktuelle Forschungsansätze bekommen.

Ihr
Gerhard Alsmeier

Grundlagen und molekulare Biologie von VHL: 1. Teil von Prof. Dr. Hansjakob Müller

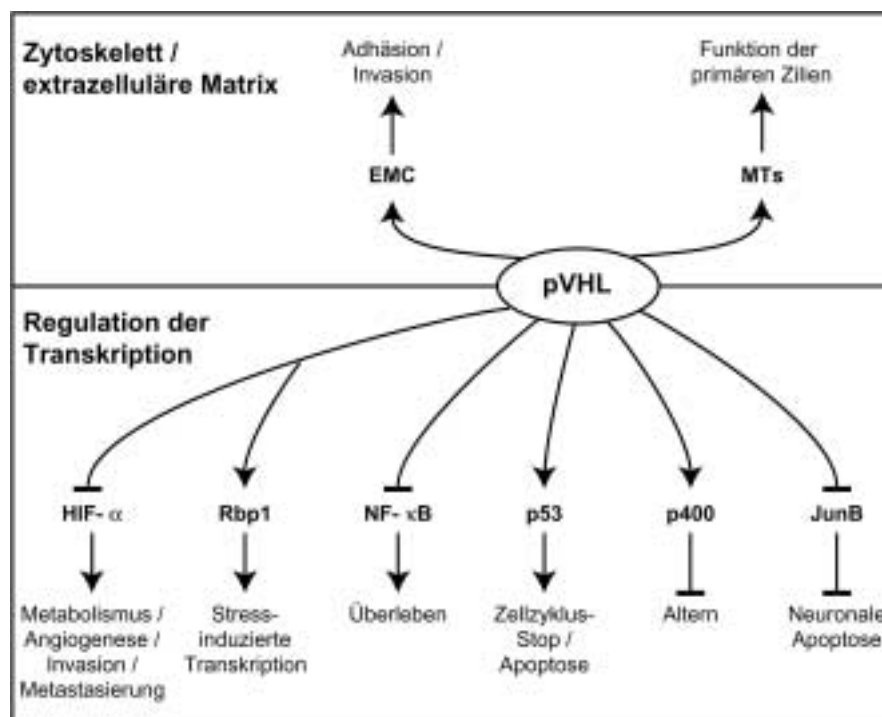
Universitätsspital Basel · hansjakob.mueller@ukbb.ch

Einleitung

Am 8. internationalen Symposium über die VHL-Erkrankung gelang es einmal mehr, Betroffene und ihre Angehörige, klinisch tätige Ärztinnen und Ärzte sowie Forscherinnen und Forscher zu einem Austausch der neuesten, oft noch nicht publizierten Erkenntnisse über VHL und über die ihr zugrunde liegenden biologischen Mechanismen zusammenzubringen. Besonders freut es mich, dass auch junge Wissenschaftler des Instituts für Zellbiologie der ETH Zürich und des Institutes für Pathologie der Universität Zürich den Weg nach Roskilde gefunden haben. Sie tragen dazu bei, dass VHL in der Schweiz mehr Aufmerksamkeit finden wird.

Nachdem vor bald zehn Jahren gezeigt werden konnte, dass das VHL-Protein (pVHL) eine wichtige Rolle bei der Regulation des HIF- α (Die Abkürzung HIF- α steht für „hypoxia-inducible factor - alpha und umfasst HIF1- α , HIF2- α sowie HIF3- α .) spielt, schien der Durchbruch im Verständnis der Verursachung von VHL und der dadurch möglichen Ableitung von neuen, innovativen Behandlungsmöglichkeiten in unmittelbarer Sicht (siehe Kaelin WG Jr. Nat Rev Cancer 2002; 2: 673-682). In der Zwischenzeit wurden weitere Funktionen von pVHL entdeckt. Darüber haben Ian J. Frew und Wilhelm Krek vom Institut für Zellbiologie der ETH in Zürich eine prägnant abgefasste Übersicht geschrieben (Sci. Signal 1, pe30, 2008). Die hier wiedergegebene, stark vereinfachte Version der dortigen Abbildung zeigt, dass pVHL dank eines komplexen Zusammenwirkens (Interaktion) mit verschiedenen Proteinen – man bezeichnet es als Adaptor-Protein - über umschriebene Effektor-Moleküle immer wieder andere Zellfunktionen stimulierend (Pfeil) oder bremsend (Block) beeinflussen kann. So wacht z.B. p53 darüber, dass neu entstandene Schäden im Erbgut von Körperzellen rechtzeitig repariert werden, bevor sich diese wieder teilen. Wird ungenügend p53 gebildet, so häufen sich dort genetische Abnormalitäten an. Dies ist der Tumorentwicklung förderlich. Die Funktionen von VHL lassen sich in zwei Gruppen aufteilen: 1. solche mit Auswirkungen auf das „Skelett“ der Zellen und die extrazelluläre Matrix (EZM). Unter EZM versteht man die Fasern und die Grundsubstanz, wie sie im Gewebe zwischen den Zellen vorkommen. 2. solche, die die Expression verschiedener Gene (Umsetzung ihrer genetischen Information) steuern/beeinflussen. Die Liste der heute bekannten pVHL-Funktionen dürfte noch immer unvollständig sein.

Zusammenfassung der vielfältigen Funktionen und Interaktionen von pVHL (siehe Text).



(vereinfachte Abbildung von Frew und Krek, 2008)

Fehlsteuerungen während der frühen Embryonalentwicklung scheinen der Manifestation der VHL-Veranlagung zugrunde zu liegen. Gemäss Alexander Vortmeyer, dem aus Deutschland stammenden Neuropathologen an der Yale University School of Medicine in New Haven, ist VHL als eine eigentliche Hamartomatose anzusehen. Unter Hamartomen versteht man primär gutartige Gewebeveränderungen, die zu einem lokalen Gewebeüberschuss führen. So konnten er und sein Team zeigen, dass die Hämangioblastomzellen auf eigentliche embryonale Zellen, die in schlecht organisierte Zellhäufchen („mesenchymal tourmalets“) vorliegen, zurückzuführen sind. Diese sind in der embryonalen Entwicklung stecken geblieben; das VHL-Gen wird in ihnen nicht exprimiert, d. h. dass das pVHL dort nicht gebildet (Vortmeyer AO et al.: J. Pathol 2006; 210: 374-382). <Siehe auch einschlägigen Bericht über seinen Vortrag in diesem Heft und den Bericht über das 7th International Symposium on von Hippel-Lindau Disease in London/Ontario, Kanada>. Es ist die Herausforderung unserer Zeit, die Erkenntnisse der pathologisch-anatomischen, also der morphologischen Forschung mit denjenigen der zellbiologischen/molekulargenetischen, also der funktionellen in Einklang zu bringen.

VHL ist offensichtlich für die biomedizinische Grundlagenforschung eine faszinierende Modellkrankheit. Dies muss für Betroffene zynisch klingen, die oft wenig Aufmerksamkeit für ihre Probleme finden und schon lange auf einen Durchbruch in der Therapie der VHL-Läsionen warten. Aber eben, der Fortschritt in der biomedizinischen Forschung geht langsamer voran, als allgemein angenommen wird. Wir, Mediziner und Wissenschaftler, dürfen nicht vorschnell die Umsetzungsmöglichkeiten eigener Forschungsvorhaben überzeichnen, um leichter die dafür notwendigen, oft dringend benötigten Geldmittel zu erhalten. Dies induziert ungerechtfertigte Erwartungen, die über die Medien und andere Kanäle an die Patienten und ihre Angehörigen gelangen und falsche Hoffnungen wecken.

