

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** - (1986-1987)

**Vereinsnachrichten:** [Jahresbericht 1986]

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 30.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## I. EINLEITUNG DES PRAESIDENTEN

Das Provisorium des Akademiesekretariates an der Hebelstrasse musste länger als vorgesehen, während des ganzen Berichtsjahres 1986, beibehalten werden. Erfreulicherweise konnten zum Jahreswechsel unsere angestammten Räume im renovierten Wildt'schen Haus aber doch bezogen und seit Beginn 1987 mit zweckmässig erneuerter Büroinfrastruktur in Betrieb genommen werden.

Eine besondere Note des Berichtsjahres bedeuten die insgesamt fünf Forschungspreise im Umfang von Fr. 120'000.--, welche die Akademie 1986 verleihen konnte. Mit je Fr. 30'000.-- wurden die von der Begutachtungskommission für den Robert Bing-Preis selektionierten drei ex-aequo-Kandidaten, die Herren Privatdozenten Dr. H.R. Brenner, Basel, Dr. A. Fontana, Zürich, und Dr. W. Waespe, Zürich, ausgezeichnet. Die Preisverleihung fand anlässlich der Senatssitzung am 30. Mai 1986 in Bern statt. Der erstmals verliehene Jakob Klaesi-Preis von Fr. 30'000.-- wurde ex-aequo an Frau PD Dr. A. Wirz-Justice, Basel, sowie an Herrn PD Dr. P. Baumann, Lausanne, verliehen. Die Uebergabe der Preisurkunden erfolgte am 5. Juni 1986 im Rahmen eines von der World Psychiatric Association veranstalteten internationalen Symposiums anlässlich der Centenarfeier der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel. Die Akademie durfte sich für die Ausrichtung des Jakob Klaesi-Preises auf die Mithilfe der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie stützen, was an dieser Stelle dankbar vermerkt sein soll.

Als vom Bund unterstützte Institution der Forschungsförderung waren wir aufgefordert, im Hinblick auf die Beitragsperiode 1988-91 unser entsprechendes Mehrjahresprogramm auszuarbeiten. Die Subventionseingabe ist Ende September 1986 erfolgt. Sie liegt im Wortlaut als Anhang dem vorliegenden Jahresbericht bei. Für die SAMW-Aktivitäten im engeren Sinn sollte es ausreichen, die per Ende der ersten Beitragsperiode im laufenden Jahre 1987 erreichte Subventionshöhe von Fr. 550'000.-- für die kommenden vier Jahre realiter aufrechtzuerhalten. Hingegen sahen wir uns veranlasst, ein Spezialbegehren des Dokumentationsdienstes (DOKDI) geltend zu machen und hiefür um eine Erhöhung des Bundesbeitrags von Fr. 100'000.-- p.a. nachzusuchen. DOKDI soll dadurch in die Lage versetzt werden, zu Lasten der Akademie einen Medizininformatiker vollamtlich zu engagieren, um einerseits dem rasch wachsenden Trend zur Modernisierung und Automatisierung der Dokumentationsmethoden gewachsen zu sein, ohne andererseits die bisherigen Benützergebühren erhöhen zu müssen.

Was die Tätigkeit unserer diversen Kommissionen betrifft, verweise ich auf die Berichterstattung der jeweiligen Präsidenten im Anhang zum vorliegenden Rapport. Ein zusätzlicher Hinweis sei jedoch auf zwei von der SAMW mitgetragene Kommissionen gestattet, die administrativ nicht unserer Akademie, sondern der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft angegliedert sind: Es handelt sich im einen Fall um die **Ethik-Kommission für Tierversuche** unter dem Präsidium von Prof. Dr. H. Ruh, Zürich, welche um die Verbreitung und Einhaltung des Gedankenguts der vor einigen Jahren aufgestellten Richtlinien für wissenschaftliche Tierversuche besorgt ist. Der zweite Fall betrifft die im Frühjahr 1986 unter dem Präsidium von Prof. Dr. R. Hütter, ETH Zürich, neu konstituierte **Schweizerische Kommission für biologische Sicherheit von Forschung und Technologie (SKBS)**, welche drei Arbeitsgruppen (Experimentelle Genetik/Technologie/Oekologie) umfasst und der Konferenz der schweizerischen wissenschaftlichen Akademien unterstellt ist. In dieses neue Organ ist die ehemalige "Kommission Arber" unserer Akademie mitintegriert worden. Für die verdienstvolle langjährige Arbeit von Prof. Arber und seiner Kommissionsmitglieder sei auch an dieser Stelle der aufrichtige Dank im Namen der SAMW ausgesprochen.

Auf grosse Nachfrage ist der neu herausgegebene Index schweizerischer Stiftungen und Fonds für Forschungsbeiträge, Stipendien und Preise auf dem Gebiet von Medizin und Biologie gestossen, der im Berichtsjahr revidiert und ergänzt worden ist. Den Mitarbeiterinnen im Sekretariat sei hiefür zusätzlich gedankt.

Dankbare Anerkennung gilt abschliessend sämtlichen Kolleginnen und Kollegen, die im Vorstand oder in den Kommissionen an den Arbeiten der SAMW beteiligt waren. Sie alle haben mitgeholfen, das von Behörden und privaten Donatoren unserer Akademie erneut erwiesene Vertrauen bestmöglich zu rechtfertigen.

Basel, im April 1987

Der Präsident: Prof. Dr. A. Cerletti

## II. GREMIEN

### 1. Senat

Der Senat trat am 30. Mai 1986 in Bern zu seiner Jahresversammlung zusammen.

