



Verein für von der von Hippel – Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.
VHL-Rundbrief November 2006 Heft 4 Jahrgang 7

Inhaltsverzeichnis

In Kürze vorneweg

Bericht über die Infoveranstaltung und Mitgliederversammlung vom 20. – 22. Oktober 2006 in Mainz

Bericht vom Besuch bei Bioscientia

Vortrag Prof. Dr. Hüwel

Thema: Fortschritte in der modernen Mikroneurochirurgie von Hämangioblastomen des Zentralnervensystems bei VHL - Präzision und Hochtechnologie im universitären Behandlungskonzept

Vortrag Prof. Thüroff

Thema: Organerhaltende Operationen bei Nierentumoren

Vortrag Prof. Dr. Decker

Thema: Genetische Diagnostik: Detaillierte VHL-Mutationsabklärung und deren Bedeutung für die genetische Beratung

Aufbau einer Biomaterialbank

Veranstaltung für Patienten mit der sog. "Schwarzwald-Mutation"

Aktuelles aus dem Verein

In Kürze vorneweg

Liebe Leserinnen und Leser,

das Jahr 2006 neigt sich seinem Ende zu. Deshalb möchte ich einen kurzen Rückblick wagen und fragen, was das abgelaufene Jahr den VHL-Betroffenen gebracht hat.

Für die Betroffenen in der Mitte Deutschlands haben wir es in diesem Jahr erstmals geschafft, ein regionales Treffen in Gießen durchzuführen. Damit sind wir unserem Vereinsziel, den Erfahrungs- und Informationsaustausch zu verbessern, ein Stück näher gekommen. Das Treffen ist bei den Teilnehmern auf große Resonanz gestoßen, so dass wir auch in den kommenden Jahren in Gießen regionale Veranstaltungen anbieten wollen.

Was aber war für alle VHL-Betroffenen von Bedeutung? Wie ich bereits berichtete, ist bei der „Deutschen Gesellschaft für Humangenetik“ ein Ringversuch zur Qualitätsüberprüfung von VHL-Genuntersuchungen am laufen. Ende diesen Jahres kommt es nun zu ersten Ergebnissen, über die wir voraussichtlich im nächsten Rundbrief berichten werden.

Die Zeitschrift „Der Ophtalmologe“, eine Fachzeitschrift für Augenärzte, veröffentlicht im kommenden Jahr eine Ausgabe, die sich nur mit dem Thema VHL beschäftigt. Hierin stellen wir in einem ausführlichen Artikel unsere Arbeit vor. Das ist eine große Chance, unseren Verein und die Erkrankung in der Fachöffentlichkeit bekannter zu machen.

Schließlich haben wir während der diesjährigen Mitgliederversammlung in Mainz ein positives Votum erhalten, eine eigene, forschler-unabhängige Biomaterialbank zu etablieren. Wenn es uns im kommenden Jahr gelingen sollte, dieses Projekt tatsächlich zu realisieren, wäre dies ein bedeutender Schritt, die Forschung über VHL voranzutreiben.

Wie Sie sehen, haben wir einiges erreicht und können ganz zufrieden auf das vergangene Jahr zurück blicken, doch auch für das Jahr 2007 bleibt noch viel zu tun!

Nun aber wünsche ich Ihnen und Ihren Familien im Namen des Vorstandes eine gesegnete Weihnachtszeit und für das kommende Jahr alles Gute!

Ihre Dagmar Rath



Bericht über die Infoveranstaltung und Mitgliederversammlung vom 20. – 22. Oktober 2006 in Mainz

Zu meiner großen Überraschung habe ich erfahren, dass mir die Aufgabe obliegt, über diese Veranstaltung, bei der ich vor einiger Zeit war, zu berichten. Ich finde das doch ziemlich empörend, denn hierfür wurde ich nun wirklich nicht ausgebildet – billige Tipse, oder was! Nun ja, was macht man nicht alles um des lieben Friedens Willen.

Also, zum eigentlichen Thema: Vom 20. – 22. Oktober fand die jährliche Informationsveranstaltung und Mitgliederversammlung statt, dieses Jahr in Mainz.

Am Freitag kamen wir gegen 13.30 Uhr im Hotel Günnewig an. Wir bekamen ein ganz nettes Zimmer, ich einen schönen Platz für meine Decke und nach ein paar Minuten Erholungspause haben wir uns mal ein wenig die Gegend angesehen. Ganz nett, doch, auch wenn die Autobahn nicht ganz idyllisch ist. Daraufhin bestiegen wir schon einen Bus, der uns nach Ingelheim brachte, wo eine Besichtigung der Firma Bioscientia anstand. Die Leute dort waren schon sehr nett, aber – ganz ehrlich unter uns – ich bezweifle doch sehr, dass irgendeiner von den vielen Menschen, die mit dort waren, wirklich verstanden hat, was die da so treiben. Als wir dann wieder im Hotel waren ging es dann lecker mit Abendessen weiter – zumindest für mich lecker. Bei den Menschen habe ich doch ein wenig betäubte Gesichter gesehen ob der geringen Auswahl und der übersichtlichen Portionen. Danach ging es ab in die Bar, das fand ich nicht so toll, weil eng und laut, aber den Rest hat es offensichtlich amüsiert. Auch wenn noch ein paar in die Gaststätte nebenan gegangen sind, um sich noch einen Nachtisch zu gönnen.

Ach, und der Samstag war für mich als Neuling auch ganz spannend. Ich habe etwas über die Bauchspeicheldrüse erfahren und wie man Hämangioblastome aus dem Kopf entfernt. Was man alles so kriegen kann! Über die Nieren und die Genetik konnte ich mich dann nicht informieren, weil mein Frauchen der Ansicht war, sie müsse ein wenig schlapp machen. Dafür bin ich dann wieder bei dieser netten Psychologin voll eingestiegen. Ach ja, die Mitgliederversammlung darf ich nicht vergessen. Da ging es – wohl ausnahmsweise – richtig hoch her, denn der Vorstand stellte sein Konzept zur Errichtung einer forsch- und klinikunabhängigen Biomaterialbank vor. Was soll ich noch groß schreiben? Vielleicht, dass die Menschen auch an diesem Tag ein wenig unglücklich mit ihrem Essen waren, aber es kann ja nicht alles perfekt sein. Ich hätte für mich auch noch ein paar Verbesserungsvorschläge gehabt!



