

Somatische Mutationen bei sporadischen Mammakarzinomen

Kerstin Rhiem, Rita K. Schmutzler

Universitäts-Frauenklinik, Bonn

Zusammenfassung

Das sporadische Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Die Entstehung und Progression des Mammakarzinoms geht mit einer Akkumulation genetischer Alterationen einher. Hierbei sind Tumorsuppressorgene, Mutatorgene und Onkogene betroffen, die als Wachstumsfaktoren, Zellzyklusregulatoren, Zelladhäsionsmoleküle oder Apoptosemodulatoren wirken. Durch verbesserte Diagnoseverfahren werden Mammakarzinome immer häufiger in frühen und kurativ therapierbaren Tumorstadien entdeckt. Für die Entscheidung zu einer adjuvanten Chemo- oder Hormontherapie werden etablierte Risikofaktoren wie Tumorgroße, Nodalstatus, Grading und Hormonrezeptorstatus herangezogen. Da die prognostische Sicherheit bei Patientinnen ohne metastatischen Lymphknotenbefall begrenzt ist, führt dies jedoch häufig zu einer Übertherapie. Mit der Expressionsbestimmung des Wachstumsfaktorrezeptors c-erbB2 hat ein molekularer Marker erstmals Eingang in die Brustkrebsdiagnostik gefunden, der Einfluss auf die Therapieentscheidung zugunsten einer Antikörpertherapie hat. Die Identifizierung neuer prognostischer und prädiktiver Faktoren ist in den Mittelpunkt der molekulargenetischen Forschung gerückt. Ziel ist eine molekulare Charakterisierung und Subtypisierung des Mammakarzinoms. Hierdurch wird eine verbesserte Risikostratifizierung und ein individualisiertes Therapiekonzept angestrebt.

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Prognosefaktoren, Tumorsuppressorgene, Onkogene, Mutatorgene.

Genetic alterations in sporadic breast carcinomas

Summary

Breast cancer is the most common malignancy among women. Tumorigenesis and progression of sporadic breast carcinomas is caused by an accumulation of genetic alterations and the influence of mostly unknown, non-genetic factors. Genes that are altered in breast carcinomas act as tumor suppressor genes, mutator genes and oncogenes playing a role in growth regulation, cell cycle regulation, DNA repair, apoptosis and cell adhesion. An increasing number of breast carcinomas is diagnosed in early stages by the modern imaging methods. Established prognostic factors like tumor size, axillary lymph node status, histological grading and receptor status are considered for adjuvant therapy. In case of lymph node negative patients, however, the predictive value of these markers is limited resulting in a high number of women who do not profit from chemotherapy. The growth factor receptor c-erbB2 is the first molecular marker of predictive value influencing the decision in favor of an antibody therapy. The identification of new and more specific prognostic and predictive factors is a major goal of current molecular genetic research. An improved risk-stratification will allow individualized regimens of adjuvant therapy.

Keywords

breast cancer, prognostic factors, tumor suppressor genes, oncogenes, mutator genes

Einleitung

Das Mammakarzinom stellt die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau in den westlichen Industrieländern dar. In Deutschland erkranken jährlich rund 47.000 Frauen an Brustkrebs (ABKD, 1999). Die kumulative Inzidenz bis zum 74. Lebensjahr liegt in Deutschland bei 9.3 pro 100 Frauen. Brustkrebs ist mit ca. 19.000 Todesfällen im Jahr auch die häufigste tödliche Tumorerkrankung der Frau.

Wird das Mammakarzinom in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert, kann mit einer hohen Heilungsrate gerechnet werden. Für eine Therapieentscheidung werden nach den aktuellen Empfehlungen etablierte Risikofaktoren i.e. Nodalstatus, Tumorgroße, Grading und Hormonrezeptorstatus herangezogen [Organkommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft, 2002].

