

Fanconi Anämie Symposium zum 70. Geburtstag von Frau Prof. Dr. med. Traute Schroeder-Kurth

Brigitte Royer-Pokora



Am 16. Mai 2000 wurde Frau Prof. Schroeder-Kurth 70 Jahre alt. Fünf Jahre nach der Entbindung von ihren Pflichten als Direktorin der Abteilung für Zytogenetik und als kommissarische Leiterin des Heidelberger Instituts für Humangenetik ist sie weiterhin aktiv in ihrem Beruf tätig. Seit mehr als 10 Jahren widmet sie sich hauptsächlich ethischen Fragen in der Medizin. Als Mitglied interdisziplinärer (Ethik-)Kommissionen des BMBF, der DFG, der Bundesärztekammer, der GfH, der Universität Heidelberg und europäischer Organisationen hat sie die ethischen Aspekte der medizinischen Genetik zu Gehör gebracht und in zahlreichen Veröffentlichungen diskutiert. Ein Beispiel ihres Engagements für ethische Fragen findet sich auch in dieser *edition*, welches der seltenen Erbkrankheit Fanconi Anämie gewidmet ist. Die Erforschung der zytogenetischen und klinischen Aspekte der Fanconi Anämie hat das gesamte wissenschaftliche Leben von Frau Schroeder-Kurth bestimmt. Als genetische Beraterin hat sie zahlreiche Betroffenenfamilien betreut und ärztlich begleitet. Ihr Interesse am Schicksal der Patienten mit dieser überaus komplexen Erkrankung besteht unvermindert fort und sie hat, zusammen mit Ihrem Mann Hans-Joachim Kurth, zur Gründung einer eigenen Stiftung zur Unterstützung der FA-Forschung an der Universität Würzburg geführt. Die Beiträge aus dem Würzburger Institut in dieser *edition* zeugen von den ersten Früchten dieser überaus großzügigen Förderung. Zur Würdigung ihrer fundamentalen Beiträge und ihrer über 35-jährigen Tätigkeit auf dem Gebiet der FA-Forschung wurde im Juli des Jahres 2000 ein Symposium in Würzburg veranstaltet, dessen Vorträge in der vorliegenden *edition* in aktualisierter Form wiedergegeben werden.

Traute Schroeder wurde in Heidelberg geboren und schloss die Schule in Glücksstadt mit dem Abitur ab. Nach kurzer Tätigkeit als MTA in Berlin studierte sie Medizin in Hamburg und legte ihr Staatsexamen im Jahre 1961 ab. Sie kehrte dann nach Heidelberg zurück und war im Institut für Humangenetik tätig, wo sie 1964 ihre Promotionsarbeit zum Dr. med. anfer-

Zusammenfassung

Aus Anlass des 70. Geburtstages von Frau Prof. Schroeder-Kurth werden ihre Beiträge zur Fanconi Anämie-Forschung gewürdigt. Ihre Entdeckung der erhöhten spontanen Chromosomenbrüchigkeit im Jahre 1964 führte zu einer verbesserten Diagnostik und stellte erstmals den direkten Zusammenhang zwischen genetischer Instabilität und erhöhtem Neoplasie-Risiko her. Ihre sorgfältigen zytogenetischen Untersuchungen beschrieben u.a. das Mosaik-Phänomen bei FA, als dessen Grundlage in jüngster Zeit somatische Reversionen der konstitutionellen Mutationen gefunden wurden. Die Bedeutung von Patienten-Registern als wichtige Grundlage für die Etablierung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen wurde von Frau Schroeder-Kurth frühzeitig erkannt und zusammen mit Arleen Auerbach in New York umgesetzt. Derzeit beschäftigt sich die Jubilarin intensiv mit ethischen Problemen in der Medizin, zu denen auch die nicht-diagnostische Forschung an Kindern mit Fanconi Anämie gehört.

Schlüsselwörter

Traute Schroeder-Kurth, Fanconi Anämie, Chromosomen-Instabilität, Chromosomenbruch-Analyse, Genotyp-Phänotyp Korrelationen, ethische Fragen in der Medizin.

