

Serum-Amyloid-A und MICA bei Familiärem Mittelmeerfieber

Christian Timmann und Rolf Horstmann

Bernhard-Nocht-Institut
für Tropenmedizin, Hamburg

Zusammenfassung

Familiäres Mittelmeerfieber ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit einem autoinflammatorischen Krankheitsbild, das sich in rezidivierenden Fieberschüben, Peritonitis oder anderen Serositiden und dem Risiko zur Entwicklung einer Amyloidose äußert. Das verantwortliche Gen MEFV wurde durch Positionsklonierung identifiziert, das Genprodukt Pyrin scheint eine intrazelluläre antimikrobielle Entzündungsreaktion zu regulieren. Bisher wurden über 40 krankheitsverursachende Mutationen von MEFV gefunden, von denen M694V in Homozygotie mit einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert ist. Es wird diskutiert, ob Varianten von MICA, einem zellulären Oberflächenprotein, das an der Eliminierung infizierter oder transformierter Zellen im Rahmen der unspezifischen Abwehr beteiligt ist, ebenfalls den Schweregrad der Erkrankung beeinflussen. Mehrere Untersuchungen zeigten, dass eine Variante des Gens für Serum-Amyloid-A, einem Vorläufer der Amyloid-A-Ablagerungen im Gewebe, deutlich das Risiko einer Amyloidose erhöht. Während die praktische Bedeutung der Genotypisierung von Serum-Amyloid-A noch unklar ist, kann die Bestimmung der Serumkonzentration des Proteins Hinweise hinsichtlich Prognose und Behandlungserfolg des Familiären Mittelmeerfiebers geben.

Schlüsselwörter: FMF, Modifier, SAA

Serum Amyloid A and MICA as Modifiers of Familial Mediterranean Fever

Summary

Familial Mediterranean fever is an autosomal recessive disorder characterized by an autoinflammatory syndrome of recurrent fevers, peritonitis or other forms of serositis and a risk for developing amyloidosis. The responsible gene MEFV has been identified by positional cloning, and the gene product pyrin appears to regulate an intracellular antimicrobial inflammatory reaction. So far, more than 40 pathogenic mutations have been found in MEFV, of which homozygous M694V is associated with severe disease. It is being discussed whether variants of MICA, a cellular surface protein involved in the nonimmune elimination of infected or transformed cells, may also influence disease severity. It was found and confirmed that a genetic variant of serum amyloid A, the major precursor of amyloid A deposits in tissues, enhances the risk for the development of amyloidosis substantially. While the practical usefulness of serum amyloid A genotyping still is unclear, measuring serum levels of the protein may possibly give indications of prognosis and treatment efficacy of familial Mediterranean fever.

Key words: FMF, recurrent fever, SAA

Klinik des Familiären Mittelmeerfiebers

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) ist eine autoinflammatorische Erkrankung, die durch rezidivierende Fieberschübe mit einer begleitenden Serositis und einem Risiko zur Entwicklung einer Amyloidose charakterisiert ist (Übersicht bei Tunca et al., 2005). In 90% der Fälle liegt das Alter bei Erstmanifestation vor dem zwanzigsten Lebensjahr. Die Fieberschübe treten meist spontan und ohne erkennbare Ursache auf und dauern in der Regel 6 Stunden bis 3 Tage. Die begleitende Serositis manifestiert sich in 95% der Fälle als Peritonitis mit dem klinischen Bild eines akuten Abdomens, häufig auch als asymmetrische Monoarthritis der großen Gelenke mit oder ohne Erguß oder als einseitige Pleuritis. Seltener finden sich eine Sakroiliitis, Polyarthritiden kleiner Gelenke, eine Perikarditis, Myalgien oder eine Beteiligung des Skrotums. Eine Erysipel-ähnliche Hauteffloreszenz kann an den Unterschenkeln oder den Fußrücken auftreten. Bei vielen Patienten läßt sich auch im Intervall sonographisch eine leichte Vergrößerung von Leber und Milz nachweisen.

