



**Verein für von der von Hippel – Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.
Sonderrundbrief VHL Symposium in London/Ontario, Kanada 26. bis 28. Oktober 2006**

Berichte vom VHL Symposium in London/Ontario, Kanada vom 26. bis 28. Oktober 2006

In Kürze vorneweg

Bericht vom 1. Tag
von Prof. Dr. Hansjakob Müller

Bericht vom 2. Tag, 1. Teil
von Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann

Bericht vom 2. Tag, 2. Teil
von Dr. med. Sven Gläser

Bericht vom 3. Tag
von Frau Henny Berisha

In Kürze vorneweg

Liebe Leserinnen, liebe Leser,
vom 26. bis 28. Oktober 2006 fand in London/Ontario, Kanada das 7. Internationale Symposium zur VHL Erkrankung statt.

An der Veranstaltung nahmen ca. 100 Forscher und Mediziner sowie Betroffene und ihre Angehörigen 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 gibt Prof. Dr. Müller aus Basel/Schweiz einen Überblick. Am Freitag ging es um Fortschritte in Diagnostik und Therapie der VHL Erkrankung sowie um zukünftige medikamentöse Therapieansätze. Hierüber berichten Prof. Dr. Neumann sowie Dr. Gläsker, beide aus Freiburg. Am Samstagvormittag wurde das Thema „Leben mit VHL“ behandelt. Hier ging es u.a. um die genetische Untersuchung und Betroffene hatten die Gelegenheit, Experten Fragen zu stellen.

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

Ihr
Gerhard Alsmeier

**Bericht vom 1. Tag
von Prof. Dr. Hansjakob Müller, Abteilung Medizinische Genetik
KBB/DKBW, Universität Basel,
CH-4005 Basel, Email: hansjakob.mueller@unibas.ch**

Einleitung

Der VHL Family Alliance gelang es mit dem London-Symposium einmal mehr, Grundlagenforscher, Kliniker, Betroffene und ihre Angehörigen zusammenzubringen. Die Wissenschaftler konnten ihre aktuellsten Erkenntnisse austauschen und diskutieren. Denjenigen unter ihnen, die die VHL nur von Experimenten mit Molekülen, gezüchteten Zellen oder Modelltieren kennen, bot sich die Chance, einmal auch die Wirklichkeit der VHL-Erkrankung wahrnehmen zu können. Die teilnehmende Ärzteschaft wurde auf neue Möglichkeiten der Diagnostik, Therapie und Prävention aufmerksam gemacht, was sich unmittelbar auf die Beratung und medizinische Betreuung von VHL-Patienten auswirken sollte. Die Betroffenen und ihre Angehörigen gewannen Einblick in die Komplexität der z. T. immer noch wenig verstandenen biomedizinischen Ereignisse, die den vielschichtigen Symptomen der VHL-Erkrankung zu Grunde liegen. Forschungserfolge stellen sich nur schrittweise ein. Immer wieder kommen neue Aspekte und neue Fragestellungen hinzu. Dies erfordert Geduld, von allen! Es wurde immer offensichtlicher, wie wertvoll Gewebeproben von Patienten für die Entschlüsselung der VHL-Krankheitsmechanismen sind.



Dr. Lammens, Dr. Crawford, Prof. Dr. Müller

Bekannte Mechanismen, die zur VHL-Erkrankung führen.

Ein entscheidender Durchbruch bei der Erforschung der VHL-Erkrankung erfolgte 1993 mit der Identifizierung des VHL-Gens. Das VHL-Gen blieb im Verlaufe der Evolution konserviert. Dies deutet auf seine wichtige biologische Bedeutung hin. Gene sind Rezepte, damit Zellen umschriebene Eiweisse (= Proteine) mit der richtigen Anzahl und Zusammensetzung ihrer Grundbausteine, den Aminosäuren, synthetisieren können. Das VHL-Gen-Rezept wird in allen Zellen benutzt; d.h. überall exprimiert. Es ermöglicht die Bildung von 2 Alternativen des VHL-Proteins, die mit verschiedenen anderen Eiweissen Komplexbildungen eingehen können. Unter diesen sind die sogenannten Transkriptionsfaktoren HIF1 α und HIF2 α (HIF = „hypoxia-inducible factor“) von besonderem Interesse, weil sie weitere Gene aktivieren, darunter diejenigen für das Erythropoietin (= EPO), den Wachstumsfaktor für die Auskleidung der Blutgefäße (vaskulärer Endothel-Wachstums <„growth“->-Faktor = VEGF), den von Blutplättchen stammenden Wachstumsfaktor (= PDGF) sowie Enzyme, die in die Glykolyse (Abbau von Glucose im Zellplasma) involviert sind. Fallen beide VHL-Gene, das väterliche und das mütterliche, in einer einzelnen Zelle funktionell aus, werden die durch Sauerstoffmangel induzierten HIF- Faktoren

nicht mehr entsorgt. Sie stimulieren die Produktion der obgenannten Wachstumsfaktoren weiterhin, auch wenn diese nicht mehr benötigt werden. Die meisten VHL-Patienten haben ein mutiertes (defektes) VHL-Gen von einem Elternteil geerbt. Damit weisen sie mit dem zweiten normalen VHL-Gen nur mehr eine diesbezügliche „Sicherheit“ auf. Sobald auch dieses in einer Zelle eine Mutation erfährt, sind die Voraussetzungen erfüllt, damit der Krankheitsprozess in Gang kommen kann.

Einführende Literatur:

Kaelin WG Jr. Nat Rev Cancer 2002; 2: 673-682

Müller HJ et al. Schweiz Med Forum 2006; 6: 70-76

In der Folge werden die einzelnen Referate des ersten Tages in der Reihenfolge ihrer Präsentation kurz zusammengefasst. Die Literaturhinweise sollen einen vertieften Einblick in die einzelnen Forschungsprojekte und deren Ergebnisse ermöglichen.

Die extrazelluläre Matrix und die Gefässproliferation

Gemäss den Untersuchungen von Arnim Pause, Montreal/Kanada, tut das VHL-Genprodukt (= VHL Protein) mehr als nur gerade den Abbau der durch Sauerstoffmangels produzierten HIF-Faktoren (siehe oben). Es beeinflusst auch die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (ECM). Gewebe besteht nämlich nicht nur aus Zellen. Einen erheblichen Teil ihres Volumens macht der extrazelluläre Raum aus, der unter anderem von einem komplexen Makromolekülgeflecht aufgefüllt wird, das man extrazelluläre Matrix nennt. Der Verlust der Unversehrtheit (Integrität) der ECM, wie sie bei VHL beobachtet wird, führt zur Förderung der Gefässbildung (Angiogenese). Blutgefässe haben eine bessere Möglichkeit, durch den extrazellulären Raum in das Tumorgewebe einzudringen. Somit eignet sich die VHL-Erkrankung als von der Natur gegebenes Modell, um die Mechanismen der Gefässbildung in normalen und entarteten Geweben zu erforschen.