In der Folge gehe ich kurz auf die Referate vom Vormittag des 4. Septembers ein. Die Literaturhinweise möchten den Zugang zu den einzelnen Themen erleichtern.

Zur Rolle von durch Hypoxie induzierbaren Faktoren im Verhalten aggressiver Karzinome

Peter Staller, der früher der Gruppe von Wilhelm Krek am Institut für Zellbiologie der ETH Zürich angehörte und heute eine Forschungsgruppe am Biotech Research and Innovation Center der Copenhagen University, Dänemark, leitet, zeigte in seinem Übersichtsreferat einleitend die zellbiologischen Funktionen von pVHL auf, wobei er sich an den bereits erwähnten Artikel von Frew und Krek hielt. Er ging dann generell auf die Folgen eines Sauerstoffmangels (Hypoxie) auf die Vertreter der „HIF-Familie“ in verschiedenen Geweben ein.

Sauerstoffmangel ist von grundsätzlicher Bedeutung für die Blutgefässversorgung (Vaskularisierung) von Tumoren, deren Glukose-Stoffwechsel (Metabolismus), das Überleben und ihre Ausbreitung. HIF spielt bei der Orchestrierung dieser Vorgänge eine zentrale Rolle (Pouysségur et al., 2006). Die Aktivierung von HIF erfolgt früh im Tumorentstehungsprozess, so z.B. in Zellen von Nierentubuli, die vorerst noch ein normales Aussehen haben (Mandriota et al., 2002). Das bessere Verständnis der Rolle von HIF dürfte einmal zum Ableiten neuer Krebstherapien führen. Staller weist auf die gute Übersicht von Weidemann und Johnson (2008) hin, die auf die Bedeutung von HIF- α im Hinblick auf Stoffwechsel (Metabolismus), Angiogenese (Bildung von Blutgefässen), Invasion und Metastasierung von Tumoren eingeht.

Von besonderem Interesse ist die Frage, wie die Umsetzung (Expression) des/der HIF-Gens/Gene gesteuert wird. Epigenetische Vorgänge wie Histon-Lysin-Methylierung (Sparmann und van Lohuizen, 2006; Sims et al., 2003; Cloos et al., 2008) und die Kontrolle der Translation (Übersetzung der Information der genetischen Boten, der mRNAs, in Proteine/Eiweisse) (Majumder et al., 2004) spielen dabei eine wichtige Rolle.

Weiterführende Literatur:

Pouysségur J et al.: Nature 2006; 441: 437-443

Mandriota SJ et al.: Cancer Cell 2002, 1, 459-469

Sims RJ et al.: Trends in Genetics 2003;19: 629-631

Weidemann A, Johnson RS: Cell Death and Differentiation 2008, 15: 621-627

Majumder PK et al.: Nature Medicine 2004; 10: 594-601

Sparmann A und van Lohuizen: Nature Reviews Cancer 2006; 6: 846-856
Staller P et al.: Nature 2003, 425: 307-311
Cloos PAC et al.: Genes and Development 2008; 22:1115-1140

Zur kritischen Rolle von pVHL bei der Glucose-Wahrnehmung

Die molekularen Mechanismen der Anpassung des zellulären Stoffwechsels an eine Hypoxie (Sauerstoffmangel) sind in normalen und entarteten Zellen vielschichtig mit dem Glucosestoffwechsel verbunden. HIF- α spielt dabei eine wichtige Rolle. **Patrick Maxwell**, Imperial College, London, der als Nephrologe zu den Pionieren der Erforschung der biochemischen Ursachen von VHL zählt und die Rolle von Hydroxylasen (PHD1, PHD2, PHD3, FIN) als Sauerstoff-Sensoren erforscht, berichtete über Untersuchungen, die zeigen, dass pVHL für die Wahrnehmung von Glucose in den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse wichtig ist. Die Aktivierung von HIF behindert diese Funktion. Die pharmakologische Hemmung (Inhibition) der Hydroxylasen dürfte einmal verschiedene klinische Konsequenzen haben (Schutz von Geweben vor Sauerstoffmangel, Zelltransplantation etc).

Weiterführende Literatur:

Aragones J et. al.: Nature Genetics 2008; 40:170-180

pVHL reguliert die Polarität von Nierenzellen

Rachel Giles vom Dept. Medical Onkology der University Medical Center in Utrecht berichtete von ihren Untersuchungen, die zeigen, dass intrazelluläre Charakteristika, d.h. die Bindung von pVHL an den Per3-Par6-aPKC ξ -Polaritätskomplex und an Kinesin-2, das den Per3-Par6-aPKC ξ -Polaritätskomplex an seinen Wirkungsort transportiert, in Zellen von erblichen (hereditären) und nicht erblichen (sporadischen) Nierenzellkarzinomen verloren geht. Mit verschiedenen Verfahren wurde in diesen Prozess eingegriffen. Ihre Untersuchungen erlauben Einblicke in die Vorgänge, die sich beim Übergang einer normalen Zelle in solche ohne pVHL abspielen.

Weiterführende Literatur:

O'Brian et al.: Nat Rev Mol Cell Biol 2002; 3: 531-537

Über den E3-Ubiquitin-Ligase-Komplex und die posttranskriptionale Regulation der durch Hypoxie-induzierten Genexpression

pVHL, vereinigt mit dem E3-Ubiquitin-Ligase-Komplex, kann sich mit einer Reihe von Zieleiweißen verbinden (assoziiieren), darunter die α -Einheit von HIF (siehe oben). Bei Hypoxie oder bei VHL-Inaktivierung ist die Expression von Hypoxie-induzierbaren Genen deutlich erhöht. Dies ist nicht nur von HIF- α und anderen Transkriptionsfaktoren abhängig; die Regulation erfolgt auch nach der Transkription durch Beeinflussung der Stabilität der mRNA. Die posttranskriptionale Regulation erfolgt durch A+U-reiche Elemente (AREs), die in der 3' nicht translatierten Region von mRNAs vorkommen. Die Untersuchungen des Referenten James Gnarra und seines Teams vom Dept. of Urology der University of Pittsburg zeigen, dass die Regulierung der Stabilität der VEGF-mRNA-Stabilität durch den pVHL-Komplex reguliert wird, wobei die AREs von Bedeutung sind.

Aufregulierung von JunB durch Inaktivierung von pVHL induziert die MMP-2-Expression und erhöht die Invasivität von Nierenkarzinomzellen in vitro

Eijiro Naramura, Dept. of Urology Kyoto School of Medicine, berichtete, dass die Fähigkeit zu invasivem Wachstum von pVHL-negativen Nierenkarzinomzellen *in vitro* über den aPKC/JunB-Pfad zu erfolgen scheint. Seine Daten deuten darauf hin, dass dies eine molekulare Zielscheibe sein könnte, um die Metastasierung von pVHL-negativen Nierenkarzinomzellen zu unterdrücken.

Ausblick

Es ist nicht möglich, mit Kurzzusammenfassungen den auf ausgesprochen hohem wissenschaftlichem Niveau vorgetragenen Referaten gerecht zu werden. Dem interessierten Leser möchten daher die Literaturangaben weiterhelfen. Die Organisatoren des „9th International Symposium on von Hippel-Lindau Disease“ sind herausgefordert, zu überlegen, wie sie den Teil

des Symposium über die Grundlagenwissenschaften gestalten wollen, damit Laien, darunter auch die praktisch tätige Ärzteschaft, den einzelnen Referaten noch folgen kann. Es wäre schade, wenn die Veranstaltung in hintereinander gestaffelte Kleinsymposien zerfallen würde. Diese hätten jeweils nur begrenzte Teilnehmerschaft, die sich ohnehin auch anderswo treffen kann. Die Vernetzung aller an VHL-engagierten Personen ist wichtig! Didaktisch geschickt vorgetragene Übersichtsreferate von Experten, die sich auf das Wesentliche beschränken, könnten sich als hilfreich erweisen.