Die Amyloidose tritt bei Männern 2–4mal häufiger auf als bei Frauen. Sie betrifft meist die Nieren und führt unbehandelt über ein nephrotisches Syndrom zur Urämie. Amyloid-Ablagerungen wurden aber auch kardial, gastrointestinal, in Schilddrüse, Milz oder Hoden gefunden. Die gastrointestinale Amyloidose verursacht im fortgeschrittenen Stadium ein Malab-

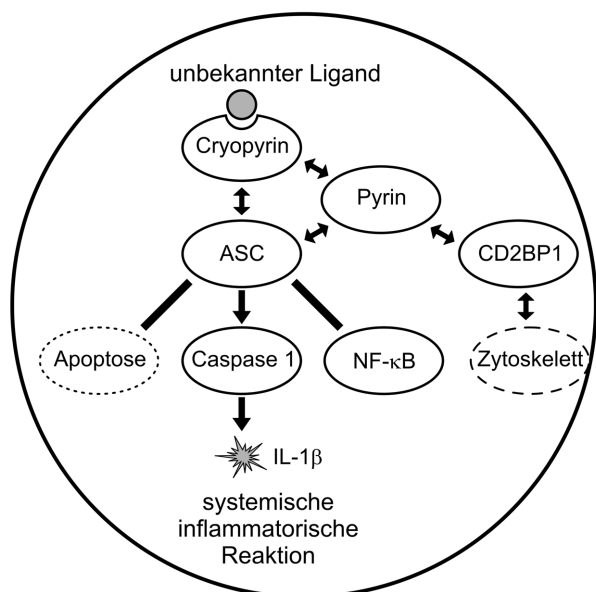


Abb 1 Schematische Darstellung experimenteller Hinweise zur Funktion von Pyrin
(siehe auch Text)

ASC: Apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain;

CD2BP1: CD2-binding protein 1;

NF-κB: Nuclear factor κB

sorptionssyndrom. Die Herzbeteiligung führt zur konstriktiven Kardiomyopathie, die eine Herzinsuffizienz und Arrhythmien verursachen kann. Früher wurde von einem sogenannten klinischen Phänotyp II des FMF berichtet, bei dem sich eine Amyloidose ohne Fieberepisoden entwickelt. Einer neueren großen Studie in der Türkei zufolge, die sich allerdings allein auf klinische Diagnosen gründet und somit den Phänotyp II nur im Stadium der klinisch manifesten Amyloidose erfasst hätte, erscheint dieser Phänotyp fragwürdig (Tunca et al., 2005).

Bei FMF-Patienten werden im Krankheitsschub unspezifische Entzündungszeichen gefunden, die sich im Intervall wieder normalisieren. Eine Leukozytose mit Neutrophilie wird von einem Anstieg der Akute-Phase-Proteine wie des Serum-Amyloid A (SAA) und des C-reaktiven Proteins begleitet.

Mit Colchizin steht ein wirksames Medikament zur Verfügung, das kontinuierlich und lebenslang zur Anfallsprophylaxe und zur Verhinderung der Amyloidose verabreicht werden sollte. Seine Zuverlässigkeit ist durch mehrere Studien belegt.

Identifizierung und Verbreitung von *MEFV*

FMF ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Durch genomweite Kopplungsanalysen wurde ein Dispositionsgen für FMF auf Chromosom 16 lokalisiert und 1997 von zwei internationalen Konsortien identifiziert. Das Gen wurde „Mediterranean Fever

Gene“ (*MEFV*), das putative Protein Pyrin bzw. Marenosttrin genannt. Inzwischen wurden über 40 *MEFV*-Mutationen beschrieben, die mit FMF assoziiert sind. Es handelt sich fast ausschließlich um Missense-Mutationen, die sich überwiegend in Exon 10, seltener in Exon 2, 3, 5, 1 und 9 des Gens finden (Übersicht bei Touitou, 2001). Die Vielzahl von Mutationen spricht dafür, dass sich diese durch einen Selektionsvorteil erhalten haben, indem sie zum Beispiel vor einer Infektionskrankheit schützen könnten (sog. balancierte Polymorphismen). Welche Infektionskrankheit das sein könnte, ist unklar.