Während bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefund in den überwiegenden Fällen eine adjuvante Chemotherapie angezeigt ist, ist die Situation für Frauen ohne befallene Lymphknoten unklar. Man geht davon aus, dass eine große Anzahl dieser Frauen nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert. Hier existiert ein großer Bedarf an neuen und spezifischeren prädiktiven und prognostischen Faktoren, die zum einen das Ansprechen auf eine Therapie und zum anderen den individuellen

Tab 1 Gene hereditärer Brustkrebssyndrome

Klinisches Syndrom	Gene	Lokalisation	sporadisches MaCa
Familiäres Brust- und Ovarialkarzinomsyndrom	BRCA1 BRCA2	17q21 13q12-13	Mutationen selten, Expression erniedrigt
Ataxia teleangiectatica Cowden-Syndrom Li-Fraumeni-Syndrom	ATM PTEN TP53	11q22-23 10q23.3 17p13.1	Mutationen selten Mutationen selten Mutationen häufig

Legende

Gene, die für die hereditären Mammakarzinom-Syndrome verantwortlich sind, sind in sporadischen Mammakarzinomen häufig dysreguliert.

Krankheitsverlauf vorhersagen. Die Identifizierung neuer molekulargenetischer Marker kann zur Etablierung eines individualisierten Diagnose-, Prognose- und Therapieprofils beitragen.

Die Bedeutung hereditärer Mutationen für das sporadische Mammakarzinom

Gene, die durch eine Keimbahnmutation betroffen sind, können Auslöser verschiedener hereditärer Brustkrebs-syndrome sein (Tabelle 1). Hierzu zählen das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom (BRCA1-, BRCA2-Gen), das Ataxia-teleangiectatica-Syndrom (ATM-Gen), das Cowden-Syndrom (PTEN-Gen) oder das Li-Fraumeni-Syndrom (TP53-Gen). Genetische Untersuchungen familiärer Karzinomsyndrome tragen zum Verständnis der Genese und Progression maligner Tumoren bei und können auch Aufschluss über die sehr viel häufigeren, sporadischen Krebserkrankungen geben.

Die chromosomalen Regionen des BRCA1- und BRCA2-Gens zeigen in über einem Drittel der sporadischen Mammakarzinome Verluste der Heterozygotie (LOH) (Schmutzler, 1997). Dies legt eine Bedeutung dieser Gene nahe. Allerdings wurden in den BRCA1/2-Genen nur wenige Mutationen entdeckt. Neuere Analysen deuten darauf hin, dass eine Hypermethylierung im Promotorbereich des BRCA1-Gens zu einer erniedrigten Expression in sporadischen Tumoren führt.

Das autosomal-rezessiv vererbte Ataxia-teleangiectatica-Syndrom (ATM „ataxia-teleangiectasia-mutated“) ist durch eine cerebelläre Ataxie, oculocutane Teleangiectasien, eine hohe Rate an malignen Tumoren sowie eine chromosomale Instabilität, die mit einer Hypersensitivität gegenüber ionisierender Strahlung einhergeht, gekennzeichnet. Weibliche ATM-Heterozygote tragen ein vier- bis zehnfach erhöhtes Risiko für Brustkrebs und sind mit ca. 7% in der Allgemeinbevölkerung vertreten. Während in der ATM-Region hohe LOH-Raten in sporadischen Mammakarzinomen nachgewiesen wurden, konnten Mutationen im 2. Allel nur selten nachgewiesen werden. Die ATM-Expression ist in sporadischen Mammakarzinomen jedoch signifikant reduziert (Waha, 1998). Auch die Bedeutung heterozygoter Keimbahnmutationen für das sporadische Mammakarzinom ist noch unklar. Aufgrund einer möglicherweise erhöhten Radiosensitivität von ATM-Heterozygoten wird eine Zunahme der Brustkrebsinzidenz durch das Mammographiescreening kontrovers diskutiert (Easton DF, 1999; Chen, 1998).