Summary

On the occasion of her 70th birthday, the contributions of Traute Schroeder-Kurth to Fanconi anemia research are reviewed. Her discovery of increased spontaneous chromosome breakage in 1964 led to improvements of the laboratory diagnosis of FA and lead to the realization of a close causal connection between genetic instability and the pathogenesis of neoplasia. Schroeder-Kurth's careful cytogenetic studies include some of the first descriptions of the mosaicism-phenomenon in FA, which is now being recognized as a consequence of frequent somatic reversions of one of the constitutional mutations. The necessity for patient registries as basis for genotype-phenotype correlations was recognized early by Traute Schroeder-Kurth and realized together with Arleen Auerbach in New York. The current interests of Traute Schroeder-Kurth focus on ethical problems in medicine, including research on children with FA.

Keywords

Traute Schroeder-Kurth, Fanconi anemia, chromosome breakage, genetic instability and cancer, ethical issues in medical research

tigte und sich 1971 für das Fach Humangenetik habilitierte. Im Institut für Humangenetik in Heidelberg unter der Leitung von Prof. Friedrich Vogel etablierte sie eines der ersten diagnostischen Zytogenetik-Labors in Deutschland. 1975 wurde Frau Schroeder zur wissenschaftlichen Rätin und Professorin ernannt. Gleichzeitig wurde sie Leiterin einer neuen Abteilung (Zytogenetik) des Institutes für Humangenetik in Heidelberg. Bis dahin waren ihre Hauptaufgaben in der Erforschung und Diagnostik menschlicher Erkrankungen. Parallel dazu entwickelte sie die genetische Beratung von Patienten und Familien als ein zentrales Arbeitsgebiet der angewandten Humangenetik. Frau Schroeder hat damals dieses Arbeitsgebiet zu einem für sie persönlich wichtigen Thema der Humangenetik gemacht, mit dessen praktischen und theoretischen Grundlagen sie sich bis heute beschäftigt. Sie engagierte sich außerdem aktiv für die labormäßigen, medizinischen und ethischen Aspekte der pränatalen Diagnostik, die Ende der sechziger Jahre ebenfalls in die Humangenetik Einzug hielt. Nachdem 1974 das Heidelberger Institut für Humangenetik in den Neubau im Neuenheimer Feld umzog, wurden zusätzliche Räume für die genetische Beratung zur Verfügung gestellt. Frau Schroeder wurde Leiterin der genetischen Beratungsstelle, die der Abteilung für Zytogenetik angeschlossen wurde. In Würdigung ihrer vorbildlichen Tätigkeit in der akademischen Lehre, Forschung und Patientenversorgung, sowie für ihre wegweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der medizinischen Ethik erhielt sie 1996 das Bundesverdienstkreuz.

Am Beginn ihrer wissenschaftlichen Laufbahn stand die bahnbrechende Entdeckung der erhöhten spontanen Chromosomenbrüchigkeit bei der Fanconi Anämie. Ich erinnere mich, wie sie berichtete, als sie die hohe Brüchigkeit der Chromosomen von FA-Patienten zuerst beobachtet hatte, dass die meisten Kollegen vermuteten, dass es sich hierbei um einen Zellkulturartefakt handeln müsse und ihr empfahlen, die Chromosomenpräparationen zu wiederholen. Es ist sicher ihrem Forscherinstinkt zu ver-

danken, zu dem auch Hartnäckigkeit und Mut zum Betreten von wissenschaftlichem Neuland gehört, dass sie diese ungewöhnliche Beobachtung weiter verfolgt hat und diese Beobachtung auch, entgegen der allgemeinen Vorbehalte, publizierte. Geholfen hat dabei sicher die Tatsache, dass Friedrich Vogel Herausgeber der neu gegründeten Zeitschrift „Humangenetik“ war, so dass die Arbeit ohne Verzögerung publiziert werden konnte. Sie berichtete mir, dass Kollegen, die sie damals auf einer USA-Reise besuchte, Präparate und Bilder mit ganz ähnlichen Chromosomen-Läsionen aus ihren Schubladen holten, welche sie bisher als Artefakte eingestuft und nicht beachtet hatten. Damit war die Grundlage für die pathogenetisch wichtige Erkenntnis der Chromosomeninstabilität bei FA geschaffen und ein völlig neuer wissenschaftlicher Arbeitsbereich zur Untersuchung der Ursachen der FA sowie anderer Krankheiten mit genetischer Instabilität eröffnet worden. Die Chromosomenbruchanalyse eröffnete darüber hinaus die zytogenetische Bestätigung bzw. den Ausschluss einer FA bei Patienten mit verdächtigen Symptomen.