Weiterführende Literatur:

Kurban G. et al. Cancer Res 2006; 66: 1313-1319

Differenzierung von Nervenzellen dank des VHL-Proteins

Das VHL-Protein scheint eine wichtige Bedeutung bei der Ausbildung von verschiedenen Nervenzellen zu haben, was im Hinblick auf die Regeneration von Nervengewebe bei Erkrankungen wie dem Parkinsonismus von grossem Interesse ist. Hiroshi Kanno, Yokohama/Japan, berichtete von Versuchen, in denen das VHL-Gen/Genprodukt in Vorstufen von Nervenzellen der Ratte und anderen Stammzellen transferiert wurde und dort die neuronale Differenzierung anregte. Dieses Phänomen ist mit besonderen Motiven (Strukturdomäne) innerhalb des VHL-Proteins (Elongin BC-Bindungsstelle) verknüpft.

Weiterführende Literatur:

Yamada H et al. Ann Neurol 2003; 54: 352 – 359

Der Zebrafisch: ein neues Tiermodell zur Erforschung der VHL-Erkrankung

Der Zebrafisch (korrekte Bezeichnung: Zebraäbrling) eignet sich als Modellorganismus für menschliche Erbkrankheiten. Mittels mutagener (das Erbgut schädigender) Chemikalien lassen sich seine Gene so verändern, dass sie den beim Menschen krankheitsverursachenden Versionen entsprechen. Die Embryonen entwickeln sich ausserhalb der Mutter und sind optisch durchsichtig. Man kann mit ihnen leicht Gewebetransplantationsexperimente vornehmen. Die Fische haben zudem einen kurzen Generationszyklus und viele Nachkommen.

Zebrafische weisen zwei VHL-Gene auf: vhl1 und vhl2. Rachel Giles, Utrecht/Niederlande, untersuchte Zebrafisch-Embryonen bei denen beide oder nur eines dieser Gene ab Zeugung mutiert waren. Die Embryonen mit zwei mutierten vhl1-Genen weisen ein komplexes Krankheitsbild auf: u.a. gestörte Reaktion auf Sauerstoffmangel, vergrössertes Herz mit abnorm

aussehenden Zellen, vermehrtes Blutvolumen und Expression von Markern des Knochenmarkes bereits auf deren Vorstufen/Stammzellen, abnorme Nierentubuli und eine gesteigerte Bildung von Blutgefäßen. Ein Ausfall des *vhl2*-Gens beeinträchtigt die primäre Zilienbildung. Zilien sind haarförmige Gebilde auf der Oberfläche vieler Zellen, die Schlagbewegungen ausführen können (siehe unten). Die weitere Erforschung der Zebrafisch-Modelle wird neue, grundlegende Einblicke in die VHL-verursachenden Krankheitsmechanismen eröffnen.

Genexpression Mikro-Array-Profile

Obwohl die Rolle des VHL-Gens/-Eiweisses bei der Regulation von HIF gut dokumentiert ist, bleibt weiterhin unklar, woher die vielgestaltigen Läsionen der VHL-Erkrankung resultieren (siehe oben). Sogenannte Mikro-Arrays erlauben es, Mutationen oder Varianten verschiedener Gene, bzw. deren Expression gleichzeitig analysieren zu können. Eamon Maher, Birmingham/UK, berichtete von Mikro-Array-Profilen, die mit Nierenkarzinom- und Phäochromozytom-Zelllinien erzielt wurden, die von Patienten mit verschiedenen VHL-Typen stammten. Dabei entdeckten sie 19 unterschiedliche VHL-Zielgene, die mit der Entwicklung des Nierenkarzinoms verbunden sind. Die mögliche Funktion dieser Zielgene wurde im Reagenzglas abgeklärt. Die unterschiedlichen Auswirkungen auf die Zielgene könnten für die klinischen Unterschiede der VHL-Krankheitstypen je nach vorliegender VHL-Mutation verantwortlich sein.

Weiterführende Literatur:

Abdulrahman et al, *Oncogene* 2006, 25 in press.

Pollard PJ et al. *J Clin Endocrin Metab* 2006, in press

Aktivierung und Rolle von HIF (Hypoxia-inducible Factor)

Auch Patrick Maxwell, London/UK, ging in seinem Seminar auf zahlreiche neue Erkenntnisse über die Entstehung und Entwicklung der VHL-Erkrankung ein. Das interzelluläre Adhäsionsmolekül

E-Cadherin spielt allgemein beim Zusammenhalten von Epithelzellen (zusammenhängende Zellschicht, die eine Aussenfläche abdeckt oder ein Hohlorgan auskleidet) eine bedeutungsvolle Rolle. Der Verlust von E-Cadherin kann Krebs begünstigen, indem dadurch das eindringende (invasive) Wachstum erleichtert wird. Die VHL-Inaktivierung in Vorstufen des Nierenkarzinoms geht mit einer deutlichen Herabregulierung von E-Cadherin einher. In VHL-defekten Zelllinien führte die Wiederexpression von VHL zu einer Erholung der E-Cadherin-Erzeugung (Esteban et al. 2006).

Das Rückenmark von VHL-Patienten enthält viele kleine, wenig differenzierte Zellaggregate in den Nervenwurzeln, die als „mesenchymale tumourlets“ (mesenchymale Tumorherdchen) bezeichnet werden. Vortmeyer et al. demonstrierten, dass diese die Ausgangspunkte der Hämangioblastom-Entstehung darstellen. In den Zellen fehlt das VHL Protein. HIF2 α und andere HIF-abhängige Zielproteine wie CAIX und VEGF sind dort hingegen im Übermaß vorhanden. Die Aktivierung von HIF1 α wurde erst in späteren Stadien der Tumorprogression festgestellt. Demzufolge erfolgt die Entstehung von Hämangioblastomen über mehrere Schritte ausgehend aus dem Pool der häufigen Tumorherdchen.

Die Chuvash Polyzythämie wurde kürzlich als neue Form einer VHL-assoziierten Erkrankung beschrieben. Sie wird autosomal-rezessiv vererbt und ist auf eine umschriebene Mutation des VHL-Gens zurückzuführen (Ang S et al.), welche die HIF-Regulation beeinträchtigt, aber nicht ausschaltet. Smith et al. konnten zeigen, dass diese „VHL“-Patienten Schwierigkeiten mit ihrer Lungen- und Herzfunktion haben, ähnlich wie sie bei der Akklimatisation an den niedrigen Sauerstoffgehalt auf grosser Höhe auftreten. Demzufolge scheint der VHL-HIF-Mechanismus die Reaktion auf verschiedene Sauerstoffkonzentrationen auf zellulärer und systemischer Ebene zu regulieren.