Das autosomal-dominant vererbte Cowden-Syndrom (PTEN-Gen) führt in betroffenen Familien neben multiplen Hamartomen und Schilddrüsenkarzinomen zu einem erhöhten Auftreten von Brustkrebs mit einem Lebenszeitrisko von 25-50%. Die Mehrzahl der Erkrankungen wird zwischen dem 30.-35. Lebensjahr diagnostiziert. Bei rund 76% der betroffenen Frauen liegen gutartige Brustverände-

rungen wie Fibroadenome oder eine fibrozystische Mastopathie vor. Das PTEN-Gen scheint für die Karzinogenese sporadischer Brusttumoren von untergeordneter Bedeutung zu sein (Freihoff, 1999).

Die hohe Inzidenz von Brustkrebserkrankungen in jungem Alter beim autosomal-dominant vererbten Li-Fraumeni-Syndrom (TP53-Gen) belegt die Bedeutung des Zellzyklus-Regulators für das Mammakarzinom. In rund einem Drittel der sporadischen Mammakarzinome werden Mutationen des TP53-Gens nachgewiesen. Diese gehen mit einer Entdifferenzierung der Zellen und einem aggressiven Krankheitsverlauf einher.

Durch eine TP53-Mutation in der DNA-Bindungsdomäne wird eine primäre Chemoresistenz gegenüber Doxorubicin, einem in der Chemotherapie des Mammakarzinoms regelmäßig eingesetzten Anthrazyklin, hervorgerufen. Darüberhinaus zeigen Studien ein schlechteres Ansprechen auf Chemo-, Hormon- und Bestrahlungstherapien (Bergh, 1995). Es liegen zahlreiche Untersuchungen zu genetischen Veränderungen im TP53-Gen vor, die allerdings keine einheitliche Aussage über den Wert als unabhängigen prädiktiven oder prognostischen Faktor für das sporadische Mammakarzinom zulassen.

Zusammenfassend kommt den bekannten Prädispositionsgenen, die beim hereditären Mammakarzinom eine Rolle spielen, vermutlich auch eine Bedeutung für die Genese des

Tab 2 Etablierte Prognosefaktoren

Tumorgröße
 Nodalstatus
 Alter (< 35 Jahre)
 Grading
 Hormonrezeptorstatus
 Histologischer Tumortyp

Legende

Das klinische Management des sporadischen Mammakarzinoms beruht auf histopathologischen Prognosefaktoren.

sporadischen Mammakarzinoms zu. In jüngerer Zeit häufen sich Hinweise darauf, dass auch genetische Dispositionsfaktoren im Sinne einer komplexen genetischen Erkrankung eine Rolle beim Mammakarzinom spielen könnten. Hier könnten modellfreie Analyseverfahren, wie sie bei psychiatrischen Erkrankungen durchgeführt werden, zur Aufdeckung relevanter Hauptgene führen. Allerdings sind Gene bei den sporadischen Tumorformen überwiegend auf der Expressionsebene alteriert. Weitere Untersuchungen müssen klären, welche funktionelle Bedeutung diesen Alterationen zukommt und welche genetischen Mechanismen (z.B. Hypermethylierung) dafür verantwortlich sind. Im Mittelpunkt aktueller Untersuchungen stehen Gene, denen eine Bedeutung im Steroidstoffwechsel und bei der Schadstoffmetabolisierung zukommt. Umfangreiche Fall-Kontroll-Studien sowie Geschwister-Paar-Analysen auf bekannte SNP's (single nucleotide polymorphisms) können weitere Aufschlüsse geben.

Somatische Alterationen beim Mammakarzinom – Neue prädiktive und prognostische Faktoren?

Für die Therapieentscheidung bei einer Brustkrebserkrankung werden etablierte histopathologische Prognosefaktoren herangezogen (Tabelle 2). Dadurch werden viele Frauen mit frühen Tumorstadien übertherapiert. Da Brustkrebs eine komplexe und heterogene Erkrankung ist, die mit einer Akkumulation genetischer Alterationen einhergeht, könnte die Identifizierung