Grundlagen und molekulare Biologie von VHL: 2. Teil von Dr. Sven Gläser

Neurochirurgische Universitätsklinik Freiburg
sven.glaesker@uniklinik-freiburg.de

Der erste Teil des Nachmittags war der Aufklärung der Mechanismen gewidmet, die die Funktionsweise von VHL ausmachen. Zusammenfassend lässt sich über diesen Teil sagen, dass immer mehr unterschiedliche Funktionsmechanismen des VHL-Protein-komplexes bekannt werden, jedoch leider weiterhin unklar bleibt, durch welchen Mechanismus genau die VHL Inaktivierung zum Tumorwachstum führt.



Von links: Dr. Wiesener, Dr. Gläser, Dr. Staller, Prof. Neumann,
Dr. Vortmeyer, G. Alsmeier, Prof. Decker

Der erste Vortrag dieser Serie war von **Stephen Lee** aus Ottawa (Kanada). Er beschäftigt sich derzeit mit Tierversuchen an Mäusen, wobei den Mäusen Tumoren eingepflanzt werden und der Effekt von HIF2 untersucht wird. HIF2 ist ein Protein, dessen Aktivität direkt vom VHL-Protein abhängt. Die wesentliche Beobachtung war, dass die Inaktivierung von HIF2 zu beschleunigtem Tumorwachstum führt und die Reaktivierung von HIF2 die Tumoren wieder langsamer wachsen lässt.

Der nächste Vortrag von Dr. Xiaoqing Wu, aus der Arbeitsgruppe von Dr. Wiesener (Erlangen), beschäftigt sich mit der Regulation des Proteins „Survivin“. Dieses Protein scheint eine Rolle bei der Resistenz und Aggressivität von Nierenkarzinomen zu spielen.

Im nächsten Vortrag zeigte Herr **Armin Pause** aus Montreal vorläufige Ergebnisse mit einem neuen „Mausmodell“ der VHL Krankheit. In diesen Tieren wird in spezifischen Geweben das VHL Protein inaktiviert. Hierdurch wurde bei den Mäusen eine Fehlentwicklung der Zellmatrix beobachtet. Dies könnte mit der Formation von Zysten bei VHL-Patienten zu tun haben.

Im nächsten Vortrag berichtete Herr **Ian Frew** aus Zürich, dass er ein Gen identifiziert habe, welches zusätzlich zum VHL-Gen inaktiviert werden muss, um bestimmte Tumoren zu erzeugen. Dies bestätigt die Vermutung, die ich auch selbst teile, dass die Inaktivierung des VHL Gens wohl ein notwendiger Schritt für die Entwicklung von Tumoren ist, jedoch allein nicht ausreicht, um Tumorstadium zu erzeugen.

Danach berichtete Frau **Czyzyk-Krzeska** über die Wirkung des VHL Proteins auf verschiedene RNA Polymerasen (Das sind Enzyme, die beim Abschreiben von der DNA beteiligt sind).

In der zweiten Hälfte des Donnerstag Nachmittags folgten einige sehr interessante tierexperimentelle Studien.

Die ersten beiden Vorträge kamen aus dem Labor von **Rachel Giles** aus Utrecht. In ihrem Labor wird an einem Zebrafisch-Tiermodell der VHL-Krankheit gearbeitet. Anders als bei von der Krankheit betroffenen Patienten sind bei diesen Fischen nicht nur eine sondern beide Kopien des VHL-Gens inaktiv. Ein solches Tiermodell gab es bisher nicht. Hierdurch können die in den VHL-Tumorzellen ablaufenden Mechanismen nun besser untersucht werden. Denn in menschlichen VHL-Tumorzellen sind ebenfalls beide Kopien des VHL Gens inaktiv, während in den anderen Körperzellen von Betroffenen nur eine Kopie inaktiv ist. In der Embryonalentwicklung dieser Zebrafische wurden interessante Beobachtungen gemacht: Es kam zur Vermehrung und zur Entwicklungsverzögerung hämangioblastischer Zellen, den vermuteten Vorläuferzellen von Hämangioblastomen beim Menschen. Ferner kam es zu einer vermehrten Blutbildung. Ich denke, dass dieses Tiermodell interessante Beiträge zum Verständnis der Entstehung von Hämangioblastomen und vermutlich auch anderer VHL-Tumoren liefern wird.

Im nächsten Vortrag von **Tien Hsu** ging es um ein weiteres Tiermodell: Drosophila – eine Fliege, die häufig für Forschungszwecke verwendet wird. Bei diesen Fliegen wurde das VHL Gen mutiert. Es kam hierdurch zu einer Fehlentwicklung der Atemwege.

Als nächstes berichtete ein Herr **Xing-Hua** aus Shanghai über eine Genanalyse bei Hämangioblastomen. Er suchte nach Veränderungen in anderen Genen als VHL. Es gelang ihm, einige Gene, die bisher nicht im Zusammenhang mit Hämangioblastomen berichtet wurden, zu identifizieren. Unklar bleibt, ob diese Gene wirklich eine Bedeutung bei der Entstehung der Tumoren haben oder ihre Aktivierung/Inaktivierung nur ein Nebeneffekt des Tumorstadiums ist.

In der nachfolgenden Arbeit aus dem Labor von **Dr. Wiesener** aus Erlangen wurde über die Rolle von Lysyloxidase (LOX) bei der Aggressivität von Nierenkarzinomen gesprochen.

Schließlich berichtete **Herr Jonasch** aus Houston, Texas, über seine laufende Medikamentenstudie mit Sutent. Mit diesem Medikament, welches eine Art Chemotherapeutikum ist, werden versuchsweise VHL-Patienten behandelt. Das Medikament hat eine gewisse Wirkung auf Nierenkarzinome, während Hämangioblastome entgegen meiner Erwartung und Hoffnung leider nicht darauf reagieren. Ferner hat das Medikament bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten nicht unerhebliche Nebenwirkungen gezeigt.

Abschließend kann man sagen, dass an diesem Nachmittag klar wurde, dass weiterhin grundlegende Mechanismen des Tumorstadiums bei VHL Patienten unverstanden sind und erfreulicherweise viele Wissenschaftler mit sehr unterschiedlichen Ansätzen und Ideen an dem Problem arbeiten. Wer wird das Rätsel knacken – der Herr mit den Fliegen oder die Dame mit den Fischen oder jemand anderes? Jedenfalls entsteht der Eindruck, dass wir der Sache immer mehr auf den Grund kommen.

Klinische und genetische Aspekte von VHL 1. Teil von Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann

Universitätsklinik Freiburg · hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Vom 4.-6.9.2008 fand in Roskilde in Dänemark das 8. Internationale Symposium für die VHL-Krankheit statt. Das Kongreßzentrum lag an der Fjord-ähnlichen Bucht von Roskilde mit Blick über Wiesen und Wasser bei schönem Spätsommerwetter.

Aus Deutschland nahmen teil: G. Alsmeyer (Meppen), Prof. H.P.H. Neumann, Dr. S. Gläsker (Freiburg), Prof. Decker (Ingelheim), Dr. Wiesener und Frau Dr. Wu (Erlangen). Insgesamt waren es etwa 120 Patienten, Angehörige, Ärzte und Wissenschaftler aus 17 Ländern.