Der Sonntag war dann ganz gemütlich. Nach dem Frühstück wurden wir in einem Linienbus durch die Stadt kutschiert und unser Hotelier erzählte ganz interessant. Ich fand es sehr lustig,

dass sich die Menschen doch sehr über den Linienbus amüsiert haben – Bus ist Bus, finde ich, aber wenn sie meinen... Ich jedenfalls habe gut gelegen!

Oh Entschuldigung, ich habe völlig vergessen mich vorzustellen. Ich heiße Branko, bin ein schwarzer Königspudel und Ferraris Nachfolger als Blindenführhund. Von dem soll ich übrigens schöne Grüße bestellen.

Bericht vom Besuch bei Bioscientia

Am Freitag, den 20. Oktober 2006 fuhren Peter und ich in Emblem (Belgien) bei wolkenlosem Himmel los und kamen nach einer vier-stündigen Fahrt bei strahlendem Sonnenschein in Mainz (D) an! Es war eine angenehme Fahrt, so dass wir entspannt das jährliche deutsche VHL Wochenende begannen. Abweichend von den früheren Jahren fing dieses früher an.

Prof. Dr. Decker hatte uns nämlich die Möglichkeit gegeben, das Labor für medizinische Diagnostik in Ingelheim zu besichtigen, wo VHL in der DNA aufgespürt wird. Solch eine Gelegenheit konnten wir uns natürlich nicht entgehen lassen ...

Ein Bus holte uns um 15.00 Uhr vom Hotel ab. Nach einer halbstündigen Fahrt erreichten wir das Bioscientia Institut. Wir wurden in einem ansprechenden Raum empfangen, wo bereits Kaffee, Softdrinks und Gebäck bereit standen. Kurze Zeit später kam Prof. Dr. Decker und gab uns eine kurze Einführung. Er ist ein engagierter Arzt und leidenschaftlicher Redner, wodurch alles noch ein wenig interessanter wurde.



Das Bioscientia Institut entstand durch ein joint-venture zwischen der deutschen Firma Boehringer und der amerikanischen Firma Bioscience. Sie wurde 1970 gegründet, ist aber seit 1996 ein eigenständiges Unternehmen. (Infos unter www.bioscientia.de)

Das Labor bietet mehr als 2.000 Untersuchungsmethoden an, wovon 500 genetische Untersuchungen sind. Sie machen dort also nicht nur DNA Untersuchungen sondern auch Gewebeuntersuchungen, biochemische und immunologische Untersuchungen. Sie arbeiten international, begünstigt durch die Nähe zum Frankfurter Flughafen. Es werden sogar Proben aus Saudi-Arabien untersucht.

Bioscientia ist in ganz Deutschland mit 11 Laboren vertreten. Täglich werden in diesen Laboratorien mehr als 200.000 einzelne Untersuchungen durchgeführt. Der Hauptsitz befindet sich jedoch in Ingelheim, wo ca. 500 motivierte Mitarbeiter (von medizinisch-technischen Assistenten über Biologen und Medizinern bis hin zu Mitarbeitern der Verwaltung) ihre Qualifikationen für die Patienten einsetzen.



Gleich zu Anfang wurden uns schwierige Begriffe an den Kopf geworfen, die jedoch während des Rundgangs erläutert wurden. Nach dem schönen Empfang wurden wir in zwei Gruppen eingeteilt.

Mit unserer Gruppe besuchten wir zunächst das Labor, in dem die molekularen DNA-Techniken angewandt werden und wo also auch auf VHL untersucht wird. Es kommen dabei sehr viel hochtechnische Geräte und spezialisierte Software zum Einsatz. Ich erfuhr sogar von der

Wissenschaftlerin, die uns alles erklärte, dass viele Grundlagen aus den Niederlanden kommen...

Nach den Ausführungen gab es die Gelegenheit Fragen zu stellen. Dies war sehr interessant, da auch Frau Dr. Brauch in unserer Gruppe war, und die Diskussion deshalb fundiert geführt wurde.

Vom Zeitpunkt des Eintreffens der Blutprobe bis zur Bekanntgabe der VHL Mutation dauert es ungefähr 2-3 Wochen. Ein großer Fortschritt, wenn man bedenkt, dass es vor 10 Jahren noch 12 Monate dauern konnte!

Anschließend besuchten wir ein zweites Labor. Dort wird auf chromosaler Ebene gearbeitet. Früher, als es die molekularen Untersuchungen noch nicht gab, wurde auch VHL auf diese Art gesucht. Jetzt wird diese Methode noch manchmal für andere Erkrankungen angewandt.

Weil wir noch ein wenig Zeit hatten, zeigte uns Prof. Dr. Decker noch andere Räumlichkeiten, in die wir einen kleinen Blick hinein werfen durften. Aber sogar das war beeindruckend! Er erklärte das einerseits die Proben vor den Untersuchenden geschützt werden müssten (DNA kann schnell durch ein Haar oder Hautgewebe verunreinigt werden) und andererseits müssen die Arbeitnehmer vor den Proben geschützt werden (z.B. bei ansteckenden Krankheiten). Die wirklich schweren Geschütze wie z.B. Ebola werden in einem strikt abgesonderten Labor untersucht. Es befinden sich dort überall Augen- und Körperduschen für den Fall, dass es zu einer Kontamination kommt; was zum Glück noch nie passiert ist.

Bei einem Schaubild über VHL, auf dem sich auch die besagten (Labor-) Mäuse und sogar Larven der Fruchtfliege befanden, beantwortete Prof. Dr. Decker noch abschließend einige Fragen.

Nachdem die DNA aus dem Blut gewonnen wurde, oder die vorgesehenen Tests durchgeführt wurden, wird die Blutprobe eine Woche in einem gesonderten Raum unter optimalen Bedingungen aufbewahrt. Anschließend wird sie bearbeitet und verbrannt. Dies geschieht durch eine spezialisierte Firma. Nur wenn der Eigentümer des Blutes, der Patient also, sein ausdrückliches Einverständnis gibt, kann das Blut noch für andere Zwecke genutzt werden.