Tab 3 Somatische Alterationen in sporadischen Mammakarzinomen

Gene/Region	Modifikation	Frequenz (%)
Wachstumsfaktoren und Rezeptoren		
EGFR	Überexpression	20-40
Her-2/neu	Überexpression	20-40
FGF1/FGF4	Überexpression	20-30
TGF- α	Überexpression	n.a.
Intrazelluläre Signalmoleküle		
H-ras	Mutation	5-10
c-src	Überexpression	50-70
c-myc	Amplifikation	5-20
Zell-Zyklus-Regulatoren		
TP53	Mutation/Inaktivierung	30-40
RB1	Mutation/Inaktivierung	20
Cyclin D1	Überexpression	35-45
TGF- β	erniedrigte Expression	n.a.
Adhäsionsmoleküle und Proteasen		
E-cadherin	erniedrigte Expression	60-70
P-cadherin	erniedrigte Expression	30
Cathepsin D	Überexpression	20-24
MMPs	erhöhte Expression	20-80
uPA	erhöhte Expression	n.a.
PAI-1	erhöhte Expression	n.a.
Apoptose		
Bcl-2	Überexpression	30-45
TRAIL	erhöhte Expression	n.a.
Andere Gene		
nm23 (NME1)	erniedrigte Expression	n.a.
mdr-1	erhöhte Expression	n.a.

Legende

Gene, die in sporadischen Mammakarzinomen verändert vorliegen (modifiziert nach Couch FJ und Weber BL, 1998); (n.a. – nicht angegeben).

fizierung molekulargenetischer Faktoren mit prognostischer oder prädiktiver Bedeutung zu einer gezielteren Therapie beitragen. Eine Bewertung der derzeitigen prognostischen Faktoren für das Mammakarzinom wurde in einer Konsensuskonferenz vom College of American Pathologists (Fitzgibbons, 1999) durch eine multidisziplinäre Gruppe von Klinikern, Pathologen und Statistikern vorgenommen. Sie werden in drei 3 Kategorien eingeteilt:

I Faktoren mit erwiesener prognostischer Relevanz und Bedeutung für die Therapieentscheidung (Tabelle 2)

II Faktoren, die biologisch und klinisch umfangreich untersucht wurden, deren Bedeutung aber durch weitere Studien statistisch validiert werden muss (Her2/neu, p53, Invasion von Lymph- und Blutgefäßen, Proliferationsmarker MIB-1/Ki-67, S-Phase)

III alle anderen Faktoren ohne ausreichende statistische Datenlage (DNA-Ploidie, Tumorangiogenese,

EGFR, TGF α , bcl-2, pS2, Cathepsin-D)

Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren auf den Faktoren der Kategorie I, die den etablierten Prognosefaktoren entsprechen. Gene, die in sporadischen Mammakarzinomen Veränderungen zeigen, stellen potentielle neue Prognosefaktoren dar (Tabelle 3).

Für den Stellenwert des Her-2/neu (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2) als prädiktiver und prognostischer Faktor liegen zahlreiche Untersuchungen vor, deren Aussagen aber zum Teil widersprüchlich sind. Dem Her2/neu-Gen kommt eine Schlüsselfunktion für die Regulation von Zellwachstum und Differenzierung zu. Rund 20-30% der Mammakarzinomzellen zeigen eine Her-2/neu Überexpression, die nach Ligandenbindung zu einer erhöhten Zellproliferation führt und im Allgemeinen mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert ist. Patientinnen mit einer starken Her-2/neu Überexpression in den Tumorzellen sprechen in der Regel auf die Therapie mit dem rekomb-

binanten, humanisierten, monoklonalen Antikörper (Herceptin™) mit oder ohne Kombination mit Chemotherapeutika an. Es wird eine verlängerte progressionsfreie Zeit sowie ein verbessertes Gesamtüberleben beobachtet. Bei einer Her-2/neu Überexpression wird eine erhöhte Sensitivität gegenüber Anthrazyklin- und Taxanhaltigen Chemotherapien sowie ein geringeres Ansprechen auf Hormontherapien und eine CMF-Resistenz beschrieben.