Die Organisation lag in Händen von Dr. Marie Luise Bisgaard und Frau Vibecke Harbud aus Kopenhagen und Roskilde. Traditionell war der 1. Tag der Basiswissenschaft und der 2. und 3. Tag den klinischen Studien gewidmet.

Prof. Eamonn Maher aus Birmingham/England begann mit einem detaillierten klinischen Übersichtsreferat. Herausgegriffen seien: Das Risiko, Veränderungen der VHL Krankheit zu entwickeln beginnt etwa mit dem 8. Lebensjahr und steigt mit zunehmendem Alter. Etwa 90 bis 95% der Mutationsträger erkranken. Nicht alle Patienten zeigen mehrere Veränderungen. Zeitlich treten die retinalen Veränderungen zuerst, die Phäochromocytome zuletzt auf. Die Auswertung hatte 557 Fälle als Grundlage.

Die Mutation VHL p. V84L wurde in 4 Familien und ausschließlich bei Patienten mit Phäochromocytomen beobachtet. Dies wird als sog. VHL Erkrankung Typ 2C bezeichnet.

Das VHL Eiweiß ist Komponente der sog. E3 Ubiquitin Ligase und regelt die Proteasom Funktion in Abhängigkeit des sog. HIF-1alpha Eiweißes. VHL Patienten zeigen häufig eine Funktionsstörung von HIF-1alpha, was nach den Daten von Prof. Maher die Ausbildung von Hämangioblastomen des ZNS begünstigt. Bei Patienten mit sog. sporadischen Hämangioblastomen wurden in 4% Mutationen des VHL-Gens festgestellt.

Hinsichtlich des Spektrums der VHL Mutationen kommt es bei sog. Stop-Codon oder frameshift Mutationen mit Stop-Codons häufiger zu retinalen Angiomen als bei Trägern von sog. Missense-Mutationen oder großen Deletionen. Die Patienten mit Missense-Mutationen erkrankten im Mittel 7,6 Jahre später als Patienten mit anderen Mutationen.

Für die VHL Mutation C162Y wurden mehrere Fälle vorgestellt, bei denen ausschließlich ZNS Hämangioblastome auftraten.

Erbliche Nierenkarzinome kommen bei der VHL Krankheit bekanntlich häufig vor. Ein neues Krankheitsbild sind Patienten mit Mutationen des sog. SDHB Gens.

Jose Claudio Casali da Rocha aus Rio de Janeiro berichtete über das VHL-Register in Brasilien. Brasilien hat eine Bevölkerung von 190 Millionen Einwohnern. Der aktuelle Stand des Registers sind 54 Familien. Molekulargenetische Testungen erfolgten in 43 Familien mit einer Mutations-Detektions-Rate von 39/43.

Frau Dr. Mette Dandanell Nielsen aus Kopenhagen berichtete über das Spektrum von VHL Mutationen in der dänischen Bevölkerung von ca. 5 Millionen Menschen. 29 VHL-Familien mit 94 Personen wurden getestet. In 22 Familien wurden VHL-Mutationen festgestellt, in 7 nicht. Getestet wurden auch 166 Einzelpersonen.

Dr. Abehok Pillai, Neurochirurg in Kochi, Region Kerala in Indien untersuchte 13 Personen aus 4 VHL-Familien, wobei ein Hämangioblastom des ZNS in 69% und ein Nierenkarzinom in 31% der Patienten vorlag. Mehrere Personen hatten auch Pankreaszysten. Alle Patienten wiesen VHL-Mutationen auf.

Frau Dr. Andrews aus Randwick/Australien berichtete über 118 Patienten. 20 Patienten hatten klinisch eindeutige Kriterien für die VHL-Erkrankung, bei 15 dieser 20 Patienten wurde eine VHL-Mutation festgestellt. 31 Patienten mit atypischer Präsentation wurden auch getestet, und bei 2 Patienten wurden VHL-Mutationen festgestellt. Viele Patienten wiesen keine eindeutigen VHL-Kriterien auf und wurden nicht getestet. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Familienanamnese negativ sein kann und nur ein Organ betroffen sein kann, obwohl eine VHL-Mutation vorliegt.

Prof. Hartmut Neumann, Freiburg, gab ein Übersichtsreferat zu den hereditären Phäochromozytomen. Zunächst erinnerte er an Prof. Nuzet Autuk aus Charlottesville, Virginia, einen renommierten Pionier für das Vorkommen von Phäochromozytomen bei der VHL Krankheit. Aktuell werden bei familiären Phäochromozytomen unterschieden die VHL Krankheit, die sog. multiple endokrine Neoplasie Typ 2, die Neurofibromatose Typ 1, und die Paragangliom Syndrome (PGL) Typ 1 bis Typ 4. Die betroffenen Gene sind VHL, RET, NF1, SDHB (PGL 4), SDHC (PGL 3) und SDHD (PGL 1). Das Gen der PGL 2 Erkrankung ist bisher nicht entdeckt, und bei Mutationen des SDHA Gens kommen nach bisherigem Wissen Phäochromozytome nicht vor. Bei insgesamt etwa einem Drittel der Patienten mit Phäochromozytomen liegen Mutationen in einem der genannten Gene vor. Nicht wenige Patienten weisen aber zunächst lediglich ein Phäochromozytom auf. Bei vielen dieser erblichen Phäochromozytome beobachtet man aber Mehrfachtumoren, extraadrenale Lokalisation, Vorkommen im Brustkorb oder Bösartigkeit. Die genetische Untersuchung klärt die Situation. Sie gibt dann Anlaß zu weiteren Untersuchungen je nach Befund. Bei VHL Mutationen sind zu ergänzen MRT von Kopf und Rückenmark und Augenuntersuchung, bei RET Mutationen ist eine Bestimmung von Calcitonin unter Pentagastrin-Belastung wegen der Möglichkeit eines medullären Schilddrüsenkarzinoms anhängig. Schließlich sind bei den PGL 1, 3 und 4 Syndromen MRT Untersuchungen von Schädelbasis/Hals und Thorax notwendig. Dagegen werden Mutationsbestimmungen des NF 1 Gens nur ausnahmsweise durchgeführt, weil alle Patienten sich bisher anhand von den typischen Hautveränderungen der Neurofibromatose Typ 1 erkennen lassen. Wichtig ist schließlich, dass Patienten um so eher eine Mutation in einem der Gene aufweisen, je jünger sie sind. In der ersten Lebensdekade sind es etwa 90%, in der zweiten 75% mit entsprechendem Abfall in den folgenden Jahrzehnten.

Prof. Opocher, Padua, stellte seine Studien in der Bevölkerung der Täler östlich von Trient/Italien vor, wo eine weit verzweigte Sippe mit etwa 150 Personen lebt, die eine SDHD-Mutation aufweist, vor.



Gesangseinlage beim Congress Dinner

Frau Dr. Julia Forman aus Cambridge/England stellte eine Theorie vor, die – basierend auf den Proteinveränderungen des VHL-Gens – zur Erklärung der Entstehung von Nierenkarzinomen und Phäochromozytomen beitragen soll.

Frau Dr. Nicola Bradshaw aus Glasgow stellte eine VHL-Familie aus Schottland vor, bei der ein sehr buntes Manifestationsmuster beobachtet wurde. Einige Personen zeigten nur Phäochromozytome, andere ein komplexes Bild der Krankheit mit mehreren betroffenen Organen.