Schließlich gab Prof. Dr. Decker allen VHL Patienten einen kleinen Hoffnungsschimmer in dem er darauf verwies, dass die Suche nach und die Entwicklung von Medikamenten für einen solch erlesenen Club, wie es die VHL-er sind, besonders gefördert wird. Diese Förderung beruht in Amerika wie in Europa auf finanziellen Anreize durch z.B. verlängerte Patentgültigkeit oder Steuerersparnis bei den klinischen Studien.

Der Besuch wurde mit einem gemeinsamen Foto in einem schön bepflanzten, sonnigen Innenhof beendet.



(vlnr : Prof. Dr. Hiltrud Brauch, Prof. Dr. Jochen Decker, Ulla van Gelder, Gerhard Alsmeier, Chris Hendrickx)

Übrigens: Prof. Dr. Jochen Decker ist Medizinischer Direktor von Bioscientia. Er ist niedergelassener Humangenetiker und Dozent an der Universität von Mainz. Er ist ein äusserst sympatischer Mann und hoch angesehen in der kleinen VHL-Welt.

Chris Hendrickx.

(aus dem Niederländischen frei übersetzt von Gerhard Alsmeier)

Vortrag Prof. Dr. Hüwel, Neurochirurgische Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,

hewel@nc.klinik.uni-mainz.de

Thema: Fortschritte in der modernen Mikroneurochirurgie von Hämangioblastomen des Zentralnervensystems bei VHL - Präzision und Hochtechnologie im universitären Behandlungskonzept

Prof. Dr. Hüwel ist geschäftsführender Oberarzt der Neurologischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Die Neurochirurgische Klinik in Mainz ist u.a. ein internationales Referenzzentrum für Schlüssellochchirurgie und Neuroendoskopie.

Ziel seines Vortrages war es, den Betroffenen den Schrecken vor der Neurochirurgie vergessen zu lassen. Die Zeiten als der Schädel großflächig eröffnet wurde und nach dem Tumor gesucht wurde, gehören seit langem der Vergangenheit an. Die moderne Neurochirurgie arbeitet minimal-invasiv. Zielsetzung ist die Minimierung der operationsbedingten Verletzung von gesundem Gewebe bei gleichzeitig maximalem Therapieeffekt.



An Hand von CT- bzw. Kernspinaufnahmen erläuterte Prof. Hüwel einige Fälle von Hämangioblastomen (HÄB) im Kleinhirn bzw. Rückenmark. HÄB sind Gefäßquerschnitte, die ausschließlich aus krankhaften Gefäßzellen bestehen. Wenn ein Tumor wächst, heißt es nicht, dass er bösartig werden kann. HÄB sind gutartige Tumoren. Bösartig sind sie allein deshalb, weil sie Raum fordern.

Wenn ein Patient ein HÄB im Kleinhirn hat, der bereits Symptome verursacht, äußern sich diese durch Kopfschmerzen, Erbrechen, eventuell Hirndruck oder einer Sehverschlechterung. HÄB im Rückenmark lösen Lähmungen, Taubheit in umschriebenen Hautbezirken sowie Schwächen in einzelnen Muskelgruppen aus. Charakteristisch für HÄB ist ein großer Befund, d.h. eine große Zyste und im Verhältnis dazu ein kleiner Tumor. Bei einem akuten Notfall ist das operative Ziel, genau das zu beseitigen, was krank macht. Ob andere Herde noch behandelt werden müssen, ist eine Diskussion, die zu einem späteren Zeitpunkt geführt werden muss.

Operationsplanung

Im Normalfall erfolgt ca. 2 Tage vor der eigentlichen Operation eine „virtuelle OP ohne Blut“. Die Operationsplanung ist eigentlich der wichtigste Teil einer neurochirurgischen Operation. Dazu werden jeden Morgen, gemeinsam mit den Neuroradiologen die Bilddaten der Patienten genau analysiert. Für die Aufnahmen wird beim Patienten unter örtlicher Betäubung ein metallischer Ring am Kopf angebracht um dann CT- und MRT- Aufnahmen zu machen. Die Markierungen am Metallring ermöglichen später eine genaue Navigation. Die MRT- und CT- Aufnahmen werden computergestützt übereinander gelegt, so dass sowohl die Knochen als auch die Weichteile in einem Bild abgebildet werden. Ein speziell entwickeltes Computerprogramm kann die Bilddaten dreidimensional darstellen und es kann der optimale Operationsweg anhand dieses Modells berechnet werden. Damit ist eine individuelle, auf den einzelnen Patienten abgestimmte Operationsplanung möglich. Durch diese detaillierte Planung weiß der

Neurochirurg bei der OP genau, was ihn erwartet. Es kann nicht mehr sein, dass Probleme während der OP auftreten, die den Operateur überfordern.

Navigation und Intraoperative Visualisierung

Die in der Operationsplanung gewonnenen Daten sind Grundlage für die OP. Diese Daten sind jedoch nur bis zu dem Zeitpunkt aktuell, bis es zu einer ersten Verschiebung kommt. Eine Verschiebung kann z.B. dann entstehen, wenn die Flüssigkeit aus der Zyste ausläuft oder Gewebe zur Seite gedrückt wird. Dann sind die vorher erhobenen Daten nicht mehr zu verwenden. Eine genaue Navigation zum Tumor ist nur möglich durch neue, aktuelle Bilder.

Früher wurde während der OP ein CT gemacht. Die Operation wurde unterbrochen, ein CT gemacht und nach Vorliegen der Bilder (ca. 10 Minuten) konnte die OP fortgesetzt werden. Heute wird während der OP (Intraoperativ) mit Ultraschall gearbeitet. Die Qualität der modernen Ultraschallgeräte ist denen des CT ebenbürtig, die Untersuchung kann jedoch auf dem Operationstisch erfolgen ohne den Patienten bewegen zu müssen. Die neuen Daten können in Echtzeit, also ohne Zeitverlust, gewonnen werden und werden direkt auf den Schädel projiziert. Dabei wird nicht nur der Zielpunkt aufgespielt, sondern auch zusätzliche Informationen, so dass die Navigation zum Tumor mit einer Präzision im Millimeterbereich erfolgt.