Die Zahl der roten Blutzellen wird durch die Registrierung der Sauerstoffkonzentration in der Niere gesteuert. HIF spielt dabei eine zentrale Rolle. Percy et al. beschrieben eine Mutation im

PHD2-Gen (Prolyl-Hydroxylase Domäne (<PDH>) Protein 2), die zu einer Erythrozytose führt. Die Evidenz spricht dafür, dass dieses Eiweiß für die normale Regulation von HIF wichtig ist.

Abschließend erinnerte Patrick Maxwell an eine Arbeit von SR Walmsley et al. in der sie und ihre Mitarbeiter zeigten, dass bei Sauerstoffmangel die neutrophilen Blutzellen (Fraktion der weißen Blutzellen) vor dem natürlichen Zelltod (Apoptosis) durch einen Mechanismus geschützt werden, der von PDH/HIF1 α abhängig ist. In ihren Versuchen konnten sie zeigen, dass die Neutrophilen von VHL-Patienten unter normalen Sauerstoffverhältnissen eine geringere Apoptose-Rate und eine gesteigerte Infektionsabwehr durch ein eigentliches „Fressen“ (Phagozytieren) von Bakterien zeigten, dies auch bei niedrigen Sauerstoffverhältnissen. Diese Beobachtung demonstriert, dass VHL auch das angeborene Immunsystem beeinflusst und dass Träger nur eines mutierten VHL-Gens in der Lage sind, diesbezüglich erfolgreich zu reagieren.

Weiterführende Literatur:

Ang S et al. Nat Genet 2002; 32, 611 – 621
Smith TG et al. Plos 2006; 3: 1178 – 1186
Percy MJ et al. PNAS 2006; 103: 654 – 659
Vortmeyer A et al.: J Pathol 2006; 210: 374 - 382
Walmsley SR et al. Blood 2006; 108, 3176 – 3178

Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten für das Nierenkarzinom

Stephan Lee, Ottawa/Kanada, berichtete, dass HIF2 α spezifisch den „transforming growth factor alpha/epidermal growth factor (=EGF)“-Pfad aktiviert und dadurch eine Wachstumsstimulation auf Nierenepithelzellen und Karzinomzellen ausübt. Die Blockierung dieses Pfades genügt, um Nierenkarzinomzellen mit einem VHL-Defekt in Kultur an ihrer Vermehrung, bzw. in der nackten Maus an der Tumorbildung zu hemmen. Der EGF-Rezeptor scheint eine kritische Größe im tumorigenen Potential eines durch HIF2 α ausgelösten, VHL-defizienten Nierenkarzinoms zu sein. Daher könnte er sich als attraktives therapeutisches Ziel erweisen. Diese Möglichkeit ist mit grossen Hoffnungen verbunden.

Weiterführende Literatur:

Gemmill RM et al. Brit J Cancer 2005, 92, 2266-2277
Smith K et al Cancer Res 2005; 65: 5221-5230

Zur Behandlung des Phäochromozytoms

Eijiro Nakamura, Kyoto/Japan, und Mitarbeiter untersuchten durch das VHL-Genprodukt regulierte Proteine und stiessen dabei auf das Clusterin. Beim VHL Typ 2C ist die Regulation des Clusterins gestört. Die Clusterin-Erzeugung war in Phäochromozytomen ohne VHL-Expression reduziert. Clusterin könnte ein Marker für eine HIF-unabhängige Funktion des VHL-Eiweißes sein. Aufgrund von Beobachtungen an Rattenzellen leitete er ab, dass Phäochromozytome und Paragangliome aus Vorstufen der neuronalen Zellen hervorgehen, die während der Entwicklung nicht richtig ausgewählt werden.

Weiterführende Literatur:

Nakamura E. et al. Am J Pathol 2006; 168:574 - 584

Nox4, ein weiterer Kandidat für eine gezielte Nierenkarzinomtherapie

Jodi Maranchie, Pittsburg/USA, stellte Untersuchungen vor, die zeigen, dass das Enzym Nox4, eine NADP(H)-Oxydase, für die Erzeugung und Aktivierung von HIF2 α auch in Abwesenheit des VHL-Proteins kritisch ist und somit eine eigenständige Bedeutung für die Entwicklung des Nierenkarzinoms hat. Demzufolge dürfte auch Nox4 ein Kandidat auf molekularer Ebene für eine gezielte Therapie des klarzelligigen Nierenkarzinoms sein.

Weiterführende Literatur:

Maranchie JK, Zhan Y: Cancer Res 2005; 65: 9190 – 9193

Defekte der Zilien als Ursache der Zystenbildung in Niere, Bauchspeicheldrüse und Leber

Praktisch alle Zellen der Wirbeltiere und des Menschen haben haarförmige Ausstülpungen an der Zelloberfläche, die primäre Zilien genannt werden. Obwohl die Zilien seit mehr als 100 Jahren bekannt sind und es aufgefallen ist, dass Ziliendefekte bei verschiedenen menschlichen Erbkrankheiten wie Degeneration der Retina, polyzystische Nierenerkrankung oder Neuralrohrdefekten auftreten, wird ihre Funktion immer noch unzureichend verstanden. Dorus Mans, Utrecht/Niederlande, und Mallory Lutz, New York/USA, zeigten, dass die Bildung von Nierenzysten bei VHL-Patienten mit Anomalien der primären Zilien verknüpft ist. Gezüchtete Nierenkarzinomzellen von VHL-Patienten entwickeln keine Zilien. Dies ist ein von der HIF1 α -Expression unabhängiger Mechanismus und deutet auch auf eine weitere biologische Rolle der VHL-Eiweiße hin, die bei der Verursachung der häufigen Zysten und des Nierenkarzinoms bedeutungsvoll ist. KIF3A, eine Komponente des Kinesins (Klasse von Motorproteinen der Zilien), scheint dabei der/ein VHL-Protein-Partner zu sein.