Frau Dr. Lone Sunde aus Aarhus/Dänemark, stellte eine VHL-Familie mit der Mutation VHL c. 407 C/T mit 6 Personen vor, die ein weites Spektrum aufwies: als jüngster Betroffener stellte sich ein Patient mit 27 Jahren mit einem cerebellären Hämangioblastom vor, während 2 Personen, die entsprechend der Stammbaumaufstellung die Anlage vererbten und somit diese auch aufgewiesen haben müssen, mit 85 bzw. 88 Jahren ohne VHL spezifische Symptome je gehabt zu haben starben.

Frau Prof. Sophie Giraud aus Lyon stellte 2 Patienten vor, die bei der Sequenzierung keine Mutation aber an 2 Stellen eine kleine zweite Zacke (Anomalie in der Sequenzierung) zeigten. Diese konnten mittels der sog. dHPLC als eindeutige Abnormalität erkannt und dann bei Sequenzierung der betroffenen umschriebenen Region als Mutationen identifiziert werden. Es handelte sich bei diesen Patienten um sog. Mosaik.

Dr. C. Brandt aus Vejle/Dänemark diskutierte 6 Familien, in denen lediglich Hämangioblastome bzw. Angiome des ZNS und der Retina beobachtet wurden und bei denen keine VHL-Mutation nachweisbar war. Sie schlugen den Begriff „Hereditäre Hämangioblastome“ vor.

Die Diskussionen zu allen Beiträgen waren sehr lebhaft. Das Klima der gesamten Veranstaltung war sehr freundschaftlich und ausgesprochen Patienten-Problem-orientiert. Die Motivation, eine optimale Behandlung der Patienten zu erreichen, war allenthalben zu spüren. Aus Österreich nahm Herr Dr. Vinzenz Stepan von der Universität in Graz teil. In einem persönlichen Gespräch wurde deutlich, dass Herr Dr. Stepan sich für die Optimierung der Versorgung der VHL Patienten in Österreich engagieren will.

Dr. Rocha wird das 9. VHL-Symposium 2010 in Rio de Janeiro ausrichten.

Klinische und genetische Aspekte von VHL 2. Teil von Dr. Sven Gläsker

Neurochirurgische Universitätsklinik Freiburg
sven.glaesker@uniklinik-freiburg.de

In der ersten Session ging es im Wesentlichen um Hämangioblastome und die Entwicklung von VHL Tumoren in menschlichen Geweben. Leider konnte Frau Prof. van Velthoven ihren Vortrag in diesem Teil nicht halten, da sie aufgrund klinischer Verpflichtungen verhindert war.

Zunächst gab **Alexander Vortmeyer** (ehemals NIH, jetzt Yale University) einen längeren Übersichtsvortrag über die Entwicklung von VHL-Tumoren in den betroffenen Organsystemen von VHL Patienten. Diese Arbeiten hatten wir im Wesentlichen gemeinsam in der Zeit von 2004-2006 gemacht, als ich am NIH mit ihm zusammen gearbeitet hatte. Die Quintessenz dieser Arbeiten ist: Die Inaktivierung beider Kopien des VHL-Gens macht zunächst mal keine Tumoren sondern führt zu einer Fehlentwicklung in der Embryonalzeit. Es kommt durch die VHL-Inaktivierung zu einem „developmental arrest“, das bedeutet, einige primitive Embryonalzellen bleiben in ihrem Entwicklungsprozess stecken und können nicht zu reifen Zellen werden. Wir haben beobachtet, dass in allen von der VHL Krankheit betroffenen Geweben zusätzlich zu Tumoren eine Vielzahl mikroskopisch kleiner Zellnester von embryonalen Zellen zu finden sind. Aus diesen Zellnestern können sich dann schrittweise Tumoren entwickeln, meist passiert jedoch gar nichts. Die große Frage ist nun: Was passiert mit diesen Embryonalzellen, das sie zu Tumorzellen macht?

Danach hielt ich selbst zwei Vorträge. Einer schließt an unsere Arbeiten aus den USA an: Der Schritt von der inaktiven Zelle zur rasch wachsenden Tumorzelle könnte durch Stickoxid vermittelt werden. Wenn dies der Fall ist, könnten Hämangioblastome durch Manipulation des Stickoxid Stoffwechselwegs gebremst werden. In meinem zweiten Vortrag berichtete ich über unsere

chirurgische Erfahrung bei der Behandlung von Hämangioblastomen. Ich warnte vor einigen Fallgruben bei der Behandlung dieser Tumoren und nannte einige Tricks und Tipps für das chirurgische Vorgehen.

Danach berichtete Herr **Peyre** aus Frankreich über das seltene Vorkommen von Hämangioblastomen im Großhirn. Das Verhalten dieser Tumoren ist letztlich auch nicht anders als das der Kleinhirn-Hämangioblastome. Die Tumoren zeigen ein unregelmäßiges Wachstumsverhalten und produzieren ein Ödem (Schwellung des umgebenden Gewebes).

In der zweiten Session des Freitag Nachmittags kamen einige klinisch orientierte Vorträge. Zunächst berichtete Frau **Wegener** aus Kopenhagen über die aktuelle Behandlung Retinaler Angiome. Weiterhin sind die jährlichen Kontrolluntersuchungen wichtig. Abhängig von der VHL-Mutation hat sie unterschiedliche Krankheitsverläufe beobachtet. Für die Behandlung kommen Laser, Kryotherapie und selten eine Vitrektomie (Entfernung des Glaskörpers) zum Einsatz. Medikamentöse Behandlungsansätze existieren bisher nur auf experimenteller Basis.

Als nächstes berichtete Herr **Correas** aus Paris über „Radiofrequency ablation“ bei Nierentumoren. Hierbei wird eine Nadel in den Tumor gesteckt und dieser dann über Radiowellen erhitzt. Diese Therapie wird als Alternative Behandlung für Nierenkarzinome erforscht.

Dann berichtete Herr **Kim** vom NIH (USA) über die operative Behandlung von Innenohrtumoren bei VHL Patienten (sog. ELST-Tumor). Wichtig ist eine frühzeitige Operation. Ein Hörverlust kann meist vermieden werden.

Dann berichtete Herr **Hammel** aus Clichy über den Verlauf von Pankreastumoren bei VHL. Die Tumoren wachsen aggressiv und müssen oft operiert werden. Insgesamt ist die Prognose jedoch nicht schlecht.

Frau **Ladroue** und Frau **Gardie** aus Paris berichteten nun über Mutationen im PHD2 Gen bei Patienten mit Polycythämie (=abnorm erhöhte Anzahl der Blutzellen, jedoch kein Blutkrebs). Diese Krankheit kann auch durch Mutationen im VHL-Gen verursacht werden, wobei die betroffenen Patienten nur die Polycythämie und keine Tumoren bekommen (sog. Chuvash-Krankheit). VHL-Patienten sind normalerweise nicht von einer Polycythämie betroffen. Patienten mit der Chuvash-Krankheit haben die Mutation in einem anderen Bereich des VHL-Gens als VHL-Patienten.

Zusammenfassend möchte ich zu dem klinischen Teil sagen, dass die Verbesserung der chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten ausgereizt zu sein scheint. Die zukünftigen wichtigen Fortschritte in der Behandlung werden sich in der medikamentösen Therapie abspielen.