Minimal-invasive Operation

In der Neurochirurgie in Mainz erfolgen die Operationen von HÄB im Kleinhirn minimal-invasiv, d.h. es wird mit der sogenannten Schlüssellochtechnik (Endoskopisch) operiert. Die dafür benötigten hochspezialisierten Mikroinstrumente sind äußerst fein (Durchmesser bis 8 mm). Bei diesem Endoskop handelt es sich um ein „intelligentes“ Endoskop, das mittels Sensor zu bedienen ist. Der Sensor ist am Kopf des Operateurs befestigt, und wird damit durch den Blick des Operateurs gesteuert. So hat der operierende Arzt optimale Sichtverhältnisse und obendrein beide Hände frei.

Eine Visualisierung während der OP mit dem Endoskop ist ein großer Vorteil gegenüber den früheren Lichtquellen, da das gesamte OP-Gebiet ausgeleuchtet wird.

Der Weg zum Tumor erfolgt über die Zyste. Bevor der Tumor entfernt wird, werden mit nicht-magnetischen metallischen Clips die Gefäße abgeklemmt. Die Clips verbleiben auch nach der OP im Kopf und beeinträchtigen zukünftige MRT-Aufnahmen nicht, da diese aus Titan sind.

Zusammenfassung und Ausblick

Durch den technischen Fortschritt hat die neurochirurgische Operation ihren Schrecken früherer Jahre verloren. Durch eine kleine Öffnung im Schädel kann das Instrumentarium eingeführt und der Tumor entfernt werden. Intraoperativ ersetzt der Ultraschall das CT, und das Endoskop hat das Mikroskop ersetzt. Die OP ist dadurch relativ a-traumatisch. Im Gegensatz noch zu vor einigen Jahren hat sich die Neuronavigation in der modernen Neurochirurgie fest etabliert.

**Vortrag Prof. Thüroff, Direktor der Urologischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
thueroff@urologie.klinik.uni-mainz.de
Thema: Organerhaltende Operationen bei Nierentumoren**

Einleitung:

Prof. Dr. Thüroff ist Direktor der Urologischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Da bei VHL Patienten Nierentumoren beidseitig (zeitgleich oder auch hintereinander) auftreten können, ist eine organerhaltende Tumorchirurgie für sie zwingend (imperativ), um eine Dialysepflicht zu vermeiden.

Die erste organerhaltende Nierenoperation wurde bereits 1890 von Czerny beschrieben. Die Kriterien, wonach imperativ organerhaltend operiert werden muss, wurden schon 1950 von Vermooten festgelegt. Neben dem beidseitigen Auftreten von Nierentumoren gibt es weitere Kriterien: der Patient hat nur noch eine Niere, es droht ein Nierenversagen oder die gegenüberliegende Niere ist erkrankt.

Außer der imperativen Indikation gibt es noch die elektive Indikation. Elektiv bedeutet hier, dass es die Wahl zur organerhaltende Operation gibt, sie ist nicht zwingend. Die elektive Indikation kann vorliegen, wenn die Tumoren klein sind und sich am Rande der Niere befinden bzw. wenn unklar ist, ob der Tumor gut- oder bösartig ist.

Operative Techniken

Je nach Lage des Tumors können verschiedene Operationstechniken zur Anwendung kommen. Die „Polresektion“ bei Tumoren am oberen bzw. unteren Ende der Niere, die „Mittelgeschossresektion“ bei zentral gelegenen Tumoren, sowie die noch nierengewebeschonenderen Keilresektionen und Konusresektionen.

Allen gemein ist, dass zunächst die Blutzufuhr zur Niere abgeklemmt und die Niere gekühlt wird. Mit einem Infrarotlaser werden die Blutgefäße zum Tumor verödet (koaguliert) und der Tumor mit einem Saum gesunden Nierengewebes entfernt. Ein Pathologe teilt dem Operateur noch während der Operation mit, ob der Schnitttrand tumorfrei ist. Findet er am Rand noch Tumorgewebe, muss der Chirurg weiteres Gewebe entfernen. Mit einem Argonlaser wird die operierte Oberfläche verschorft, um Blutungen zu vermeiden.



Bei der **Polresektion** wird die Niere umgebende Nierenkapsel zum Teil entfernt. Die Niere wird dann mit Bauchfelllappen oder körperfremden Material umgeben und zugenäht. Sind die Tumoren noch klein, sitzen sie oft wie ein Pilz auf den Polkappen auf und können mit einem Sicherheitsabstand von 2 mm entfernt werden (Konusresektion, Keilresektion), so dass ein Maximum an Nierengewebe erhalten bleibt.

Mittelgeschossresektion

Beindet sich der Tumor in der Mitte der Niere, ist die Operation deutlich schwieriger. Eine Zerlegung der Niere ist dann notwendig. Die Blutgefäße und das Hohlsystem der Niere müssen

durchtrennt werden. Bei dieser Operation kann es auch sein, dass die Niere entnommen werden muss, um außerhalb des Körpers auf einer sogenannten Werkbank die Niere zu rekonstruieren und um sie anschließend wieder einzupflanzen. Ist bei der Operation auch das Nierenbecken betroffen, ist es notwendig eine Drainage zu legen, die so lange im Körper verbleiben muss, bis das Operationsgebiet abgeheilt ist. Dies kann bis zu 8 – 14 Tage dauern.

Analyse der statistischen Daten

Der Anteil organerhaltender Operationen hat in Mainz seit 1980 deutlich zugenommen, wobei die Operationen mit imperativer Indikation prozentual relativ konstant blieben, die mit elektiver Indikation allerdings deutlich anstiegen (1980-1989: 12% / 2000-2004: 33 %) Dies ging zu Lasten der radikalen Nierenentfernung (1980-1989: 85% / 2000-2004: 62%).

Auf grund der verbesserten Diagnosemöglichkeiten (zunächst Ultraschall, später CT und MRT) gibt es immer mehr Zufallsbefunde, die dazu führen, dass die Tumoren früher entdeckt werden und dann noch recht klein sind (Anteil der Tumoren <4cm: 1983-1989: 32% / 2000-2004: 48%)

Je kleiner der Tumor ist, desto größer ist die Lebenserwartung nach 5 Jahren und desto geringer ist das Risiko Metastasen zu entwickeln. Kleine Tumoren sind eher gutartig. Bei einer Größe von 1 cm oder weniger beträgt der Anteil ca. 50 Prozent.