Weiterführende Literatur:

Singla V, Reiter JF, Science 2006;313: 629 - 633

Lutz MS, Burk RD. Cancer Res 2006; 66: 6903 – 6907

Survivin

Survivin ist einer von vielen Vertretern von Hemmstoffen der Apoptose (natürlicher Zelltod). Xiaoging Wu, Erlangen/Deutschland, beobachtete eine starke Expression von Survivin in Zellen von Nierentubuli, jedoch dessen Herabregulierung unter Sauerstoffmangel. Diese Verringerung ist abhängig vom VHL-Protein und von HIF1 α . Dies trägt zur Erklärung des antiapoptotischen Verhaltens von Nierenzellkarzinomen und deren Therapieresistenz bei.

Ausblick

Komplexe Systeme galten in der Biomedizin bis vor kurzem als entzifferbar, wenn man sie in kleinere, überschaubarere Systeme aufgliedert und dort analysiert. Trotz aller dabei erzielten Erfolge realisieren wir immer deutlicher die Grenzen dieser reduktionistischen Sichtweise. Ein Wald kann letztlich schlecht verstanden werden, wenn man seine Bäume einzeln, eventuell sogar nur im Gewächshaus, analysiert. Statt ein System zu seiner Erforschung in Unterelemente aufzuteilen, dürfte vielmehr dessen gesamthafte Analyse zu neuen Erkenntnissen über die Entstehung und Entwicklung einer Krankheit führen. Fehlsteuerungen während der Entwicklung scheinen bei der Entstehung der VHL-Erkrankung eine große Bedeutung zu haben. Auch Sven Gläsker, Freiburg/Deutschland, berichtete aufgrund der Untersuchung von Gewebeproben von VHL-Patienten über pathologische, molekulargenetische und immunhistochemische Hinweise, dass die Tumorentstehung im Nebenhoden, bzw. bei der Frau in den breiten Mutterbändern (Ligamentum latum) ähnlich wie im Rückenmark oder im Nebennierenmark (siehe oben) von vielen kleinen Läsionen (Tumorherdchen) ausgeht und dass weitere Ereignisse dann dazukommen müssen, damit daraus klinisch erfassbare Tumoren hervorgehen. So muss man nun versuchen, die frühen Entwicklungsstörungen, die sich im Rückenmark, in der Niere, im Innenohr (endolymphatischen Sack), den Anlagen der Geschlechtsorgane und anderswo abspielen, verstehen zu lernen. Aus den dabei gewonnenen Erkenntnissen dürften sich grundlegend neue Strategien zur Prävention/Frühbehandlung der VHL-Erkrankung und nicht nur zur Therapie bereits fortgeschrittener Komplikationen ableiten lassen.

Bericht vom 2. Tag, 1. Teil
von Prof. Dr. Neumann, Abteilung Innere Medizin IV, Universitätsklinik
Freiburg
Email: Hartmut.Neumann@uniklinik-freiburg.de

Vom 26. bis 28.10.2006 fand in London/Ontario in Kanada das 7. Internationale VHL-Symposium statt. Damit wurde die Tradition fortgesetzt, die 1994 in Freiburg begann und in 2-Jahresabständen zu Treffen in Honolulu/Hawai, Paris, Rochester/Minnesota, Padua und Kochin/Japan geführt hatte. Wie von Beginn 1994 an war es ein Treffen, an dem Ärzte, Wissenschaftler und Patienten teilnahmen.

Die Organisation lag im Wesentlichen in den Händen von Dr. Stephen Pautler, London, Frau Jane Green, St. John's, Neufundland und auch Frau Joyce Graff, Boston, USA als Koordinatorin der amerikanischen VHL-Selbsthilfegruppe.



Dr. Shuin, Prof. Dr. Neumann, Dr. Nakamura, Dr. Maher

Etwa 100 Personen nahmen an dem Symposium teil, darunter aus Deutschland Prof. Neumann und Dr. Gläser aus Freiburg, Frau Dr. Wu aus Erlangen sowie aus der Schweiz der Humangenetiker der Universität Basel, Prof. Hansjakob Müller.

Der erste Tag war im Wesentlichen der Basisforschung, der zweite Tag den medizinisch-ärztlichen Problemen und der dritte (halbe) Tag unmittelbar den Patienten und ihren Fragen gewidmet.

Der Kongress war neben der VHL Krankheit auch den anderen erblichen Nierentumoren gewidmet.

A Themenbereich Nierentumoren

A1 Dr. Jewett aus Toronto sprach über das Management von kleinen Nierentumoren. Der Vortrag fasste summarisch alle kleinen Tumoren auch außerhalb der VHL-Erkrankung und über die klarzelligen Karzinome hinaus zusammen. Generell lässt sich sagen, dass aufgrund der weiten Verbreitung und häufigen Anwendung von Ultraschalldiagnostik und Tomographieverfahren wie CT oder MRT die Zahl der entdeckten kleinen Nierentumoren stark angestiegen ist. Die zentrale Frage ist, welche Tumoren ein gefährdendes Potential aufweisen und welche Tumoren weder wachsen noch Metastasen setzen. Die Beantwortung dieser Frage ist derzeit nicht möglich. Die Berichte über Langzeitbeobachtungen solcher Tumoren sind rar. Tendenziell werden bei jüngeren Patienten diese Tumoren behandelt und bei älteren lediglich beobachtet. Therapieoptionen umfassen die klassische offene Operation, die endoskopische

Entfernung und nicht-chirurgische Verfahren wie die Kryo- oder Radiofrequenzablation, bei denen durch Kälte oder elektrische Verkohlung die Tumoren ohne Operation zerstört werden. Letztere Verfahren reduzieren die Risiken der Operation und verkürzen die Krankheitsphase. Sie kommen zunehmend zur Anwendung, besonders bei Patienten mit Einzelniere oder eingeschränkter Nierenfunktion.

A2 Dr. Matin vom MD Anderson Krebszentrum in Houston/Texas sprach über das Problem, wie oft Patienten mit VHL mit minimal-invasiven Operationen behandelt werden können. In Houston wurden seit 2003 14 VHL-Patienten mit Nierentumoren behandelt. Einschließlich auswärtig zuvor durchgeführter Operationen waren es 21 Eingriffe mit 12 Organ-erhaltenden Tumorentfernungen, 6 Radiofrequenzablationen und 3 kompletten Nierentfernungen bei Patienten im Alter zwischen 24 und 54 Jahren. Dr. Matin stellte heraus, dass zystische Tumoren sich für eine Radiofrequenztherapie nicht eignen und die offene Organ-erhaltende Operation weiterhin das häufigst angewendete Therapieverfahren ist.