Die von Traute Schroeder im Jahre 1964 erstmals beschriebene genetische Instabilität in Metaphasen von Patienten mit Fanconi Anämie verlangte nach Interpretationen. Zunächst wurde an einen Stoffwechseldefekt mit messbarem Enzym- oder Vitaminmangel gedacht. Das war auch ein Grund, warum Frau Schroeder zu einem einjährigen Aufenthalt bei Robert de Mars und Klaus Patau in Madison/Wisconsin aufbrach, um dort biochemische Analysen von Fibroblastenkulturen durchzuführen, in der Hoffnung, später mit solchen Methoden die Grundlage für die FA näher erfassen zu können. Frau Schroeder selbst hatte in ihren weiteren Arbeiten jedoch den Schluss gezogen, dass die FA vermutlich nicht durch einen einzigen Stoffwechselenzymdefekt bedingt wird, sondern dass verschiedene Genmutationen für das FA-Krankheitsbild verantwortlich sein könnten. Sie hat sich ausführlich mit dem Krankheitsverlauf von FA-Patienten beschäftigt und in ihrer Abtei-

lung wurden zahlreiche Promotionsarbeiten und wissenschaftliche Projekte durchgeführt. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass die zytogenetischen Ergebnisse der einzelnen Patienten während des individuellen Krankheitsverlaufes erhebliche Schwankungen aufwiesen. So konnten Klone mit chromosomalen Umbauten in Lymphozytenkulturen einiger Patienten über mehrere Jahre beobachtet werden, die später wieder verschwanden. Aus heutiger Sicht wissen wir, dass es sich bei diesen Verläufen um sogenannte Mosaik-Patienten handelt, bei denen die Funktion eines der beiden Allele durch intragene Rekombination oder andere Formen von Rückmutationen wiederhergestellt wird. Weitere Untersuchungen ihrer Arbeitsgruppe hatten zum Ziel, Klastogene zu identifizieren, welche die Chromosomenbrüchigkeit der Lymphozytenkulturen erhöhen und damit die diagnostische Aussagekraft verbessern konnten. Dies gelang endgültig, als Arleen Auerbach die Chromosomenbrüchigkeit von FA-Zellen mit DEB (Diepoxbutan) induzieren konnte. Von Wunder und Fleischer wurde 1983 in der Heidelberger Abteilung der Survival-Test für Lymphozytenklone entwickelt, mit der sich FA- von Nicht-FA-Fällen unterscheiden ließen. Als einen weiteren grundlegenden Beitrag zum Verständnis des Krankheitsbildes hat Traute Schroeder die formale Genetik der FA erarbeitet und gezeigt, dass die FA einem rezessiven Erbgang folgt. Die auf Grund ihrer extensiven zytogenetischen Untersuchungen vermutete genetische Heterogenität konnte jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht erklärt werden. Die unterschiedlichen Phänotypen und Verlaufsformen der FA machten Langzeitbeobachtungen und eine sorgfältige Dokumentation der Befunde erforderlich. Zelluläre Unterschiede oder Gendefekte konnten zu diesem Zeitpunkt noch nicht in eine schlüssige Genotyp-Phänotyp Korrelation eingeordnet werden. Neben einer reduzierten DNA-Ligase Aktivität in FA-Zellen konnten trotz intensiver Bemühungen keine anderen fehlenden oder aberranten Enzyme gefunden werden.

1980 gelang es Zakrezewski und Sperling in Komplementierungsexperimenten, die Existenz von zumindest zwei unterschiedlichen FA-Genen nachzuweisen. Damit waren zwei essentiell wichtige und grundlegende Beobachtungen der FA in Deutschland gelungen: der Nachweis der spontanen Chromosomenbrüchigkeit durch Traute Schroeder und der Nachweis der genetischen Heterogenität durch die Komplementationsexperimente von Sperling und Mitarbeitern. Im Laufe der folgenden Jahre haben sich nach dem Zentrum Heidelberg auch in Berlin, Würzburg, Hamburg und Düsseldorf FA-Forscherguppen entwickelt, die wichtige Beiträge zur FA geleistet haben und deren Erkenntnisse in der vorliegenden *edition* dargestellt sind.