Unterteilt man die Tumoren, die kleiner als 4 cm sind nach ihrer Größe in die Gruppen: 0-2 cm, 2-3 cm und 3-4 cm so kann festgestellt werden, dass je kleiner der Tumor ist, desto geringer ist das Risiko bereits Metastasen entwickelt zu haben (3% bei 0-2 cm, 3% bei 2-3 cm, 6%.3-4 cm). Auch steigt das Risiko an, dass der Tumor bereits in die Nebenniere oder die Fettkapsel eingewachsen ist (3% bei 0-2 cm, 5% bei 2-3 cm, 12%.3-4 cm).

Die häufigsten Komplikationen bei der organerhaltender Nierenresektion sind ein Urinom (Urin fließt nicht in den Harnleiter sondern in das Gewebe), Blutungen, eine erneute Operation ist nötig sowie ein akutes oder chronisches Nierenversagen. Seltener muss die Niere entfernt werden und der Patienten überlebt die Operation nicht. Die Komplikationen treten häufiger bei imperativer - als bei elektiver Indikation auf. Dies ist aber durch das Wahlverfahren zu erklären. Große Tumoren bzw. zentral gelegene Tumoren müssen beim imperativen Verfahren organerhaltend operiert werden, während ansonsten die Niere komplett entfernt wird. Auch dürften die Komplikationen mit der Größe des Tumors zunehmen.

Die Überlebensrate (5 Jahre nach Operation) ist bei den Patienten, die organerhaltend operiert wurden im Vergleich zu den Patienten, die sich einem radikalen Eingriff (Nierenentfernung) unterziehen mussten, höher.

Ausblick:

Abschließend führte Prof. Dr. Thüroff aus, dass es mittlerweile auch Operationstechniken gibt, die für den Patienten schonender sind als die offene Operation. Er nannte hier insbesondere die thermoablativen Techniken sowie die laparoskopische Nierenresektion.

Bei den thermoablativen Techniken wird der Tumor mittels einer Sonde durch Kälte (Kryoablation) bzw. durch Hitze (Radiofrequenz-ablation) zerstört. Das Problem bei diesen Verfahren ist jedoch die Unsicherheit, ob genug Kälte bzw. Hitze dem Tumor zugeführt wurde, so dass dieser auch ausreichend zerstört ist. Auf der anderen Seite besteht die Gefahr, zuviel gesundes Gewebe mit zu zerstören. Prof. Dr. Thüroff gab hier der Kryoablation den Vorzug, da mit Hilfe des Endoskops besser gesehen werden kann, ob der dabei entstehende Eisball tatsächlich den Tumor zerstört hat.

Bei der laparoskopischen Nierenteilresektion wird der Tumor endoskopisch (Schlüsselloch OP) entfernt. Dabei wird die Bauchdecke nicht eröffnet, sondern es werden lediglich zwei oder drei bewegliche Schläuche in den Bauch eingeführt. Durch diese lassen sich die erforderlichen Instrumente und eine Kamera schieben. Dieses Verfahren ist in der Regel für den Betroffenen schonender. Die endoskopische Operation ist zeitaufwendiger und beschränkt sich eher auf Tumoren, die sich nicht tief in der Niere befinden. Auftretende Blutungen sind etwas schwieriger

zu stillen. Dieses Verfahren ist aufgrund der aufwändigen Technik und der nötigen Erfahrung des Operateurs auf wenige Zentren beschränkt.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse bei der organerhaltenden OP sind hervorragend, wobei sie bei der elektiven Indikation noch besser sind als bei der imperativen Indikation. Im Vergleich zur radikalen Operation schneidet die organerhaltende Operation nicht schlechter ab. Kleine Tumoren sind nicht harmlos, aber es handelt sich häufiger um die gutartigere Variante. Die Prognose ist umso schlechter je größer der Tumor ist. Es gibt mittlerweile Operationstechniken, die für den Patienten schonender sind.

Vortrag Prof. Dr. Decker, Zentrum für Humangenetik Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik, Ingelheim, Decker.Jochen@bioscientia.de
Thema: Genetische Diagnostik: Detaillierte VHL-Mutationsabklärung und deren Bedeutung für die genetische Beratung

Genetische Grundlagen

Zunächst erläuterte Prof. Dr. Decker einige Begriffe, die in einem genetischen Befund auftauchen können:

Eine **Mutation** ist eine krankheitsverursachende Veränderung im Erbgut. Es wird unterschieden zwischen einer erbliche (hereditäre) Mutation und einer erworbenen (somatischen) Mutation. Bei der erblichen Mutation befindet sich die Genveränderung in den Keimzellen (Ei oder Sperma), die nach der Befruchtung in allen Körperzellen des Nachfahren (Lebenshypothek) vorhanden ist. Diese Veränderung wird auch Keimbahn-Mutation genannt. Die somatische Mutation ist eine Genveränderung, die im Laufe des Lebens (nach der Befruchtung) in einzelnen Körperzellen entsteht und sich somit auf nur diese Zelle beschränkt.



Im Gegensatz zu einer Mutation ist ein **Polymorphismus** eine Veränderung, die nicht krankheitsverursachend ist. Jeder Mensch hat Millionen von Polymorphismen im Genom (= gesamte genetische Information) jeder Zelle, die zum Teil auch dafür sorgen, dass z.B. jeder Mensch anders aussieht. Bei einer genetischen Untersuchung müssen Polymorphismen jedoch mitbewertet werden.

In jedem Kern einer Zelle befinden sich die **Chromosomen**. Die Chromosomen liegen paarweise vor. Eine normale menschliche Zelle hat 46 Chromosomen: 22 Paare von nicht geschlechtsbestimmenden Chromosomen (Autosomen) und zwei Geschlechtschromosomen (Gonosomen). Die Chromosomen bestehen im wesentlichen aus der sog. Desoxyribonukleinsäure, englisch "desoxyribonucleic acid" oder abgekürzt „**DNA**“. Die DNA ist ein großes Molekül, das die genetische Information trägt, welche die Zellen benötigen, um sich zu replizieren (= sich in identischer Kopie zu verdoppeln) und um Eiweiße (Proteine) zu produzieren. Früher wurde davon ausgegangen, dass ca. 90 % der DNA sogenannte Junk-DNA („Müll-DNA“) sei, die nicht direkt ins Protein übertragen. Heute weiß man, dass die Junk-DNA nicht wirklich Müll darstellt, sondern dass sie sehr wahrscheinlich eine große Rolle bei der Aufrechterhaltung der Organisation unseres Genomes hat (Stabilität und Integrität des Genoms).