A3 Frau Dr. Glenn von den NIH in Bethesda, Maryland, fasste in einer Übersicht den aktuellen Stand der molekulargenetischen Klassifikation von Nierentumoren zusammen. Weiterhin ist prominentester Vertreter der Gene, die im Fall von Mutationen für Nierentumoren prädisponieren (sog. Suszeptibilitätsgene oder Krankheits-verursachende Gene), das VHL-Gen. Alle Nierentumoren bei Patienten mit VHL-Mutationen sind Klarzellkarzinome. Hereditäre (erbliche) papilläre Nierenkarzinome (Hereditary Papillary Renal Carcinoma, HPRC) entstehen bei Patienten mit Mutationen des MET-Gens. Nach ihrem feingeweblichen färberischen Verhalten spricht man von papillären Tumoren Typ 1 (eosinophil). Die basophilen hereditären papillären Nierenkarzinome (Typ 2) kommen häufig zusammen mit Leiomyomen der Haut oder bei Frauen des Uterus vor. Die Erkrankung heißt im Englischen Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma (HLRCC). Das Suszeptibilitäts-Gen ist das Gen der Fumarathydratase (FH). Das bis dato bekannte vierte Suszeptibilitäts-Gen ist das sog. BHD-Gen. Es prädisponiert für die Birt-Hogg-Dubé-Erkrankung, bei der onkozytäre oder klarzellige oder chromophobe, schließlich auch papilläre Nierentumoren beobachtet werden. Außer den Nieren können die Haut durch Fibrofollikulome und die Lungen durch Zysten mit Risiko für Entwicklung eines Spontanpneumothorax verändert sein. Die molekulargenetische Klassifikation von Nierentumoren ist wahrscheinlich inkomplett, da es eine Reihe von Familien mit Klarzellkarzinomen gibt, für die bislang ein Suszeptibilitäts-Gen nicht gefunden werden konnte.

A4 Dr. Gardie aus Paris präsentierte Ergebnisse von Analysen des FH-Gens bei 13 Patienten mit familiären und 6 Patienten mit sporadischen papillären Nierenkarzinomen Typ 2. Bei 10 familiären und einem sporadischen Fall wurden FH-Mutationen festgestellt. Davon waren 5 Mutationen bislang nicht beschrieben worden.

A5 Dr. Cascon aus der Gruppe von Frau Dr. Robledo aus Madrid zeigte molekulargenetische Ergebnisse von VHL-Patienten, bei denen außer einer Deletion des kompletten VHL-Gens auch das benachbarte Gen HSPC 300 deletiert war. Bei 6 dieser 8 Familien kam kein Nierenkarzinom vor, während bei 10 Familien, bei denen nur das VHL-Gen deletiert war, auch Nierenkarzinome vorkamen.

B Themenbereich Phäochromozytom/Paragangliom

B1 Frau Dr. Robledo ist am Spanischen Krebszentrum in Madrid tätig. Sie untersuchte eine Serie von 101 nicht verwandten Patienten mit Phäochromozytomen oder Paragangliomen, die keine weiteren Besonderheiten und keine betroffenen Verwandten aufwiesen, hinsichtlich der Suszeptibilitätsgene VHL, RET, SDHB, SDHC und SDHD. Bei 28 Patienten (28%) wurden Mutationen festgestellt. Am häufigsten waren Mutationen des SDHD-Gens (12%), gefolgt von Mutationen der Gene VHL und SDHB (jeweils 7%), und Mutationen der Gene RET und SDHC (jeweils 1%) beobachtet. Das mittlere Alter bei Diagnose der Erkrankung, d.h. des Phäochromozytoms bzw. Paraganglioms war mit 23 Jahren deutlich niedriger als bei Personen ohne Mutationen (46 Jahre im Mittel). Diese Ergebnisse sind von großer Bedeutung, weil sie die

Grundlage für weitere klinische Untersuchungen bei den Mutationsträgern sind, denen ein regelmäßiges Kontrollprogramm angeboten werden soll. Familienangehörigen stehen genetische Untersuchungen zur Verfügung.

Kommentar: Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate der Freiburger Untersuchungen, die 2002 publiziert wurden (Neumann et al. N Engl J Med. 2002).



Prof. Dr. Neumann bei seinem traditionellen Violinenspiel

B2 Dr. Eisenhofer forscht über die hormonelle Aktivität von Phäochromozytomen und Paragangliomen an den National Institutes of Health in Bethesda, Maryland. Sein Referat gliederte sich in 2 Teile:

Im ersten Teil wurden die Konsensuskriterien des 1. Internationalen Phäochromocytom Symposiums in Bethesda von 2005 referiert. Danach sollte die Bestimmung der Katecholamine in Form von sog. fraktionierten (durch eine Auftrennungsmethode unterteilte Gruppe von) Metanephrinen im Plasma oder Urin erfolgen. Die Normbereiche sollten klar definiert werden. Blutproben sollten nach 20 minütigem Liegen entnommen werden. Bildgebende Verfahren sollten nur bei hereditären Tumorformen erfolgen. Hiervon verspricht man sich sicheres und kostengünstiges Vorgehen.

Im zweiten Teil ging Dr. Eisenhofer auf Unterschiede zwischen der VHL-Erkrankung und der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN 2) ein. Danach produzieren VHL-assoziierte Phäochromozytome vorwiegend Noradrenalin und MEN 2-assoziierte Tumoren überwiegend Adrenalin. Dies ließ sich anhand von Gen-Expressions- und Protein-Studien belegen.

Kommentar: Für die Praxis hat dies bislang wenig Relevanz. In Deutschland bestimmen die meisten Laboratorien Noradrenalin und Adrenalin. Die Kosten für bildgebende Verfahren (MRT, CT) sind so niedrig geworden, daß diese Verfahren auch weiterhin für die Basis-Diagnostik empfohlen werden können.

B3 Prof. Neumann, Freiburg, stellte Problemfälle für Diagnostik und Therapie des Phäochromocytoms dar. Zunächst wurde die aktualisierte Klassifikation des Phäochromocytoms präsentiert. Die Daten des Internationalen Freiburger Phäochromocytom-Registers wurden 2006 im New England Journal of Medicine vorgestellt. Von 565 Indexfällen wiesen 75 VHL, 21 SDHD, 33 SDHB, 31 RET und 23 NF1 Mutationen auf. Alle Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 hatten klassische Haut- oder Augenveränderungen. Somit kann die Neurofibromatose in jedem Fall anhand der körperlichen Befunde von Haut und Augen festgestellt werden. Eine molekulargenetische Untersuchung des NF1 Gens ist daher nicht notwendig. Die molekulare Diagnostik konzentriert sich somit auf die anderen 4 Gene. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen von Mutationsträgern sind notwendig. Die Katecholamine können dabei im Normbereich liegen. In letzter Zeit wurden mehrere solcher Tumoren in jungem Alter, in einem Fall sogar im Brustkorb entdeckt. Andererseits kann die Tumorsuche mit