Frau Schroeder-Kurth hat sich schon sehr früh mit der Bedrohung von FA-Patienten durch maligne Erkrankungen auseinandergesetzt. Als Erklärung für das erhöhte Malignitäts-Risiko postulierte sie einen kausalen Zusammenhang zwischen der chromosomalen Instabilität und Krebsentstehung auf Grund einer gestörten DNA-Reparatur. In ihrer Arbeit „Genetische Faktoren der Krebsentstehung“, die 1972 in der Zeitschrift „Fortschritte der Medizin“ publiziert wurde, beschreibt sie ihre Hypothese zur Krebsentstehung bei Krankheiten mit Chromosomeninstabilität. Sie entwickelte ein Modell, bei dem eine unbekannte Anzahl von Mutations-schritten zur Entstehung von Leukämien und anderen Neoplasien notwendig ist. Einige Jahre später wurde ein ähnliches Modell von Vogelstein als das „multiple hit model“ für die Entstehung des Kolonkarzinoms publiziert. Traute Schroeder postulierte, dass auf Grund genetischer Instabilität zunächst klonale primäre Krebszellen gebildet werden, die sich dann durch Selektionsdruck *in vivo* weiter entwickeln bis zur letztendlichen klinischen Manifestation der Krebserkrankung. In einer aktuellen Arbeit wird dieses Postulat als die „darwinian selection in tumors“ von Cahill, Kinzler, Vogelstein und Lengauer umfassend bestätigt. In ihrer Arbeit von 1972 beschreibt Traute Schroeder drei Haupthypothesen, die auch heu-

te noch aktuell und interessant sind und die in den meisten Fällen durch neue molekulargenetische Arbeiten belegt werden können. So weist z.B. ihre Beschreibung der spezifischen Veränderungen in Tumorzellen auf die später entdeckten Tumorsuppressor- und Onkogene hin. Darüberhinaus postulierte Traute Schroeder, dass Keimbahnmutationen in bestimmten Genen ein erhöhtes Prädispositionsrisiko für Tumorerkrankungen darstellen können. Zu diesen gehörten nach ihrer Auffassung die FA, das Bloom-Syndrom, die Ataxia teleangiectasia sowie die Erkrankung Xeroderma pigmentosum. Mit dieser konzeptionellen Arbeit hat sie schon 1972 einen wissenschaftlichen Weitblick gezeigt, der durch die molekulare Krebsforschung der letzten Jahre vielfach bestätigt wurde.

Die zytogenetischen, klinischen und experimentellen Erkenntnisse zur FA wurden von Traute Schroeder-Kurth zusammen mit Auerbach und Obé 1989 in einer Monografie „Fanconi Anemia – Clinical, Cytogenetic and Experimental Aspects“ zusammengefasst. Dieses Werk ist noch heute ein Standardwerk für alle, die sich mit FA beschäftigen. Besonders schwierig gestaltet sich die FA für Kliniker, da die klinischen Bilder variieren von nahezu unauffälligen Phänotypen bis hin zu Patienten mit schweren Missbildungen. Der Krankheitsverlauf ist schwer vorhersagbar, einige Patienten benötigen eine sofortige Therapie, andere können lange Zeit ohne medikamentöse Unterstützung leben. Das Leben von Kindern und Erwachsenen ist durch Panzytopenien, Blutungen, Leukämien oder andere Krebserkrankungen bedroht. Auch im prä-anämischen Stadium sind erhöhte und spontan induzierte Chromosomeninstabilitäten nachzuweisen und Patienten oder Probanden ohne erhöhte Chromosomeninstabilität haben in der Regel keine FA, allerdings gibt es die interessante Ausnahme der Mosaik-Konstellation, wie sie von Helmut Hanenberg in Würzburg vorgestellt wurde. Die Chromosomeninstabilität wurde von Frau Schroeder-Kurth als zellgenetische Manifestation einer genetischen Disposition für die Entstehung von Leukämien und anderen

Neoplasien interpretiert. Klonale Zellen ohne Anzeichen von Malignität sind über Jahre beobachtbar. Die spontane Chromosomeninstabilität kann sich von Patient zu Patient und von Familie zu Familie unterscheiden. Außerdem sind individuell unterschiedliche Sensitivitäten gegenüber verschiedenen Klastogenen zu beobachten. Nach den Erkenntnissen von Frau Schroeder-Kurth sind zytogenetische Untersuchungsergebnisse von zahlreichen Faktoren abhängig und deshalb von Labor zu Labor nicht unbedingt miteinander zu vergleichen. Bei den heterozygoten Eltern und den gesunden Geschwistern kann man unter geeigneten Bedingungen ebenfalls eine erhöhte Chromosomeninstabilität beobachten. Frau Schroeder-Kurth hat sich deshalb für rigore Standards in der zytogenetischen Diagnostik eingesetzt.