Ein neuer Therapieansatz zur Modulation der Her-Familie ist die selektive Hemmung des EGFR-Signalweges (epidermal growth factor receptor). Durch den EGFR-Tyrosinkinase Inhibitor ZD1839 (Iressa™) wird die Signaltransduktion gehemmt, die eine Rolle bei der Proliferation und dem Überleben von Krebszellen spielt. Phase II Studien zeigen in der Therapie des fortgeschrittenen Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinoms einen deutlichen antitumorösen Effekt. Die Wirkung von ZD1839 wird derzeit in Kombination mit verschiedenen Chemotherapeutika auch für das Mammakarzinom getestet.

Tumorassoziierte Proteinase wie der Urokinase-Plasminogenaktivator (uPA) und sein Inhibitor PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1) sind in der Lage, die Basalmembran zu zerstören und haben dadurch eine Bedeutung für die Metastasierung. Umfangreiche klinische Studien belegen ihre Bedeutung als unabhängige Prognosefaktoren. Eine hohe Konzentration korreliert mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko und einem kürzeren Gesamtüberleben. Für nodal-negative Patientinnen mit einer niedrigen Konzentration von uPA und PAI-1 ergibt sich eine günstige Prognose. In einer prospektiv randomisierten Studie wird derzeit überprüft, ob bei diesen Patientinnen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.

Der Apoptose-induzierende Ligand TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) aus der Familie der TNF-Gene (tumor necrosis factor) ist ein vielversprechender Kandidat in der

Krebstherapie. Er initiiert den genetisch programmierten Zelltod durch Aktivierung der Zelloberflächen-Rezeptoren DR4 und 5 (death receptors 4/5). Es konnte gezeigt werden, dass in Mammakarzinom-Zelllinien durch TRAIL Apoptose induziert wird, während er auf normale epitheliale Mamma-Zelllinien keinen Einfluss hat. Für TNF und CD95, einem weiteren Mitglied der TNF-Genfamilie, wurde schon früher eine apoptotische Wirkung auf Krebszellen beschrieben. Bei in vitro und in vivo Untersuchungen ergab sich allerdings eine hohe Toxizität gegenüber normalen Zellen. Im Gegensatz hierzu zeigen in vivo Tests mit TRAIL eine ausgeprägte Apoptose-Induktion bei Karzinomzellen ohne toxische Wirkung auf normale Zellen. Die molekulare Basis der Sensitivität vieler Karzinomzelllinien gegen TRAIL und der Resistenz normaler Zellen ist ungelöst. Zum einen wird die Expression von Rezeptoren diskutiert, die TRAIL binden aber keine Apoptose induzieren. Zum anderen wird ein intrazellulärer Caspase-Inhibitor diskutiert, der die Resistenz normaler Zellen bedingt. Derzeit werden Untersuchungen zum synergistischen klinischen Einsatz von TRAIL mit Chemotherapeutika (i.e. Taxane, Topoisomeraseinhibitoren) bzw. Bestrahlungstherapie durchgeführt.

Die Entwicklung von Chemo-resistenten Tumoren stellt ein großes Problem in der Behandlung von Krebspatienten dar. Hierbei spielt die verminderte Aufnahme von Molekülen in die Zelle, die Zunahme der Sekretion oder die verminderte Detoxifikation eine Rolle. Im Mittelpunkt der Untersuchungen steht die Familie der ABC-Transporter (ATP-binding cassette transporter). Hierbei handelt es sich um transmembrane Proteine, die nach ATP-Bindung verschiedene Moleküle durch die Zellmembran transportieren können. Der erste identifizierte ABC-Transporter war das mdr-1 (multi-drug-resistance 1 Gen; ABC B1), das in die Chemo-resistenzentwicklung gegen Doxorubicin, Adriamycin und Paclitaxel involviert ist. In vitro Tests mit Ribozymen gegen das mdr-1 Transkript zeigten eine Verminderung der Expression. Als ein weite-

rer Mechanismus der Chemo-resistenz wird die Überexpression von anti-apoptotischen Genen wie dem bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2) beschrieben. Erste Studien mit Antikörpern gegen diesen potenten Apoptoseinhibitor werden bei B-Zelllymphomen durchgeführt. Aktuelle Analysen von Chemo-resistenzgenen tragen zum besseren Verständnis der Resistenzentwicklung und deren möglicher Überwindung bei.