FMF betrifft fast ausschließlich Bewohner des Mittelmeerraums, ganz überwiegend der östlichen und südlichen Küstenländer. In einigen Bevölkerungsgruppen finden sich hohe Frequenzen von Trägern der FMF-Mutationen. So wurden Trägerraten von bis zu 20% bei sephardischen Juden, Armeniern und Türken beschrieben. Auch bei Arabern und Georgiern werden *MEFV*-Mutationen häufig gefunden. Bei Italienern und Spaniern kommen sie gelegentlich vor, bei Nordeuropäern sind sie sehr selten. Aus der Häufigkeit von *MEFV*-Mutationen und der Prävalenz von FMF wurde auf eine inkomplette Penetranz geschlossen. Andererseits ergaben sich aus Kopplungsanalysen und Fallstudien Hinweise für genetische Heterogenität.

Pyrin als Regulator der unspezifischen intrazellulären Abwehr

Die Funktion von Pyrin und die Pathogenese des FMF sind Gegenstand aktiver Forschung. Pyrin wird konstitutiv in neutrophilen Granulozyten und Monozyten exprimiert, seine Expression kann in anderen Zellen wie synovialen Fibroblasten induziert werden. Das Vorkommen mehrerer verkürzter Formen des Proteins, die durch alternatives Spleißen entstehen, erschwert die Funktionsanalysen. Dies betrifft insbesondere auch eine Domäne, die bei FMF häufig verändert ist. Dem derzeitigen Kenntnisstand zufolge ist Pyrin eine regulatorische Komponente in einem intrazellulären Proteinkomplex zur Aktivierung der unspezifischen Abwehr (innate defence) (Übersicht bei McDermott, 2004). Diese Proteinkomplexe, auch Inflammasomen genannt, enthalten intrazelluläre Sensoren für mikrobielle Strukturen, die mit Erkennungsmodulen ähnlich denen der Toll-like-Rezeptoren ausgestattet sind, und steuern sowohl die Aktivierung des Enzyms Caspase 1, das Interleukin (IL)-1β aktiviert und freisetzt, als auch die Aktivität des Transkriptionsfaktors NF-κB und den programmierten Zelltod. IL-1β gehört neben IL-6 zu den potentesten Mediatoren der allgemeinen Entzündungsreaktion, und NF-κB nimmt eine zentrale Rolle in der Regulation unspezifischer Abwehrvorgänge ein (Abb. 1). Während die hemmende Wirkung von Pyrin auf die Freisetzung von IL-1β durch Caspase-1 gesichert scheint, sind die Ergebnisse zum Einfluss auf Apoptose und NF-κB-Akti-

Tab 1 Wirkung modifizierender Gen-Varianten auf FMF

Locus	Phänotyp	Population	n	Genotyp / Allel	OR	p	Referenz
SAA1 ¹	Amyloidose	Armenier	127	1.1/1.1 ²	6.9	<0.0001	Cazeneuve et al., 2000
SAA1	Amyloidose	Israelis	277	1.1/1.1	3.0		Gershoni-Baruch et al., 2003
SAA1	Amyloidose	Türken	74	1.1/1.1	n.a. ³ , >1	<0.001	Bakkaloglu et al., 2004
SAA1	Amyloidose	Libanesen, Jordanier	70	1.1	n.a., >1	<0.025	Medlej-Hashim et al., 2004
SAA2 ⁴	Amyloidose	Armenier	127			n.s. ⁵	Cazeneuve et al., 2000
SAA2	Amyloidose	Türken	74			n.s.	Bakkaloglu et al., 2004
APOE ⁶	Amyloidose	Armenier	127			n.s.	Cazeneuve et al., 2000
MICA ⁷	Krankheitsbeginn	gemischt, überwiegend sephardische Juden	150	A9	M694V-Effekt von 2.3 auf 6.3	=0.04	Touitou et al., 2001
MICA	Anfallsfrequenz	gemischt, überwiegend sephardische Juden	150	A4	0.16	=0.05	Touitou et al., 2001
MICA	Amyloidose	Libanesen, Jordanier	70			n.s.	Medlej-Hashim et al., 2004