allen verfügbaren bildgebenden Verfahren (CT, MRT, MIBG-Szintigraphie, DOPA-PET) erfolglos sein, obwohl Noradrenalin und Adrenalin erhöht waren. Die Daten zeigen, dass für Noradrenalin und Adrenalin eine Grauzone oberhalb der Normgrenze gegeben ist, die etwa bis zum Doppelten der Norm reicht. Therapeutische Problemsituationen stellen immer wieder 3 Situationen dar: 1. Eine Nebenniere ist schon entfernt. Dann sollte unbedingt organerhaltend operiert werden. 2. Es besteht ein Zustand nach offener (klassischer) Voroperation, was in der Regel mit Verwachsungen einhergeht und 3. Die Tumoren können groß sein (5-10 cm, bisweilen mehr). Sowohl Situation 2 als auch 3 stellen keine Hindernisse für eine endoskopische Operation dar. Es sollte allerdings ein sehr erfahrener endoskopisch versierter Operateur den Eingriff vornehmen.

Bericht vom 2. Tag, 2. Teil

von Dr. med. Sven Gläser, Neurochirurgische Universitätsklinik Freiburg

Email: sven.glaesker@uniklinik-freiburg.de

Liebe Leserinnen und Leser,

obgleich das kleine und abgelegene Örtchen London, Ontario, einen eigenen Flughafen besitzt, hatte ich mich entschlossen, zunächst nach Detroit zu fliegen und von da aus mit einem Mietwagen zu fahren. Das gab mir die Möglichkeit, einen Eindruck von der Landschaft zu bekommen. In der Tat war es dann eine karge Einöde, im Wesentlichen Wiesen und Rinder. Ich möchte in Folge vom Symposium berichten. In Abgrenzung zu den anderen Berichterstattern konzentriere ich mich auf die Vorträge des zweiten Tages, die das Zentrale Nervensystem betrafen sowie die Vorträge zu neuen medikamentösen Therapien.

Medikamentöse Therapie

Der zweite Tag begann mit der „Session 3: Advances in diagnosis and treatment“, also Fortschritte in Diagnostik und Therapie. Den Vorsitz hatte Michael Jewett aus Toronto. In dieser Reihe gab es einige interessante Vorträge über die neu erprobten medikamentösen Therapien zur Behandlung VHL-assoziiierter Tumoren. Ich fasse hierbei mehrere Berichte zusammen: (Emily Chew, *NIH*, Alan Franklin, *RFE Pharma*, Surena Matin, *Anderson Cancer Center, Houston*). Insgesamt sind mehrere Substanzen in Erprobung oder zur Erprobung vorgesehen. Diese Substanzen haben gemeinsam, dass sie gezielt in die Wachstumsmechanismen der VHL Tumorzellen eingreifen. Dies ist im fundamentalen Unterschied zu herkömmlichen Chemotherapeutika (Zytostatika) zu sehen, welche ungezielt alle schnell wachsenden Zellen des menschlichen Körpers angreifen, also beispielsweise auch Haare und Schleimhäute, mit den bekannten unerwünschten Nebenwirkungen.



Dr. Gläser, Prof. Dr. Müller, Dr. Jonasch, Prof. Dr. Neumann

Inzwischen sind mehrere Mechanismen bekannt, mit denen sich VHL Tumorzellen selbst zum Wachstum stimulieren (Siehe Abbildung Seite 23). Eines der erprobten Medikamente namens Sutent (Sunitinib) wirkt gleichzeitig gegen mehrere der identifizierten Wachstumsmechanismen von VHL Tumorzellen, indem es Rezeptoren blockiert. Für retinale Angiome wurde Sutent bereits getestet. Man konnte damit zwar keine Tumoren verkleinern, aber das Netzhautödem war in einigen Fällen rückläufig, was zu einer Verbesserung des Gesichtsfeldes führte. Noch sind es aber Einzelfälle, von denen berichtet wird, und man kann den wirklichen Effekt im Moment noch nicht einschätzen. Größere Studien sind noch in Arbeit. Weiterhin wurde Sutent bereits „erfolgreich“ bei metastasierten Nierenkarzinomen eingesetzt. Erfolgreich allerdings nicht im Sinne einer Heilung sondern in dem Sinn, dass die Überlebenszeit verlängert wurde.

Am Anderson Cancer Center in Houston, Texas, wurde inzwischen eine groß angelegte klinische Studie zur Behandlung mit Sutent begonnen. Vorläufige Ergebnisse liegen noch nicht vor. Zur Behandlung kommen Patienten in Frage, die mehrere VHL-assoziierte Tumoren haben, von denen aber keiner operationsbedürftig ist. An dieser Stelle möchte ich anmerken, dass es für Optimismus bezüglich des Medikaments noch zu früh ist. Zunächst müssen wir die Ergebnisse dieser Studie abwarten. Bei dem Medikament handelt es sich um eine Tablette, die einmal täglich eingenommen wird. Ein Zyklus dauert vier Wochen, danach macht man für zwei Wochen Pause, dann beginnt der nächste Zyklus (insgesamt 6 Zyklen). Wesentliche bisher bekannte Nebenwirkungen der Behandlung sind eine erhöhte Ermüdbarkeit, Übelkeit und Erbrechen, Blutbildungsstörungen, spontane Blutungen und Veränderung der Leberwerte.

Eine weitere Substanz, die zur Behandlung von VHL Tumoren vorgeschlagen wurde, ist CAI. Im Unterschied zu Sutent, welches verschiedene Rezeptoren, unter anderem den für VEGF, blockiert, wirkt CAI durch eine Verminderung der Bildung von VEGF. Diese Substanz wurde bisher nicht an VHL Patienten getestet, könnte aber prinzipiell zu Behandlung von VHL Tumoren in Frage kommen. Es wurde auch diskutiert, dass gegebenenfalls ein Cocktail aus mehreren der vorgeschlagenen Substanzen eingesetzt werden sollte, da sie sich in ihrer Wirkung ergänzen könnten.

FAZIT: Es geht vorwärts mit der Entwicklung von Medikamenten und es wird auf verschiedenen Ebenen daran gearbeitet, die Therapie von VHL assoziierten Tumoren zu verbessern. Ich bin optimistisch, dass irgendwann in Zukunft ein Medikament zur Verfügung stehen wird, welches das Wachstum der Tumoren zumindest bremsen kann. Aktuell gibt es aber noch kein solches Medikament und für die nächsten Jahre bleibt erst mal alles beim Alten: Jährliche Kontrollen und rechtzeitiges operatives Eingreifen.