Im Rahmen ihrer Tätigkeit in der genetischen Beratung und der Betreuung von Familien mit FA hat Frau Schroeder-Kurth sehr viele Patienten gesehen und es war daher naheliegend, dass sie maßgeblich an der Erstellung eines internationalen FA-Registers beteiligt war, mit dem erste epidemiologische Studien zu diesem seltenen Krankheitsbild möglich wurden. Zusammen mit ihrer Kollegin Arleen Auerbach aus New York hat sie das internationale FA-Register (IFAR) gegründet. Ich erinnere mich, dass sie jeden Sommer nach New York fuhr, um persönlich an der Erweiterung des IFAR-Registers mitzuarbeiten. Die Auswertung dieser Daten zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede im Fehlbildungsmuster und den hämatologischen Symptomen zwischen den Patienten in USA und Europa gibt. Dieses Register hat leider nicht dazu beigetragen, dass die Zeit zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose einer FA wesentlich verkürzt wird, obwohl die behandelnden Ärzte und Humangenetiker durch die Fragebögen des IFAR und durch die Aktivitäten der Selbsthilfeorganisationen inzwischen wesentlich besser über FA informiert sind als vor Beginn des IFAR-Registers. Leider zählt die FA auch weiterhin zu den Erkrankungen mit unsicherer Erfassung, variablen zytoge-

netischen Befunden und einer Diskordanz zwischen unterschiedlichen Untersuchungsmethoden. Deshalb ist es wichtig, ein funktionierendes Register weiterzuführen, in dem die Verläufe und Befunde der Patienten genau dokumentiert werden, um das Krankheitsbild FA klinisch, genetisch, prognostisch und therapeutisch in optimaler Weise zu verstehen und die Patienten betreuen zu können. Seit 1993 ist Traute Schroeder daher Gründungsmitglied der europäischen FA Forschungsorganisation (EUFAR).

Zwischen 1990 und 2000 führten die Komplementierungsexperimente der Arbeitsgruppen von Manuel Buchwald in Toronto und Hans Joenje in Amsterdam zur Identifizierung von sieben FA-Komplementationsgruppen, wobei die meisten deutschen Patienten der Gruppe A angehören. Das erste FA-Gen wurde 1992 kloniert, bis schließlich im Jahr 2002 das jüngste FA-Gen von Alan D'Andrea und Mitarbeitern identifiziert wurde. Es gibt jetzt sieben FA-Gene, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, und FANCG, wobei FANCD1 und FANCB beide auf Mutationen im gleichen Gen beruhen. Die spektakuläre Entdeckung war, dass bei Patienten mit FA-B und FA-D1 eine biallelische Inaktivierung des bereits bekannten Brustkrebsgens BRCA2 vorlag. Durch diese Entdeckung wird die frühe Vermutung von Frau Schroeder-Kurth bestätigt, dass eine direkte Verbindung und teilweise Identität zwischen den FA-Genen und DNA-Reparaturkomplexen besteht. Über diese faszinierenden Zusammenhänge berichtet Martin Digweed, dessen Arbeitsgruppe einen entscheidenden Anteil an der Kartierung und Aufklärung des FANCG-Gens hatte. Die molekulare Aufklärung der bisherigen FA-Gene führte zu einem Modell für den FA-Pathway, wobei sich die einzelnen FA-Proteine, induziert durch Schäden in der DNA zu einem Komplex im Zytoplasma zusammen lagern, welcher in den Kern transloziert wird, wo sich weitere Proteine assoziieren, wie z.B. die BRCA1- und BRCA2-Proteine. Dieser aktive Repairkomplex ist vermutlich an der Aktivierung des DNA-Synthe-

se-Checkpoints und an der Reparatur von DNA-Schäden beteiligt.