Anmerkungen

- 1) Gen für Serum-Amyloid-A1
- 2) früher: α/α
- 3) nicht angegeben
- 4) Gen für Serum-Amyloid-A2
- 5) nicht signifikant
- 6) Gen für Apolipoprotein E ϵ 4, Risikofaktor für Ablagerungen von β -Amyloid bei M. Alzheimer
- 7) Major histocompatibility complex class I chain-related gene A

vierung noch mehrdeutig. Immerhin helfen die Befunde zu Caspase-1 und IL-1 β , das klinische Bild von FMF zu erklären: *MEFV*-Mutationen beeinträchtigen die Funktion von Pypin, die Freisetzung von IL-1 β zu hemmen, und verursachen so eine pathologisch verstärkte Entzündungsreaktion. Noch ist es allerdings nicht möglich, auf molekularer Ebene über die Wirkung der krankmachenden Pypin-Mutationen zu spekulieren, insbesondere da gerade die Funktion der Domäne des Proteins, die am häufigsten von Mutationen betroffen ist, noch völlig unklar ist.

Von besonderem Interesse war die Beobachtung, dass bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen Mutationen in Proteinen gefunden wurden, die ebenfalls an der Regulation der unspezifischen intrazellulären Abwehr beteiligt sind. So ist bei Familiärer Kälteurtikaria, Muckle-Wells-Syndrom und CINCA-Syndrom das Protein Cryopyrin verändert, das vermutlich als ein intrazellulärer Sensor in dem Aktivierungskomplex fungiert, der von Pypin reguliert wird (Abb. 1). Und es stellte sich heraus, dass Pypin mit CD2BP1 interagiert, dessen Gen bei Patienten mit PAPA-Syndrom mutiert ist und das vermutlich den inflammatorischen Aktivierungskomplex am Zytoskelett fixiert, wie es das in T-Zellen mit dem T-Zell-Rezeptor-Komplex macht.

M694V als Risikofaktor

Zahlreiche Studien belegen, dass die Mutation M694V in homozygoter Form mit einem schweren Krankheits-

verlauf des FMF einhergeht (Cazeneuve et al., 1999; Tunca et al., 2005). Dies betrifft unterschiedliche ethnische Gruppen wie Armenier, sephardische Juden und Türken. Als schwerer Verlauf wurden ein frühes Einsetzen der Symptomatik, häufiges Auftreten von Amyloidose, Arthritiden und Hautveränderungen sowie der Bedarf hoher Colchizin-Dosierungen gewertet. Möglicherweise trifft dies auch für M694I zu und damit gegebenenfalls für Veränderungen der Aminosäureposition 694 insgesamt. Die molekulare Grundlage der Assoziationen ist unbekannt. Möglicherweise entgehen Assoziationen schwerer Krankheitsverläufe mit seltenen Mutationen nur aus statistischen Gründen dem Nachweis

Serum-Amyloid-A und Amyloidose

Cazeneuve und Mitarbeiter berichteten 2000 erstmals, dass Homozygotie von SAA1.1, eines der Gene, die für Serum-Amyloid-A (SAA) kodieren, das Risiko, bei bestehendem FMF eine Amyloidose zu entwickeln, um nahezu das 7fache erhöht (Cazeneuve et al., 2000). Das Ergebnis wurde in der Folge von anderen Gruppen bestätigt (Tab. 1).

Im humanen Genom finden sich vier SAA-Gene (Übersicht bei Uhlar und Whitehead, 1999). *SAA1* und *SAA2* kodieren für „Akute-Phase“-SAA (A-SAA) und *SAA4* für konstitutiv exprimiertes SAA (C-SAA). *SAA3* ist ein Pseudogen. Die vier Gene liegen auf Chromosom 11p15.1 innerhalb von 150kb. *SAA1* kommt in fünf allelischen Varianten *SAA1.1* bis *SAA1.5*

(früher *SAA1 α* bis *SAA1 ϵ*) vor, die sich durch informative Nukleotid austausche unterscheiden. *SAA1.1* umfasst darüber hinaus 3 nicht-kodierende Varianten *SAA1.1.1* – *SAA1.1.3*. *SAA2* kommt in zwei kodierenden und zwei nicht-kodierenden Allel-Varianten vor.