Management und Umgang mit VHL

von Prof. Dr. Jochen Decker

Bioscientia Institut für medizinische Diagnostik, Ingelheim

Jochen.Decker@bioscientia.de

Joyce Graff an Stelle von Paul Zeltzer (Dep. Neurochirurgie, Uni California, Los Angeles, USA): Wie das Internet die klassische Arzt-Patienten Beziehung verändert hat – Bevor Du googlest, geh an die Basis – für Patienten und Betreuer

Seit über 15 Jahren ist die National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov>) frei im Internet zugänglich. Millionen von Patienten mit seltenen Erkrankungen, einschließlich VHL, haben seitdem diesen Service genutzt und sind daher zum Teil umfangreicher (besser?) über ihre Erkrankung informiert als der sie behandelnde Arzt. Im Beitrag wird dargestellt, dass diese veränderte Situation sowohl positive wie auch weniger positive Auswirkungen zeitigen kann. Selbstbestimmung des Patienten und Partnerschaft zwischen Betroffenen und dem professionellen Gesundheitsexperten mit verändertem Charakter haben ein neues Zeitalter eingeleitet. Via Internet ist die VHL Alliance in 103 Ländern in Kontakt mit über 15 000 von VHL Betroffenen Personen. Die Vorteile und Nachteile des Internet als Informationsquelle werden kritisch dargestellt. Empfohlen wird, bei der Informationssuche zu VHL assoziierten Problemen als eine der ersten Anlaufstellen www.VHL.org zu nutzen.

Ying Huang (Dep. Urologie, Uni Yokohama, Japan) Ein 3-Gene-Expressions-Signatur Modell zur Einschätzung des Verlaufs von Nierenzellkarzinomen

Nierentumore sind morphologisch (in Gestalt und Form) und genetisch sehr unterschiedlich (heterogen). Entsprechend ist der klinische Verlauf sehr unterschiedlich. Die heute zur Verfügung stehenden prognostischen Faktoren, um diese klinischen Unterschiede zu erfassen sind begrenzt limitiert. Ziel dieser Studie ist es, ein Scoring System (Bewertungssystem) zu entwickeln, das ein Einschätzen der Prognose zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns von klarzelligem Nierenzellkarzinomen erlaubt. Als erster Schritt wurden eigene (27 Tumoren) und veröffentlichte Daten zur Gen-Expression genutzt, um 33 Gene zu identifizieren, die im Vergleich zu normalem Nierengewebe differentiell exprimiert wurden, das heißt entweder deutlich vermehrt oder deutlich reduziert in der Zelle in RNA umgeschrieben („transkribiert“) wurden. Diese DNA/RNA Transcription ist ein Indikator für das Ausmaß der Genaktivität. Letztlich wurden 3 Gene identifiziert, bei denen dieser Unterschied der Aktivität im Vergleich Tumor zu Normalgewebe am deutlichsten und am häufigsten gefunden wurde und der eine sichere Aussage zum Überleben zuließ. Diese Gene sind: VCAM (vascular cell adhesion molecule), EDNRB (endothelin receptor type B) und RGS5 (regulator of G-protein signalling). Waren diese Gene im Vergleich zum Normalnierengewebe deutlich unterschiedlich transkribiert, zeigten die Patienten einen besseren Krankheitsverlauf. Mit verschiedenen statistischen Methoden wurde gezeigt, dass die Analyse dieser 3 Gene ein wertvoller klinischer Test sein könnte. Weitere Studien sind geplant, um die Vorhersagekraft dieses Tests weiter zu verbessern.

Toshinari Yamasaki (Dep. Urologie, Uni Kyoto, Japan) Endotheliale Fensterung der Mikrogefäße in klarzelligem Nierenzellkarzinomen als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf anti-VEGF Therapie

Eine Anti-VEGF Therapie ist eine zielgerichtete und damit hoch spezifische Therapie, die auf molekulare Ziele im VHL-HIF-VEGF pathway (Signalweg) gerichtet ist. Anti-VEGF Therapie ist effektiv bei der Behandlung von fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen, wobei unterschiedliches Ansprechen beobachtet wird. Daher ist es sinnvoll, nach Markern zu suchen, die die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens vorhersagen können. In vorausgegangenen Studien an Mäusen war gezeigt worden, dass in Nierentumoren in Abhängigkeit von VEGF vermehrt Gefäße entstanden waren. Die Zellen, die diese Gefäße auskleiden (Endothelzellen) zeigten mittels Elektronenmikroskopie eine vermehrte Fensterung („fenestration“). In der vorgestellten Studie wurde untersucht, ob das Vorliegen einer VEGF abhängigen Fensterung mit dem VHL Mutationsstatus und mit dem Ansprechen auf eine VEGF Therapie korreliert werden kann. Dazu wurden sporadische (nicht erbliche) klarzellige Nierenzellkarzinome (kzNZK) direkt und in Maustumortransplantations Experimenten untersucht. Bei letztgenannten Experimenten werden menschliche Tumoren auf entsprechend geeignete Mäuse transplantiert und in ihrem Wachstumsverhalten detailliert beschrieben. Es fand sich bei der überwiegenden Zahl der VHL mutier-

ten kzNZKs eine entsprechende Fensterung, bei sämtlichen kzNZK ohne VHL Mutationen fand sich dieses Phänomen nicht. Da diese VEGF abhängigen Gefäße die Zielstruktur für eine anti-VEGF Therapie darstellen, könnte diesem Assay (Test) eine Bedeutung bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf eine anti-VEGF Therapie darstellen.

Marie Louise Mølgaard Poulsen (Panum Institut, Uni Kopenhagen, Dänemark) Prophylaxe beim VHL Syndrom

VHL Mutationsträger benötigen lebenslange prophylaktische Vorsorgeuntersuchungen. Wegen der großen Zahl von im VHL Syndrom betroffenen Organsystemen ist ein multidisziplinärer Ansatz notwendig. Die hier vorgestellte Studie dient der Standardisierung der Empfehlungen zur Vorsorge-Untersuchungen in Dänemark. Sämtliche bekannte VHL Mutationsträger wurden zur Studie eingeladen. Per Interview und dokumentierten Befunden wurden die klinischen Daten und die individuelle Annahme der angebotenen Vorsorge Untersuchungen untersucht. Das optimale Zeitintervall für jede einzelne VHL Komplikation wurde bestimmt durch den Vergleich der Zahl der Krankheitsmanifestationen zum Zeitpunkt der geplanten Vorsorge-Untersuchung mit der Zahl der Manifestationen, die in den Zwischenzeiten aufgetreten waren. Die berichteten Daten stellen die Grundlage für auf EBM (evidenz-basierte Medizin) gegründete Empfehlungen für die Vorsorge Untersuchungsintervalle dar. Unter evidenz-basierter Medizin versteht man eine auf wissenschaftlich gesicherten Studienergebnissen beruhende und in Leitlinien formulierte Medizin.