Es konnten weitere Gene identifiziert werden, die im sporadischen Mammakarzinom alteriert sind. Hierbei handelt es sich um Onkogene, Tumorsuppressorgene und Mutatorgene, die insbesondere im Zellzyklus, bei der Wachstumsregulation und der Apoptose eine Rolle spielen. Sie zeigen vor allem Veränderungen auf Expressionsebene (Tabelle 3). Bis auf eine Korrelation vom Mutationen im E-Cadherin-Gen mit lobulären Mammakarzinomen konnte bisher keine klinisch relevante Assoziation von genetischen Alterationen und histopathologischen Subtypen bzw. Tumorstadien hergestellt werden.

Der Einfluss epigenetischer Mechanismen bei der Geninaktivierung scheint nach neueren Untersuchungen für die Genese von sporadischen Tumoren von besonderer Bedeutung zu sein. Die Methylierung in der Promotorregion führt zu einer verminderten Transkription des betreffenden Gens.

Durch neue Verfahren wie die Chip-analyse können Tumorproben mit einer großen Anzahl von Gensonden hybridisiert und auf ihr genetisches Expressionsprofil hin analysiert werden (van't Veer, 2002). Diese Daten können zur Identifikation relevanter Signalwege führen und zum besseren Verständnis der Tumorbiologie beitragen. Die Korrelation der individuellen Expressionsprofile mit klinischen Krankheitsverläufen und speziellen Tumorparametern kann zu einer Identifikation von Genen führen, die mit einem besseren oder schlechteren Krankheitsverlauf verbunden sind. Dies könnte eine verbesserte Risikostratifizierung für oder gegen eine adjuvante Therapie ermöglichen. Ziel ist

die Erstellung eines individuellen Tumorprofils zur Entwicklung eines individualisierten, effizienten und nebenwirkungsarmen Therapieschemas.

Literatur

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (1999) : Krebs in Deutschland; 2. aktualisierte Auflage, Saarbrücken.

Bergh J, Norberg T, Sjogren S, Lindren A, Holmberg L. Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in breast cancer patients particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy. *Nat Med* 10;1029.

Chen J, Birkholtz GG, Lindblom P, Rubio C, Lindblom A (1998) The role of ataxia-telangiectasia heterozygotes in familial breast cancer. *Canc Res* 53;1167-1171.

Couch FJ und Weber BL (1998) Breast Cancer. In: Vogelstein B, Kinzler KW. *The Genetic Basis of Human Cancer*. McGraw-Hill, 551.

Easton DF (1994). Cancer risks in AT-heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 66;177-82.

Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GN, Ruby SG, O'Malley F, et al. (1999). Prognostic Factors in Breast Cancer, College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Path Lab Med* 124:966-78.

Freihoff D, Kempe A, Beste B, Wappenschmidt B, Kreyer E, Hayashi Y, Meindl A, Krebs D, Wiestler OD, von Deimling A, Schmutzler RK (1999). Exclusion of a major role for the PTEN tumour-suppressor gene in breast carcinomas. *Br J Cancer* 79:754-8.

Schmutzler RK, Bierhoff E, Werkhausen T, Fimmers R, Speiser P, Kubista E, Krebs D, Zeillinger R, Wiestler OD, von Deimling A (1997). Genomic deletions in the BRCA1, BRCA2 and TP53 regions associate with low expression of the estrogen receptor in sporadic breast carcinoma. *Int J Cancer*. 74:322-5.

van't Veer L, Dai H, van de Vijver M, He YD, Hart AM, Mao M, Peterse HL, et al. (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome in breast cancer. *Nature* 415:530-36.

Waha A, Sturme C, Kessler A, Koch A, Kreyer E, Fimmers R, Wiestler OD, von Deimling A, Krebs D, Schmutzler RK (1998). Expression of the ATM gene is significantly reduced in sporadic breast carcinomas. *Int J Cancer*. 78:306-9.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Rita K. Schmutzler
Universitäts-Frauenklinik
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel. 0228 287 5449
Fax 0228 287 5446
rks@uni-bonn.de