Hämangioblastome des Zentralnervensystems

Als nächstes möchte ich auf die klinisch orientierten Vorträge zu Hämangioblastomen eingehen. Die dänische Gruppe beschäftigte sich mit der Frage, wie ausgiebig Patienten mit nur einem Hämangioblastom und keinem weiteren Tumor auf VHL hin untersucht und überwacht werden sollten. Der Konsensus ist, dass bei diesen Patienten, sofern keine VHL Mutation nachweisbar ist, eine jährliche Überwachung nicht notwendig ist. Bei denjenigen Patienten mit Mutation muss aber mit dem auftreten weitere Tumoren gerechnet werden, daher sind die jährlichen Kontrollen unabdingbar, auch dann wenn die Betroffenen zunächst nur einen einzelnen Tumor haben. (Anmerkung: Dieses Vorgehen ist ein Freiburg seit vielen Jahren ohnehin schon gängige Praxis).

Die Japanische Arbeitsgruppe berichtete über ihre Erfahrungen mit der Strahlenbehandlung von Hämangioblastomen. Die Ergebnisse sind schlecht: Nur kleinste Tumoren (<5 mm) sprechen überhaupt auf die Bestrahlung an, die größeren zeigen sich unbeeindruckt. Tumoren unter 5 mm müssen aber meistens ohnehin nicht behandelt werden, so dass die Rolle der Bestrahlung bei der Behandlung von Hämangioblastomen sehr fraglich ist. Dazu kommt noch, dass 40% der bestrahlten Patienten eine Verschlechterung des neurologischen Zustandes beklagten. Diese Zahl ist bei operativ behandelten deutlich geringer. Bleibende neurologische Schäden sind bei operierten Patienten die Ausnahme. Zusammenfassend bleibe ich dabei, eine Strahlenbehandlung von Hämangioblastomen generell nicht zu empfehlen.

Aus England (Birmingham) kam dann noch ein Vortrag zur Genotyp-Phänotyp Korrelation. Genotyp-Phänotyp Korrelation bedeutet, dass man anhand bestimmter VHL Mutationen vorherzusagen versucht, ob die Betroffenen tendenziell eher Nieren- oder ZNS Tumoren oder aber Phäochromozytome bekommen. Es wurde vorgeschlagen, das jährliche Überwachungsprogramm individuell nach den Mutationen anzupassen. Insgesamt ist die Datenlage aber nicht eindeutig genug und daher erscheint es sinnvoll, das bisherige Screening-Programm beizubehalten.

Schließlich habe ich dann selbst noch zwei Vorträge gehalten. In meinem ersten Vortrag geht es um die Identifikation der Ursprungszelle von Hämangioblastomen. Im Rahmen meiner Arbeiten in den USA konnte ich nachweisen, dass Hämangioblastom-Tumorzellen embryonale

Zellen sind, die in der Entwicklung stecken geblieben sind. Sie hätten eigentlich Blut- oder Gefäßzellen werden sollen, konnten aber aufgrund der VHL Inaktivierung nicht ausreifen und bleiben so in einem unreifen embryonalen Stadium an vielen Stellen im Körper von VHL Patienten liegen. Die meisten dieser vielen Zellnester werden keine Probleme machen. Aus einigen von ihnen werden später aber die uns bekannten Hämangioblastome entstehen. Mit diesen Beobachtungen konnte ich gleichzeitig auch das Geheimnis lüften, warum Hämangioblastome immer nur auf der Netzhaut, im Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark auftreten und nicht im Großhirn oder anderen Regionen des Nervensystems, wo sich die meisten anderen Hirntumoren finden. Es liegt daran, dass die von mir beschuldigten embryonalen Zellen während der Entwicklung eben nur in diesen Regionen vorkommen.

Männlicher und weiblicher Reproduktionstrakt

In meinem zweiten Vortrag habe ich gezeigt, welche Auswirkungen VHL im männlichen und weiblichen Reproduktionstrakt hat. Beides ist bisher praktisch nicht erforscht gewesen. Es war nur bekannt, dass Männer gutartige Tumoren im Epididymis (Nebenhoden) bilden können. Wir hatten an den NIH ausführliche Autopsiestudien an VHL Patienten gemacht. Bereits im Vorfeld wurde gezeigt, dass in Organen, die von VHL betroffen sind, nicht nur Tumoren, sondern eine Vielzahl weiterer (mikroskopischer) Veränderungen zu finden sind. Bei diesen Veränderungen handelt es sich wahrscheinlich generell um Überbleibsel aus der Embryonalzeit. Aus diesen Zellnestern entstehen dann später die Tumoren. Dieses Prinzip ist bereits für das ZNS (Vortmeyer), die Niere (Maxwell) und das Innenohr (Gläser) gezeigt worden. Ich habe nun gezeigt, dass dasselbe Prinzip für den Reproduktionstrakt von Mann und Frau bei VHL gilt. Wir haben verschiedene Tumoren und eine Vielzahl von mikroskopischen Läsionen gefunden. Klinisch relevant sind die wenigsten davon. Nebenhodentumoren können gelegentlich Schmerzen verursachen. Klinische Probleme bei Frauen werden bisher nicht berichtet, nur Einzelfälle mit gutartigen Tumoren. Beidseitig auftretende Nebenhodentumoren können zur Unfruchtbarkeit führen, was aber selten vorkommt.

Die Läsionen, die VHL im Reproduktionstrakt von Mann und Frau verursacht, sind also im Allgemeinen harmlos.

Am Abend des zweiten Tages sind wir dann alle zusammen zu einem Eishockey-Spiel gegangen. Den Kanadischen Nationalsport hatte ich vorher noch nicht live gesehen, aber es war so wie man es erwartet: Schon fünf Minuten nach Anpfiff kam es zu einer ausgiebigen Schlägerei zwischen zwei Spielern. Insgesamt war das eine ganz erfrischende und willkommene Abwechslung nach den wissenschaftlichen Strapazen des zurückliegenden zweiten Kongresstages.