Mette Bertelsen (Dep Neurochirurgie, Uni Kopenhagen, Dänemark) Evaluation von Dänischen nationalen klinischen Leitlinien basierend auf VHL Erfahrungen aus einer Einzelinstitution

Dieser Beitrag steht in direktem Zusammenhang mit der vorherigen Studie. Das Dänische Referenz Programm von 2002 (in revidierter Version von 2005) wurde als die erste Initiative für allgemeine nationale VHL-Leitlinien entwickelt; um die Standardisierung von initialer (erstmaliger) Registrierung und von follow-up Kontrolluntersuchungen (Angaben zu den empfohlenen Untersuchungsintervallen) und deren Dokumentation zu erzielen. In dieser Studie werden die Erfahrungen mit diesen Leitlinien aus einer einzelnen Institution dargestellt. Interessanterweise zeigt sich, dass beim Vergleich von empfohlenen Vorsorge Untersuchungsintervallen mit den tatsächlich notwendigen Interventions-Intervallen, diese in einigen Fällen (für die MRI Untersuchung des ZNS) kürzer waren. Es wird diskutiert, ob entweder die Richtlinien geändert werden müssten oder ob andere geeignete Maßnahmen gefunden werden könnten, um dies Dilemma zu überwinden. In der spannenden anschließenden Diskussion wird ein Vergleich mit anderen nationalen Empfehlungen angestellt. Die mögliche Veränderung im Dänischen Vorsorge Programm bezieht sich primär auf eine kürzere Untersuchungsfrequenz der ZNS MRI Untersuchungen, d.h. es wird ein Untersuchungsintervall von 1 Jahr statt wie bisher von 2 Jahren vorgeschlagen. Dieses Intervall ist in anderen nationalen VHL Empfehlungen, einschließlich der Deutschen bereits – bedarfsadaptiert – auf 1 Jahr gesetzt worden. Kritisch wird diskutiert, was die hier angewandte Wertung und die tatsächliche klinische Bedeutung der festgestellten Veränderungen bedeutet. Von Patientenseite wird auch die wichtige Frage nach den Kosten der einzelnen Untersuchungen im Verhältnis zum möglichen Nutzen gestellt.

Frauke Pelz (Institut für medizinische Genetik, Uni KH von Wales, Cardiff, UK) 20 Jahre Erfahrung einer VHL Klinik in Südwales (Posterbeitrag in Vortrag umgewandelt)

Für die gesamte Region Wales wurde seit 20 Jahren in der angegebenen Institution konsequent ein genetischer Service aufgebaut. Durch den Einsatz eines engagierten Teams war eine kontinuierliche Betreuung möglich. Die Bedeutung dieser kontinuierlichen Betreuung wird in diesem sehr langen Beitrag detailliert an Einzelfällen dargestellt.



Die Teilnehmer aus den Niederlanden

Lesley Andrews (Dep Medizinische Onkologie, Prince of Wales Krankenhaus, [PoW], Australien) Notwendige Information und Unterstützung für Betroffene mit VHL und MEN2A (multiple endokrine Neoplasie) Syndrom

Psychologische Studien zu Tumor prädisponierenden Syndromen wurden bisher überwiegend zu solchen Syndromen durchgeführt, bei denen der Tumor im späteren Leben auftritt, wie zum Beispiel erblicher Brustkrebs oder Dickdarmkrebs. Zu Syndromen mit frühem Krankheitsbeginn zum Teil bereits im Kindesalter, wie VHL oder MEN2A fehlen solche Studien völlig.

In dieser Studie am Zentrum für erblichen Krebs des PoW wurde die Bedeutung von Informationsqualität, sonstiger Unterstützung und Vorsorge Untersuchungen für Patienten und Risikopersonen im VHL und im MEN2A Syndrom untersucht. Es werden zur Zeit semi-strukturierte Interviews mit 20 (16 abgeschlossen) Patienten und 16 (8) Betreuern durchgeführt, wobei folgende Aspekte beleuchtet werden: Lebensplanung, Erziehung, Arbeitsverhältnis, Einstellung zur Erkrankung, Bewältigungsmechanismen, Kommunikation in der Familie. Dabei angewandt wird QSR N6, eine quantifizierende Software. Die Datenanalyse wird getrennt für Patienten, für noch nicht erkrankte Risikopersonen und für Betreuer durchgeführt. Es ist geplant, dass diese Software in internationaler Zusammenarbeit der VHL Alliance und der Association for MEN (AMEND) Anwendung findet.

Chantal Lammens (Dep. psychosoziale Forschung und Epidemiologie, Niederländisches Krebs Institut, Amsterdam) Psychologische Aspekte im VHL Syndrom

Diese nationale Studie analysiert die psychologischen Hintergründe, die bei der Einhaltung/Nichteinhaltung der Vorsorgetermine im VHL Syndrom eine Rolle spielen. Sämtliche holländischen neun Kliniken für erblichen Krebs und die bekannten 48 holländischen VHL Familien wurden eingeschlossen. Interviews wurden mit 156 Personen (76% der Angefragten) in einer quantifizierbaren Weise durchgeführt: 39% berichteten über einen VHL-spezifischen negativen psychologischen Einfluss (distress); ein Drittel der Befragten bekamen professionelle psychologische Unterstützung, zusätzlich gaben 28 % an, dass sie sich dies gewünscht hätten, wenn sie von dieser Möglichkeit gewusst hätten. 90% der Befragten hatten sich an alle Empfehlungen bezüglich des Vorsorge Programms gehalten.

Bericht vom VHL Symposium – aus Sicht der Betroffenen von Gerhard Alsmeier

Als ich mich am Mittwoch mit dem Zug auf den Weg nach Roskilde in Dänemark zum VHL Symposium machte, begann ich ein wenig zu zweifeln. Lohnt es sich für mich als Laie an einem Symposium teilzunehmen, auf dem Kliniker und Forscher sich in ihrer Expertensprache über die neuesten Entwicklungen bei der VHL Erkrankung austauschen – und das dann auch noch auf Englisch?!

Kurz gesagt: Ja, es hat sich gelohnt!



Jennifer und Bruce Kingston aus Australien, Joyce Graff aus den USA, Naim Berisha aus den Niederlanden, Vibeke Harbud aus Dänemark, Gerhard Alsmeier, Richard Harbud aus Dänemark, Helga Sühli aus Ungarn und Henny Berisha aus den Niederlanden.

Ich hatte mir vorgenommen, Kontakte zu Forschern aber auch zu VHL Betroffenen aus anderen Ländern zu knüpfen bzw. zu vertiefen. An Hand des Programms hatte ich nachgeschaut, welche Referenten z.B. aus dem deutschsprachigen Raum kommen bzw. dort arbeiten. Zu meiner großen Freude waren es insgesamt 8 Referenten. Einige, wie Prof. Neumann und Dr. Gläsker, waren mir natürlich bekannt, von anderen hatte ich gehört bzw. gelesen und andere kannte ich noch nicht.

Der Donnerstag verlief nicht nur für mich, sondern scheinbar auch für viele Kliniker, sehr zäh. Denn es ging um Grundlagenforschung auf höchstem Niveau. Die Pausen und das Mittagessen waren daher eher die Highlights. Ich hatte die Gelegenheit mehrere dänische Betroffene kennen zu lernen und auch den Kontakt zu anderen Betroffenen und Forschern zu vertiefen.

Abends ging es dann in das Museum für Wikingerschiffe, die im Fjord von Roskilde vor ca. 50 Jahren entdeckt wurden. Im Bus fragte ich jemanden auf Englisch, ob der Platz neben ihm frei sei, was dieser bestätigte. Als er dann mein Namensschild las, sagte er, wir könnten uns auch gerne auf Deutsch unterhalten. Es war Herr Dr. Peter Staller. Ich hatte gelesen, dass er an der ETH in Zürich forscht und war morgens enttäuscht gewesen zu erfahren, dass ein gewisser Peter Staller aus Kopenhagen käme, so dass ich vermutete die Person verwechselt zu haben. Wie es sich aber gleich herausstellte, war Dr. Staller bis vor drei Jahren in Zürich und arbeitet seitdem als Junior-Professor in Kopenhagen. Er machte mich am folgenden Tag auch noch mit weiteren Forschern bekannt, die ebenfalls in Zürich an der ETH bzw. der Universitätsklinik (Pathologie bei Prof. Moch) arbeiten.