Der Mensch hat in jeder Zelle ca. 25.000 - 30.000 **Gene**. Die Gene sind die aktive Untereinheit der DNA. Jedes Gen enthält den Code für ein bestimmtes Produkt, normalerweise ein Protein. Jeder Mensch hat zwei Kopien des gleichen Gens, eines wurde vom Vater und eines von der Mutter ererbt. Diese beiden Versionen des gleichen Gens werden **Allele** genannt. Sind diese beiden Versionen völlig identisch, spricht man vom **homozygoten** Zustand eines Gens. Liegen jedoch Unterschiede zwischen den beiden Genallelen vor, so spricht man von **heterozygotem** Zustand. Dieser Begriff kann auf das Vorliegen einer Mutation bezogen sein, d.h. eine heterozygote Mutation betrifft nur ein Allel, das zweite Allel liegt in der normalen Version vor.

Dies ist der typische Befund, der sich bei der VHL Keimbahn-Mutation finden lässt: eine heterozygote Mutation in der Keimbahn, im Tumor findet sich „später“ eine zweite Mutation, die in der Regel andersartig ist, als die erste, in der Keimbahn aufgetretene Mutation.

Die Arbeit auf chromosomaler Ebene wird als Zytogenetik, die Arbeit auf DNA- und RNA-Ebene wird als Molekulargenetik, und die Arbeit auf DNA/RNA- und auf der Protein-Ebene wird als Molekularbiologie bezeichnet. Oft wird aber zwischen den beiden Begriffen Molekulargenetik und Molekularbiologie nicht genau differenziert.

Das VHL Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des dritten Chromosoms in dem Abschnitt 2.5, die genaue Bezeichnung ist: 3p25.3. Das Gen besteht aus drei Organisationsbereichen, den sogenannten **Exons**.

Wie ein Gen aufgebaut ist

Die gesamte DNA besteht aus nur vier verschiedenen Bausteinen, den sogenannten Basen. Die Basen heißen Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G). Der Bauplan eines Genes besteht somit aus einer „schiefer endlosen“ Abfolge dieser 4 Buchstaben. Es werden jeweils 3 hintereinander folgende Basen als eine Einheit (**Codon**) betrachtet und jeweils in eine spezifische Aminosäure im Protein übersetzt. Diese Übersetzung der jeweiligen Basenabfolge in entsprechende Aminosäuren nennt man **Translation**. Dabei ist es wichtig, dass ein sogenanntes Leseraster (strenge Definition von jeweils drei hintereinander folgenden Basen) eingehalten wird. So stehen die drei Basen AAA für die Aminosäure Phenylalanin, AAT für Leucin usw. Diese Übersetzungsweise (3 zu 1) ist notwendig, da für 20 verschiedene Aminosäuren jeweils nur vier verschiedene Basenarten zur Verfügung stehen. Das bedeutet, dass jeweils 3 Basen (oder auch Basenpaare genannt) in jeweils eine genau definierte Aminosäure übersetzt (codiert) werden. Dies nennt man auch unseren genetischen Code. Liegt ein Schreibfehler im genetischen Code vor, spiegelt sich dies in einem Schreibfehler der hintereinander abfolgenden Aminosäuren des daraus resultierenden Proteins mit entsprechender Funktionseinbuße wider. Das VHL Gen besteht aus 642 Basen, aufgeteilt in drei Organisationseinheiten (Exons). Dies wird entsprechend in ein Protein von 213 Aminosäuren umgeschrieben.

Methoden der genetischen Diagnostik

Mit der **molekulargenetischen Diagnostik** soll überprüft werden, ob die Abfolge der Basen des VHL Gens normal oder verändert ist, und somit eine krankheitsverursachende Mutation vorliegt. Für die Untersuchung muss als erstes die DNA aus dem Blut des Patienten isoliert werden. Dann wird die DNA des VHL Bereichs mit einer sogenannten Polymerase Ketten Reaktion (PCR = polymerase chain reaction) vermehrt, damit diese DNA in ausreichender Menge vorliegt. Erst danach kann sie weiter untersucht werden. Mit der **Sequenzierung** wird zunächst überprüft, ob die Abfolge der Basen korrekt ist. Wird dabei festgestellt, dass z.B. eine Base C durch die Base G ersetzt wurde, handelt es sich um eine sogenannte Punktmutation. Punktmutationen sind also sehr kleine Veränderungen. Der Unterschied zwischen der Auswirkung einer Punktmutation, die eine Substitution (das Ersetzen einer Base durch eine andere) und einer Punktmutation, bei der eine Base fehlt (Deletion), machte Prof. Decker an hand eines kleinen Satzes deutlich: „Rot ist die Kuh“. Bei einem Austausch einer Base (Substitutions-Punktmutation) wird ein Buchstabe, durch einen anderen ersetzt (R durch T): z.B. „Tot ist die Kuh“. Der Sinn des Satz ist zwar entstellt, ist aber noch nachvollziehbar. Während bei der Deletions-Punktmutation (Das „T“ wird entfernt) das Leseraster (s.o.) verschoben wird: „oti std ieK uh..“, der Sinn ist nicht mehr verständlich. Auf Proteinebene hat eine Substitutions-Punktmutation zur Folge, dass im Protein eine Aminosäure durch eine andere ersetzt wird (**Missense Mutation**). Während eine Deletion oft zu einer Verkürzung des Proteins führen kann. Diese zweite Störung kann eine gravierendere Auswirkung auf die Funktionsveränderung haben, als es die Substitution hätte.

Mit der Sequenzierung ist es nicht immer möglich, festzustellen, ob z.B. ein größerer Bereich des Gens betroffen ist, dass z.B. ein ganzes Exon fehlt (grosse Deletion). Dieses ist mit der sogenannten **MLPA** Analyse (Multiplex ligation-dependent probe amplification) möglich. Mit dieser Methode wird überprüft, ob in einem vorher genau definierten Abschnitt auch

entsprechend viele Basen vorhanden sind. Ist dies nicht der Fall, handelt es sich um eine große Deletion, die möglicherweise unter ausschließlichem Einsatz der Sequenziermethode übersehen worden wäre.