Damit ist das Jahr 2002 zu einem sehr spannenden Jahr für die FA-Forschung geworden. Die Herausgabe dieses Sonderbandes zu Ehren von Frau Schroeder-Kurth markiert eine neue Ära des engen Zusammenhangs zwischen FA- und Krebsforschung. Im Hinblick auf die rasanten Entwicklungen in der molekularen Humangenetik und Medizin ist zu hoffen, dass vielleicht schon anlässlich eines Symposiums zum 75. Geburtstag von Frau Schroeder-Kurth über neue Therapieansätze für FA-Patienten berichtet werden kann. Ich bin sicher, dass Frau Schroeder-Kurth diese Entwicklungen mit der ihr eigenen wissenschaftlichen Neugier und menschlichen Anteilnahme weiter verfolgen und begleiten wird. Dass sie dies bei guter Gesundheit tun kann, wünschen alle ihre Mitarbeiter, Kollegen und Freunde von Herzen.

Publikationen von Traute Schroeder-Kurth zur Fanconi Anämie (Auswahl)

Schroeder TM, Anschutz F, Knopp A (1964) Spontaneous chromosome aberrations in familial panmyelopathy. *Humangenetik*.1:194-6.

Schroeder TM, Kurth R (1971) Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease. *Blood*.37:96-112.

Schroeder TM, Drings P (1973) Course study of Fanconi's anemia in an adult. *Verh Dtsch Ges Inn Med*.79:477-81.

Schroeder TM (1974) Relationship between chromosomal instability and leukemia. *Hamatol Bluttransfus*.14:94-6.

Schroeder TM, German J (1974) Bloom's syndrome and Fanconi's anemia: demonstration of two distinct patterns of chromosome disruption and rearrangement. *Humangenetik*.25:299-306.

Schroeder TM, Tilgen D, Kruger J, Vogel F (1976) Formal genetics of Fanconi's anemia. *Hum Genet*.32:257-88.

Schroeder TM, Drings P, Beilner P, Buchinger G (1977) Clinical and cytogenetic observations during a six-year period in an adult with Fanconi's anaemia. *Blut*.34:119-32.

Schroeder TM, Stahl-Mauge C (1979) Mutagenic effects of isonicotinic acid hydracide in Fanconi's anemia. *Hum Genet*.52:309-21.

Schroeder TM, Pohler E, Hufnagl HD, Stahl-Mauge C (1979) Fanconi's anemia: terminal leukemia and „Forme fruste“ in one family. *Clin Genet*. 16:260-8.

Schroeder TM (1982). Genetically determined chromosome instability syndromes. *Cytogenet Cell Genet*.33:119-32.

Auerbach AD, Schroeder TM (1982) First announcement of the Fanconi anemia International Registry. *Blood*.60:1054.

Vijayalaxmi, Wunder E, Schroeder TM (1985) Spontaneous 6-thioguanine-resistant lymphocytes in Fanconi anemia patients and their heterozygous parents. *Hum Genet*.70:264-70.

Hager HD, Schroeder-Kurth TM, Vogel F (1982) Position of chromosomes in the human interphase nucleus. An analysis of nonhomologous chromatid translocations in lymphocyte cultures after Trenimon treatment and from patients with Fanconi's anemia and Bloom's syndrome. *Hum Genet*.61:342-56.

Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM (1989) International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood*.73:391-6.

Joenje H, Lo ten Foe JR, Oostra AB, van Berkel CG, Rooimans MA, Schroeder-Kurth T, Wegner RD, Gille JJ, Buchwald M, Arwert F (1995) Classification of Fanconi anemia patients by complementation analysis: evidence for a fifth genetic subtype. *Blood*.86:2156-60.

Seyschab H, Friedl R, Sun Y, Schindler D, Hoehn H, Hentze S, Schroeder-Kurth T (1995) Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. *Blood*.85:2233-7.

Wegner RD, Henrichs I, Joenje H, Schroeder-Kurth T (1996) Fanconi anemia complementation group E: clinical and cytogenetic data of the first patient. *Clin Genet*.50:479-82.

Altay C, Alikasifoglu M, Kara A, Tuncbilek E, Ozbek N, Schroeder-Kurth TM (1997) Analysis of 65 Turkish patients with congenital aplastic anemia (Fanconi anemia and non-Fanconi anemia): Hacettepe experience. *Clin Genet*.51:296-302.

Toraldo R, Canino G, Tolone C, D'Avanzo M, Porfirio B, Hoehn H, Schroeder-Kurth T, Pistoia V (1998) Variable response to the diepoxybutane test in two dizygotic twins with Fanconi's anemia and flow cytometry for diagnosis confirmation. *Pediatr Hematol Oncol*.15:45-54.