SAA wurde als Vorläufer von Amyloid-A identifiziert, des wesentlichen Bestandteils sekundärer Amyloid-Ablagerungen, die bei FMF und anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen auftreten können. A-SAA gehört neben dem C-reaktiven Protein und Serum-Amyloid-P zu den auffälligsten Komponenten der Akute-Phase-Reaktion. Im Rahmen dieser allgemeinen entzündlichen Reaktion wird seine Serumkonzentration um mehr als das tausendfache erhöht. Die Synthese findet in erster Linie in der Leber statt.

Die Funktion von SAA im Rahmen der allgemeinen Entzündungsreaktion wird unterschiedlich beurteilt. Es wurden eine Reihe möglicherweise relevanter Aktivitäten gefunden wie die Induktion von Enzymen zum Abbau der extrazellulären Matrix und chemotaktische Eigenschaften zur Rekrutierung inflammatorischer Zellen an Orte der Entzündung. SAA wird in Plasma spontan in den Cholesterin-Transporter HDL inkorporiert, und derzeit wird eine mögliche Rolle beim Transport von Cholesterin favorisiert, sei es von oder zu den Entzündungsherden. Es bleibt fraglich, ob diese Aufgabe die enorme Konzentrationserhöhung im Rahmen der Akute-Pha-

se-Reaktion erklärt. Gene, die für SAA und verwandte Proteine kodieren, sind phylogenetisch in hohem Maße konserviert. SAA scheint demnach eine grundlegende Rolle in der Entzündung zu spielen.

Dass es bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen zu pathologischen Ablagerungen von Amyloid-A kommt, ist vermutlich Folge der Konzentrationserhöhung von SAA im Rahmen einer andauernden Akute-Phase-Reaktion. Offenbar übersteigt unter bestimmten Bedingungen das Substratangebot an SAA die Kapazität der abbauenden Enzyme, und es kommt zu einer fibrillären Ablagerung von unvollständig degradiertem SAA in Form von Amyloid-A. Amyloid-A besteht überwiegend aus SAA1. Dies erklärt möglicherweise, warum die gefundene Assoziation bei FMF ausschließlich das Gen für *SAA1* betrifft.

Für die Spaltung von SAA wird eine Reihe von Serum-Proteasen verantwortlich gemacht. Amyloid-A kann aber auch intrazellulär gebildet werden. Makrophagen und retikuloendotheliale Zellen können SAA spezifisch über Rezeptoren aufnehmen, proteolytisch spalten und als fibrilläres Amyloid ablagern. Die Allele *SAA1.1*, *SAA1.2* und *SAA1.3* kodieren für Proteinvarianten mit den Aminosäureresten V52/A57, A52/V57 beziehungsweise A52/A57. Zwei mögliche Erklärungen wurden angeführt, um die besondere Rolle von *SAA1.1* bei der Entstehung der Amyloidose zu erklären. Es gibt Befunde, die dafür sprechen, dass *SAA1.1* präferenziell von den Zellrezeptoren aufgenommen wird, um dann intrazellulär zu Amyloid-A degradiert zu werden. Auch könnte der kleine strukturelle Unterschied zu *SAA1.2* eine veränderte Prozessierung oder eine gesteigerte Neigung zur Bildung von Amyloid-Fibrillen bewirken.

Möglicher Einfluss von MICA auf den Schweregrad von FMF

MICA (*major histocompatibility complex class I chain-related gene A*) ist ein Glykoprotein auf der Oberfläche von Epithelzellen, Monozyten und einigen anderen Zellen, das strukturell

mit den MHC-Klasse-1-Molekülen verwandt ist. Bei Infektionen, maligner Transformation oder oxidativem Stress der Zelle wird seine Expression deutlich verstärkt. Dies kann die Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten oder Killerzellen über den Rezeptor NKG2D und die Abtötung der MICA-tragenden Zellen bewirken. Somit scheint MICA eine Form der unspezifischen Abwehr gegen intrazelluläre Infektionen und transformierte Zellen zu vermitteln und möglicherweise auch entsprechende entzündliche Reaktionen zu beeinflussen (Übersicht bei Collins, 2004).