Die Beurteilung, ob es sich z.B. bei einem Basenaustausch tatsächlich um eine Mutation oder um einen nicht krankheitsverursachenden Polymorphismus handelt, ist der schwierigste Schritt und auch ein wichtiger Teil bei der Interpretation des Ergebnisses. Mittlerweile gibt es über 800 dokumentierte VHL Mutationen. Der Humangenetiker kann also zunächst überprüfen, ob „seine“ Mutation in einer der VHL Mutationsdatenbanken bereits gelistet ist. Ist dies nicht der Fall, muss er überprüfen, welche Auswirkungen die Veränderung auf das Protein hat, d.h. ob die Veränderung funktionsstörend ist. Die Beurteilung hierbei hängt ganz entscheidend von der Lokalisation der Veränderung ab.

Vererbung

Da sich das VHL Gen nicht auf einem Geschlechtschromosom, sondern auf einem Autosom befindet, können sowohl Männer als auch Frauen an VHL erkranken und die Erkrankung vererben. Es wird gesagt, der Erbgang ist **autosomal**. Personen, die ein verändertes VHL Gen haben, erkranken mit hoher Wahrscheinlichkeit an VHL. Das wird **dominant** genannt. Das Risiko VHL weiterzuererben, liegt für jedes Kind bei 50 Prozent, je nachdem ob das VHL betroffene Elternteil das krankhafte oder das gesunde Allel weitergibt.

Jeder VHL Betroffene hat in jeder Zelle seines Körpers auf Grund der Vererbung (Keimbahnmutation) bereits ein defektes VHL Gen. Damit es aber zur Ausprägung der Erkrankung kommt, muss sich auch das 2. Gen/Allel in einer Körperzelle verändern. Dies wird auch als das „zwei-Treffer-Modell“ (two hit theory nach Knudson) bezeichnet. Neuere Untersuchungen haben darüber hinaus ergeben, dass auch andere Krebsgene involviert sein müssen, damit es zur Tumorentstehung kommt.

Mit dem zwei-Treffer-Modell kann auch erklärt werden, warum VHL Betroffene früher – also in jüngerem Alter - gleichartige Tumoren entwickeln, als Personen ohne VHL. Da der erste Treffer bereits mit der Zeugung in jeder Zelle vorhanden ist, fehlt nur noch der zweite Treffer im anderen Gen, damit ein Tumor entstehen kann. Bei Nicht-VHL Betroffenen müssen hingegen beide Gene an der gleichen Stelle sich verändern, dieser „Zufall“ dauert natürlich viel länger.

Genotyp – / Phänotyp-Korrelation

Die VHL Erkrankung wird in zwei Gruppen unterteilt. Sie unterscheiden sich darin, ob bei einer Mutation ein Phäochromozytom (Nebennierentumor) vorkommt, oder nicht. Beim VHL Typ 1 kommen keine Phäochromozytome vor. Der VHL Typ 2 entwickelt innerhalb der betroffenen Familie immer ein Phäochromozytom, es wird aber noch weiter unterteilt. Beim VHL Typ 2a kommt kein Nierenzellkarzinom vor, beim VHL Typ 2b kann auch ein Nierenzellkarzinom auftreten und beim VHL Typ 2c kommen nur Phäochromozytome vor.

Die exakte Einteilung, welche Mutation in welche Gruppe gehört, lässt sich zur Zeit noch nicht an Hand von genetischen Untersuchungen mit letzter Sicherheit sagen, sondern nur an Hand der klinischen Ausprägung. Damit solche Mutationszuordnungen zu spezifischen Krankheitsausprägungen immer besser möglich werden, benötigt man für jede Mutation relativ viele Fälle, bei denen die klinische Ausprägung gut dokumentiert ist. Hierzu sind Mutationsdatenbanken enorm wichtig. Es kann heute schon gesagt werden, dass Mutationen, die zu größeren Deletionen, d.h. Trunkationen (= vorzeitiger Abbruch des Proteins) führen, in der Regel dem VHL Typ 1 zugerechnet werden können (ohne Phäochromozytom). Ferner gibt es eine Studie von Lineham, die besagt, dass Betroffene mit einer Deletion, die einen genau definierten Bereich der genetischen Region um VHL herum nicht betrifft, häufiger Nierenzellkarzinome entwickeln, als Betroffene, deren VHL Gen mit dieser Region komplett verloren gegangen ist. Dieser Unterschied ist sehr deutlich, so haben Betroffene mit der „günstigen“ Mutation in weniger als 20 % der Fälle Nierenkarzinome, während Personen mit der „ungünstigen“ Form in über 50 % der Fälle ein Nierenkarzinom entwickelten. Da die Studie an über 100 Personen aus über 50 nicht verwandten Familien durchgeführt wurde und daher sehr aussagekräftig ist, sollte die MLPA Methode (oder eine

vergleichbar empfindliche Methode) heute bei der molekulargenetischen Routine-Untersuchung von VHL eingesetzt werden.

Fallbeispiel

Abschließend berichtete Prof. Decker den Fall einer Familie. Beim Vater konnte ein Basenaustausch nachgewiesen werden, er war aber nicht erkrankt. Bei der Mutter und dem Sohn konnte lange Zeit keine VHL Mutation nachgewiesen werden, obwohl beide bereits Tumoren entwickelt hatten. Dieser „Widerspruch“ konnte erst erklärt werden, als man eine große Deletion fand, die mit der normalen Sequenzierung unentdeckt geblieben war. Die vermeintliche Punktmutation beim Vater wurde daraufhin als ein Polymorphismus beurteilt.

Zusammenfassung

Mutationen können unterschieden werden nach ihrer Qualität (Deletion=Verlust, Insertion=Einfügen von Basen u.ä.), ihrer Lokalisation entlang dem Gen (bzgl. der Funktion unterschiedlich wichtiger Bereiche) und ihrer Größe (Deletions-Punktmutation oder grössere Deletionen, die ganze Exons betreffen können). Ferner ist zu unterscheiden, ob sie in der Keimbahn (vererblich) oder in der Körperzelle (somatisch, nicht vererblich) auftreten. Polymorphismen sind hingegen Norm-Varianten ohne funktionelle Konsequenzen.