Nach dem Museumsbesuch ging es in ein Restaurant, wo uns ein herrliches Buffet erwartete. Im Anschluss ging es mit Bussen wieder zurück ins Hotel, wo das erste „abendliche Symposium“ stattfand. Es war eine wunderbare Erfahrung zu erleben, mit welcher Leidenschaft und Intensität noch bis spät in den Abend hinein die Kliniker und Forscher diskutierten und sich austauschten.

Die Vorträge am Freitag waren zum Teil schon deutlich besser zu verstehen, da sie immer dichter an den Patienten kamen. Auch wenn es mir eigentlich als Laie nicht zusteht einen Vortrag herauszuheben, möchte ich es dennoch tun. Dr. Vortmeyer (er war bis vor kurzem am NIH / National Institut of Health und nun an der Universität Yale) hielt einen Vortrag, in dem viele neue Ansätze vorgetragen wurden, die auch unter den Teilnehmern sowohl über Tag als auch auf dem „abendlichen Symposium“ für viel Gesprächsstoff sorgten.

Abends fand das Congress Dinner im Hotel statt. Neben dem exzellenten Essen, hatte ich das Glück an einem Tisch mit den Niederländern auf der einen Seite und Prof. Decker sowie seinem früheren Zimmergenossen Dr. Tsu aus den USA und dessen Ehefrau sowie Frau Helga Sühli von der VHL Selbsthilfe aus Ungarn zu sitzen. Im Gespräch mit Grundlagenforschern aus den Niederlanden kam heraus, dass diese bislang noch nie Kontakt mit VHL Betroffenen hatten. Als ich ihnen ein wenig über meine persönlichen Erfahrungen mit VHL berichtete, waren sie recht erschrocken. Für sie war das Hören und Erleben von VHL Betroffenen im Allgemeinen eine sehr wichtige Erfahrung. Sie sagten, sie wüssten nun für wen sie eigentlich forschen und würden umso motivierter wieder an die Arbeit gehen.

Erfreulich ist aus meiner Sicht, dass die Anzahl teilnehmender junger Wissenschaftler so hoch war. Dabei handelte es sich nicht nur um junge Doktoranden sondern auch um Wissenschaftler, die schon in jungen Jahren (jünger als 40) ein eigenes Forscherteam leiten. Zu ihnen gehören u. a. Frau Dr. Giles aus den Niederlanden und Dr. Staller aus Kopenhagen.

Die Hoffnung, dass auf dem Symposium „DER“ Durchbruch in einer Therapie der VHL Erkrankung käme, hatte ich nicht, so dass mir eine größere Enttäuschung erspart blieb. Aber das Verständnis für die Erkrankung wächst von mal zu mal und irgendwann, wird es auch Therapien geben, die nicht aus einer Operation bestehen.

Am Samstagvormittag ging es auch um psycho-soziale Aspekte von VHL. Aus Australien und den Niederlanden wurden dazu zwei Vorträge gehalten. Die Ergebnisse des zweiten Vortrages von Frau Lammens, werden in einem der nächsten Rundbriefe im Detail vorgestellt.

Nach dem Mittagessen fand das sogenannte VHL-Leadership Meeting statt, an dem ca. 15 Personen aus der VHL Selbsthilfe teilnahmen. Nach einem kurzen Rückblick auf das Symposium ging es auch um Themen, die gemeinsam angegangen werden können. Insbesondere eine bessere Vernetzung der europäischen Gruppen wurde gewünscht. Sie kann darin bestehen, dass wir uns zu einem kleinen Meeting treffen, aber es wurde auch überlegt, eine europäische Dachorganisation zu gründen.

Den späteren Nachmittag verbrachten wir mit einer Stadtbesichtigung und gingen anschließend zu Fuß wieder zum Hotel, da uns nach 3 Tagen sitzen im Zug und Hotel doch nach Bewegung verlangte. Abends gingen wir zusammen essen, d.h. neun VHL Betroffene aus sechs Ländern und drei Kontinenten (siehe Foto).

Danken möchte ich der Vorsitzenden der dänischen Selbsthilfe, Vibeke Harbud und ihrem Mann Richard. Sie haben das gesamte Symposium organisiert und auch perfekt durch die Tage geführt.

Ferner möchte ich Henny und Naim Berisha sowie Profs. Decker und Müller danken, mit denen ich mich immer wieder austauschen konnte sowie den Wissenschaftlern Dr. Giles, Dr. Staller und Dr. Vortmeyer für ihre Bereitschaft mich an Ihren Gedanken zur VHL Erforschung teilhaben zu lassen.

Abschließend ein herzliches Dankeschön an Profs. Decker, Müller, Neumann und Dr. Gläsker, für die guten und gelungenen Zusammenfassungen der Vorträge.

Anmerkung: Die Leser sollten sich zum besseren Verständnis die Zeit nehmen, die Beiträge mehrmals zu lesen.



Unterstützen Sie die VHL Forschung

- in dem Sie den Kalender für 2009 bestellen.



Ein Kalender kostet 10,00 € inklusive Versandkosten. Die Kalender können bestellt werden, indem bis zum 15. November VORAB der entsprechende Geldbetrag auf das Konto 579978801 bei der Commerzbank Lingen/Meppen, BLZ 266 400 49 überwiesen wird (1 Kalender = 10 €, 3 Kalender = 30 €, ...). Bitte als Verwendungszweck „Kalender und die Versandanschrift eintragen, z.B. Karin Mustermann, Musterstraße 2, in 98765 Musterhausen). Die Kalender werden Anfang bis Mitte Dezember verschickt und sind somit vor Weihnachten bei Ihnen.

- in dem Sie spenden.

Sollte jemand die Forschungsförderung finanziell unterstützen wollen, ohne einen Kalender kaufen zu wollen, kann er gerne auf das gleiche Konto seine Spende überweisen mit dem Vermerk Forschungsförderung 2009.

Wissenschaftlicher Beirat

Prof Dr. Hiltrud Brauch

Dr. Margarete Fischer-Bosch - Institut für Klinische Pharmakologie
Auerbachstraße 112 · 70376 Stuttgart,
☎ 0711-81013705 · Fax: 0711-859295
hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de

Dr. med. Luitgard Graul-Neumann

Klinische Genetik
Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Virchow
Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin,
☎ 030- 450569132 · Fax: 030- 450569914
luitgard.neumann@charite.de

Prof. Dr. med. H. Jochen Decker

Zentrum für Humangenetik
Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik
Konrad-Adenauer-Straße 17 · 55218 Ingelheim
☎ 06132-781411 · Fax: 06132-781298
decker.jochen@bioscientia.de

PD Dr. Klaus-Martin Kreusel

Augenzentrum DRK-Kliniken Westend
Spandauer Damm 130 · 14050 Berlin
☎ 030-30354505
k.kreusel@drk-kliniken-westend.de

Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann

Medizinische Universitätsklinik
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg
☎ 0761-2703578 · Fax: 0761-2703778
hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Dieter Schmidt

Kaschnitzweg 13 · 79104 Freiburg

Alle Beiträge – falls nicht anders vermerkt – von Gerhard Alsmeier
Layout und Erstellung: Andreas Beisel (www.andreas-beisel.de)

Impressum: Zuschriften an Gerhard Alsmeier
Rembrandtstraße 2, 49716 Meppen ☎ 05931-929552
E-mail: info@hippel-lindau.de Internet: <http://www.hippel-lindau.de>
Bankverbindung: Commerzbank Meppen, Konto-Nr.: 5799788, BLZ: 266 400 49
Vereinsregister Nr.: VR 120590 beim Amtsgericht Osnabrück