In der Transmembran-Region von MICA findet sich eine Aneinanderreihung von Alanin-Resten, die unterschiedlich lang sein kann. Die 5 häufigsten Längenvarianten werden mit A9, A6, A5 und A4 bezeichnet. Touitou und Mitarbeiter fanden 2001 in einer Multivariat-Analyse, dass die Assoziation von M694V mit einem frühen Beginn der Erkrankung bei Anwesenheit von MICA-A9 verstärkt wurde und MICA-A4 mit einer geringen Frequenz von Fieberanfällen assoziiert war (Tab. 1; Touitou et al., 2001). Die Befunde wurden bislang noch nicht bestätigt. Zuvor waren bereits Assoziationen zwischen verschiedenen MICA-Allelen und dem Auftreten anderer inflammatorischer Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel M. Behcet und M. Addison gefunden worden. Ob die strukturellen Veränderungen im Protein, die durch die unterschiedliche Zahl von Alanin-Resten verursacht werden, selbst die Krankheitsdispositionen beeinflussen oder ob sie sich mit den verantwortlichen Varianten in Kopplung befinden, ist nicht geklärt.

Praktische Bedeutung des SAA-Genotyps und der SAA-Spiegel

Bislang liegen keine aussagekräftigen Studien vor, die zeigen, dass Bestimmungen der *SAA1*-Allele Diagnostik oder Therapie des FMF in der Praxis verbessern könnten. Daher erscheint eine genetische SAA-Diagnostik bei FMF zur Zeit entbehrlich.

Allerdings könnten Bestimmungen des Proteins im Serum nützlich sein.

Im beschwerdefreien Intervall wurden bei unbehandelten oder unzureichend behandelten FMF-Patienten erhöhte Werte für SAA und andere Parameter der Akute-Phase-Reaktion gefunden. Studien zu einem verbesserten Therapieerfolg durch Dosisanpassungen entsprechend begleitender SAA-Bestimmungen liegen zur Zeit noch nicht vor. Da erhöhte SAA-Werte allerdings vermutlich direkt die Entstehung einer Amyloidose fördern, sollte versucht werden, mit der Colchizin-Behandlung auch den SAA-Wert zu normalisieren. Falls im Intervall mehrfach erhöhte SAA-Spiegel gemessen werden, erscheint es daher empfehlenswert, die Colchizin-Therapie zu intensivieren, soweit es die unerwünschten Wirkungen zulassen (Duzova et al., 2003).

Literatur

Bakkaloglu A, Duzova A, Ozen S, Balci B, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E (2004) Influence of Serum Amyloid A (SAA1) and SAA2 gene polymorphisms on renal amyloidosis, and on SAA/C-reactive protein values in patients with familial mediterranean fever in the Turkish population. *J Rheumatol* 31:1139-1142.

Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B, Duquesnoy P, Kouyoumdjian JC, Girodon-Boulandet E, Grateau G, Sarkisian T, Amselem S (2000) Identification of *MEFV*-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 67:1136-1143.

Collins RW (2004) Human MHC class I chain related (MIC) genes: their biological function and relevance to disease and transplantation. *Eur J Immunogenet* 31:105-114.

Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, Basso Y, Yilmaz E (2003) Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 21:509-514.

Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A (2003) The contribution of genotypes at the *MEFV* and *SAA1* loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 48:1149-1155.

McDermott MF (2004) A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends Immunol* 25:457-460.

Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, Loiselet J, Megarbane A (2004) Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with *MEFV* genotype and *SAA1* and *MICA* polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 5:4.

Touitou I (2001) The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 9:473-483.

Touitou I, Picot MC, Domingo C, Notarnicola C, Cattan D, Demaille J, Kone-Paut I (2001) The MICA region determines the first modifier locus in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 44:163-169.

Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group (2005) Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 84:1-11.

Uhlir CM, Whitehead AS (1999) Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 265:501-523.

Korrepondenzadresse

Dr. Christian Timmann
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Bernhard-Nocht-Str. 74
20359 Hamburg
Tel. +49 40 42818-516
Fax: +49 40 42818-512
timmann@bni-hamburg.de