Bei der genetischen Untersuchung ist eine detaillierte Beschreibung und weiterführende Interpretation der Art der VHL-Mutation wichtig und heute möglich.

Es gibt mehrere sich ergänzende Verfahren, wie z.B. die Sequenzieren und die Deletions-Analyse (z.B. MLPA), die heute eingesetzt werden, um Mutationen zu entdecken.

Die Aussagen über die Auswirkung einer Mutation (Genotyp) auf die Ausprägung (Phänotyp) hat bereits einen großen klinischen Wert und wird bei der VHL Erkrankung weiter an Bedeutung gewinnen.

Aufbau einer Biomaterialbank

Auf der Mitgliederversammlung in Mainz berichtete der Vorsitzende den Mitgliedern, dass der Vorstand sich seit einem Jahr mit dem Aufbau einer „eigenen“ Biomaterialbank beschäftigt hat. Ziel einer eigenen Biomaterialbank ist, die Forschung an der VHL-Erkrankung Klinik- und Forscher unabhängig voranzutreiben, entsprechend einem Ziel in der Vereinssatzung (Unterstützung von Erforschung, Diagnostik und Therapie der VHL Erkrankung). Diese Biomaterialbank versteht sich nicht als Konkurrenz zu vorhandenen Biomaterialbanken - vielmehr als Ergänzung zu bereits bestehenden.

In der geplanten Biomaterialbank soll zunächst Blut und DNA, später auch Tumorgewebe, Zelllinien und Urin gelagert werden. Außerdem werden von den Spendern Angaben zur Person sowie zum klinischen Verlauf der VHL Erkrankung in einer Datenbank erfasst.

Die Entscheidung, ob ein VHL-Betroffener Biomaterial zur Verfügung stellt, kann und muss jeder für sich selbst treffen.

Bevor die Biomaterialbank jedoch tatsächlich betriebsbereit ist, sind noch einige wichtige Punkte abzuklären. Es gilt einen geeigneten Lagerort zu finden. Dazu wurden bereits verschiedene Gespräche geführt, bislang jedoch noch ohne Ergebnis. Weiterhin kann die Biomaterialbank ihre Arbeit nur aufnehmen, wenn die Ethikkommission dem Vorhaben zustimmt sowie die datenschutzrechtliche Überprüfung seitens des Landesdatenschutzbeauftragten erfolgreich durchgeführt wurde. Mit diesen noch einzuholenden Genehmigungen ist dann sichergestellt, dass diese Biomaterialbank die gleichen Anforderungen einhält wie andere Biomaterialbanken an Universitätskliniken und anderen Instituten. Eine finanzielle Förderung durch die Krankenkassen zur Betreibung dieser Biomaterialbank ist möglich.

Da dem Vorstand bewusst war, wie bedeutungsvoll und weitreichend der Aufbau einer „eigenen“ Biomaterialbank ist, bat er die Mitgliederversammlung um ein entsprechendes positives Votum um danach die noch zu lösenden Aufgaben anzupacken. Nach einer längeren und intensiven Diskussion über Vor- und Nachteile sowie der „Machbarkeit“ wurde seitens des Vorstandes folgender Antrag gestellt:

„Die Mitglieder stimmen dem Aufbau einer Biomaterialbank zu, unter Einhaltung aller ethischen und datenschutzrechtlichen Bedingungen.“ In einer geheimen Wahl befürworteten die überwiegende Mehrheit (31 Mitglieder = 86 %) der anwesenden Vereinsmitglieder den Antrag des Vorstandes. 3 Mitglieder waren dagegen (= 8 %) und 2 (= 6 %) enthielten sich.

Durch das positive Votum fühlt sich der Vorstand bestärkt, dass Thema weiter intensiv voranzutreiben. Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung. Auf den regionalen Treffen im Frühjahr wollen wir über den aktuellen Stand berichten.

Veranstaltung für Patienten mit der sog. "Schwarzwald-Mutation"

Am Samstag, den 9. Dezember 2006 lädt Prof. Dr. Neumann zu einer Informationsveranstaltung in die Universitätsklinik Freiburg ein. Diese Versammlung richtet sich vor allem an VHL-Patienten mit der sogenannten „Schwarzwald-Mutation“ sowie deren Angehörigen. Selbstverständlich sind auch andere Personen hierzu herzlich eingeladen. Die Veranstaltung findet im Großen Hörsaal der Freiburger Medizinischen Universitätsklinik von 15.00 bis 18.00 Uhr statt. Das Programm wird umfassen: Einen Vortrag des im Schuttertal tätigen Lehrers im Ruhestand, Herrn Finkbeiner, zu Wanderungsbewegungen, Wirtschaftsverhältnisse und Eheschließungen im Schuttertal, Vorstellung der Datenerhebung und Datenauswertung durch die Mitarbeiterinnen des Studiensekretariats sowie die Moderation durch Prof. Dr. Neumann.

Aktuelles aus dem Verein

Wahl der Schatzmeisterin und Beisitzerin

Auf der Mitgliederversammlung in Mainz wurde Frau Frauke Krämer (vormals Frauke Naumann) in Ihrem Amt als Schatzmeisterin bestätigt. Die Beisitzerin Dagmar Rath wurde ebenfalls für drei Jahre wieder gewählt.

Mitgliederversammlung 2007

Die nächste Mitgliederversammlung und Informationsveranstaltung wird im Großraum München stattfinden. Ein genaues Datum steht noch nicht fest, im Gespräch sind die Wochenenden 12.-14. Oktober sowie 26.-28. Oktober. Ausführlichere Informationen im nächsten Rundbrief.

VHL Symposium

Das Symposium vom 26. - 28. Oktober 2006 in London/Ontario Kanada war, wie uns berichtet wurde, ein großer Erfolg. Es nahmen insgesamt ca. 100 Personen aus allen Teilen der Welt teil und tauschten ihre Erfahrungen und den aktuellen Stand der Forschung aus. Mit einem Sonderrundbrief, der noch in diesem Jahr erscheinen wird, berichten Prof. Dr. Neumann und Dr. Gläsker von der Universitätsklinik Freiburg und Prof. Dr. Müller von der Universitätsklinik in Basel/Schweiz darüber.

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.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