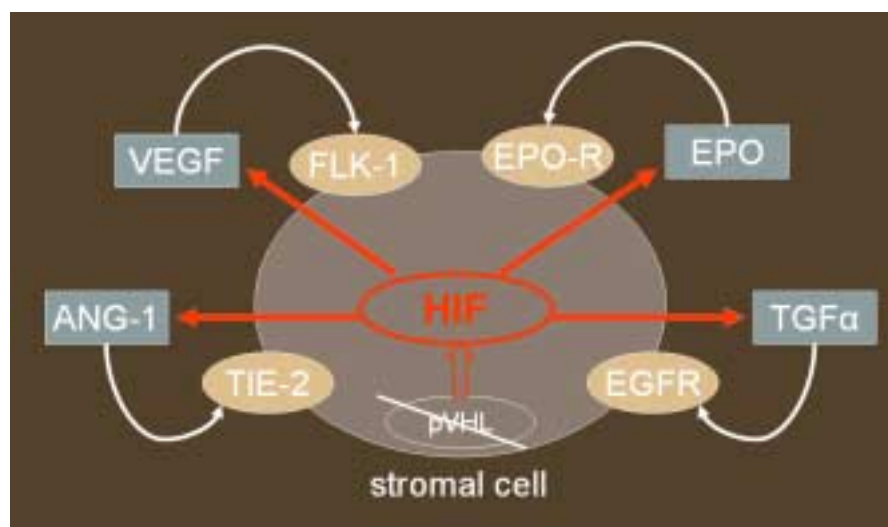


Abbildung: Bisheriger Kenntnisstand über die Wachstumsregulation bei VHL Tumoren: Die Inaktivierung von VHL führt zur Hochregulation von HIF und Zielproteinen wie Ang1, VEGF, EPO und TGFα. Tumorzellen VHL-assoziiierter Tumoren haben gleichzeitig die Rezeptoren für diese Proteine, so dass diese direkt an die Tumorzelle binden können und die Zelle so sich selbst zum Wachstum stimuliert. In diesen Regelkreis greifen einige der modernen Therapeutika ein.

Bericht vom 3. Tag Von Frau Henny Berisha, Schriftführerin der niederländischen VHL Selbsthilfegruppe

Am Samstag ging es bei den Vorträgen um die Bedeutung der VHL Erkrankung im Leben der Betroffenen.

Michiel Inner (klinischer Genetiker, Calgary Health Region) berichtete, dass der früheste berichtete Fall eines Hämangioblastoms im Kleinhirn eines Patienten im Alter von einem Jahr auftrat. Der früheste aufgetretene Nierentumor wird von einem Betroffenen im Alter von 12 Jahren berichtet. Michiel Inner vertrat die Meinung, dass im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern, die klinischen Genetiker auch immer die Patienten zu einer genetischen Untersuchung ermutigen sollten.

Dr. Green (klinische Genetikerin, Neufundland, Kanada) gab den Laien einen Einblick, wie eine genetische Untersuchung im Labor durchgeführt wird. Außerdem berichtete sie, dass 90 Prozent der Patienten aus Neufundland sich für eine genetische Untersuchung entscheiden.

Dr. Marie Luise Bisgaard aus Dänemark berichtete über die Methode, die sie verwendet um die Versorgung der VHL Patienten zu verbessern. Dort bekommen die VHL Patienten ein Art „Berichtsbuch“ mit, in dem genau dokumentiert wird, welche Untersuchungen vorgenommen wurden und welche Behandlungen durchgeführt wurden. Auf diese Weise kann der Patient jedem Arzt zeigen, was bei ihm/ihr gemacht wurde.

Dr. Taro Shuin aus Japan berichtet über die Lebensqualität von 71 VHL Patienten, die sich einem oder mehreren chirurgischen Eingriffen unterziehen mussten. Die mittlere Lebensqualität bei den 71 VHL Patienten war niedriger als die durchschnittliche Lebensqualität der Japaner. Auch war die Lebensqualität von VHL Patienten, die mehr als 3 mal operiert werden mussten, niedriger als die der VHL Patienten, die 3 mal oder weniger oft operiert werden mussten. Dr. Shuin folgerte daraus, dass die Lebensqualität von VHL Patienten niedriger ist und sie weiter abnimmt, je mehr Operationen sich der Patient unterziehen muss.

Dr. Giuseppe Opocher aus Italien betreut seit 1997 VHL Patienten. Die Gruppe ist auf 108 Patienten angewachsen. Es fiel ihm auf, dass er viele Patienten mit ELST (Innenohrtumor) hat und er fragt sich, ob es daran liegt, dass dem Thema gegenwärtig mehr Aufmerksamkeit geschenkt wird und genauer untersucht wird. In seiner Patientengruppe haben 20 Prozent der Frauen Zysten an den Eierstöcken und 25 Prozent der Männer Zystadenome in den Nebenhoden.

Gillian Crawford (genetische Beraterin, Southampton/England) hat 8 VHL Patienten durch Interview befragt, wie sie mit VHL leben. Es wurden drei wichtige Themenbereiche von den Patienten benannt, nämlich die Unsicherheit über die Zukunft, Arbeitsmöglichkeiten sowie Probleme bei der Entscheidung bei einem Kinderwunsch. Im allgemeinen kann gesagt werden, dass die Patienten mit der Diagnose VHL ziemlich gut umgehen.

Nach dem Mittagessen trafen sich die VHL Betroffenen und die Vertreter der Selbsthilfegruppen um sich über ihre Erfahrungen auszutauschen und um zu berichten, wie die Selbsthilfearbeit bei ihnen aussieht, um voneinander zu lernen. Die meisten Gruppen arbeiten ähnlich und viele arbeiten mit anderen Ländern zusammen. So arbeitet z.B. Dänemark mit Norwegen und Schweden zusammen. Übrigens veranstalten die Vereinigungen auch Treffen. Die größeren Vereinigungen haben auf Grund eines größeren Vorstandes mehr Möglichkeiten. Wenn jemand ausfällt, ist jemand anderes da, der die Aufgaben übernimmt. Dadurch ist der Fortbestand der Selbsthilfegruppe besser gewährleistet und es kann mehr für die Patienten getan werden. Bei einem kleinen Verein, der nur einen kleinen Vorstand hat, ist hingegen der Fortbestand weniger gewährleistet, wenn niemand da ist, der (zeitlich befristet) die Aufgaben übernehmen kann, falls jemand ausfällt.

Anschließend schloss Joyce Graff das Symposium. Einige gingen gleich nach Hause, die Teilnehmer, die aus Übersee kamen, nutzen die Gelegenheit um Kanada ein wenig kennen zu lernen. Dies haben wir dann auch gemacht und uns die Niagara Fälle und Toronto angesehen, wo wir zufälligerweise französische Teilnehmer des Symposiums vorbeigehen sahen, als wir im Restaurant saßen. Dann wirkt eine so große Stadt, doch wieder klein.

Aus dem Niederländischen frei übersetzt von Gerhard Alsmeier

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 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
neumann@Med1.Ukl.Uni-Freiburg.De

Prof. Dr. Dieter Schmidt

Kaschnitzweg 13 · 79104 Freiburg

Alle Beiträge – falls nicht anders vermerkt – von Gerhard Alsmeier
Layout und Realisierung durch Andreas Beisel (www.andreasbeisel.com)

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