Änderungen in der Zusammensetzung des Senats:

- Prof. A. Labhart, Zürich, ist seit 15.10.1985 emeritiert. An seiner Stelle wurde Prof. J. Angst, Zürich, ernannt.
- Prof. Ernst Lüscher: Zuwahl in den Senat (Koordinator für medizinische COST-Programme)

### 2. Vorstand

Der Vorstand trat im Berichtsjahr zu zwei Sitzungen am 22. April 1986 und 18. Dezember 1986 in Bern zusammen.

### III. T A E T I G K E I T E N

#### 1. K o m m i s s i o n e n

##### Commission centrale d'éthique médicale de l'ASSM

La commission a accueilli un nouveau membre, le Prof. Thierry Deonna, professeur associé au Département de Pédiatrie de la Faculté de Médecine de Lausanne.

La commission a tenu cette année 3 séances officielles. Plusieurs problèmes ont été en outre discutés par petits groupes ou/et par correspondance. Les principaux sujets abordés sont les suivants:

##### Commissions d'éthique et de coordination de la recherche clinique dans les hôpitaux et les instituts universitaires

Il convient de rappeler que notre commission a élaboré, avec l'aide d'experts de diverses disciplines des "Directives pour la recherche expérimentale sur l'homme", en accord avec la "Déclaration d'Helsinki-Tokyo" de l'Assemblée médicale mondiale de 1975 et les "Directives du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS)" de 1982.

D'autre part la commission a pour tâche d'établir le contact avec les commissions d'éthique médicale des hôpitaux et des instituts universitaires de notre pays, de favoriser l'échange d'informations et de fonctionner comme centre de coordination entre les différentes commissions locales.

Compte tenu des différences entre nos hôpitaux et instituts, non seulement quant à leur importance mais aussi quant à leur intérêt pour la recherche clinique et leur engagement dans ce domaine, il existe évidemment une grande diversité de commissions locales.

Un questionnaire avait été envoyé en 1978 par notre commission à tous les hôpitaux et instituts du pays pour connaître leur structure et leur fonctionnement. Les réponses reçues, trop partielles, furent inutilisables. Il a donc été décidé, cette année, de reprendre tout ce problème et de commencer par des exposés sur deux des commissions actuellement fonctionnelles, celle de l'hôpital universitaire de Zurich (Madame Dr Siegenthaler, présidente) et celle du Département de médecine de l'hôpital universitaire de Genève (Prof. Fabre, président). Les textes de ces deux exposés sont reproduits à la fin de ce rapport.

Les entretiens qui ont fait suite à ces exposés, au cours de nos séances de cette année, ont montré la nécessité de compléter nos directives par des propositions plus précises sur le fonctionnement de ces commissions, avec des projets de chartes. Cette tâche est confiée à un groupe de travail de notre commission qui envisagera les divers aspects de la recherche clinique actuelle: principes, risques et efficacité, consentement informé, responsabilité civile, directives pour la rédaction de protocoles de recherche, coordination, le tout sous-tendu par la notion fondamentale du "devoir d'essai".

#### Directives pour les soins aux personnes âgées

"The worth of a society is judged by the manner in which it treats its old people."

(Albert Einstein)

L'éthique des soins aux personnes âgées constitue une des préoccupations actuelles de notre commission. Elle en avait déjà abordé un des aspects en établissant, en 1976, les directives pour l'accompagnement à fin de vie (euthanasie). Plus récemment, elle a pris conscience des nombreux autres problèmes éthiques que posent les soins aux personnes âgées, soit à domicile, soit en milieu hospitalier, soit enfin et surtout dans les établissements non hospitaliers - pensions, hômes, foyers d'accueil -, destinés aux personnes de plus en plus nombreuses dont l'état de santé physique ou psychique est trop bon pour qu'une hospitalisation soit nécessaire, mais trop précaire pour permettre le maintien à domicile. C'est à ce sujet que notre commission a créé, en juin, en collaboration avec la Société suisse de Gérontologie et Pro Senectute, une commission chargée d'examiner s'il est possible d'établir des directives, éventuellement des recommandations pour la protection des personnes âgées qui

séjournent dans les établissements qui leur sont destinés et pour la qualité des soins qui doivent leur être prodigués. Cette commission est présidée par le Prof. H. Schultz, juriste à Thoune, membre de la commission d'éthique. Elle comprend des médecins et des infirmières spécialisés dans le domaine de la gériatrie, ainsi que des responsables d'établissements pour personnes âgées et des juristes.

La Commission tient compte dans ses travaux des réflexions et recommandations faites jusqu'à maintenant par diverses institutions de notre pays - associations médicales, Association Suisse des Infirmières, Pro Senectute etc. - ainsi que des rapports et règlements établis par les Départements de la Santé de certains cantons.

Les sujets médico-sociaux qu'aborde cette commission sont nombreux et complexes. Une attention particulière est vouée aux problèmes des conditions d'autorisation des personnes désirant exploiter des pensions (hômes ou foyers d'accueil), à leur capacité et à leurs qualités humaines, à la formation et aux compétences du personnel soignant ainsi qu'aux responsabilités des médecins que l'établissement choisira, leurs tâches étant non seulement de soigner des malades mais aussi de s'assurer, sur un plan plus général, que les personnes accueillies bénéficient de la prise en charge que leur état médico-social requiert.

L'objectif principal de nos réflexions est de rappeler que le placement en institution d'une personne âgée est une décision lourde de conséquence pour elle, généralement douloureuse, et que, de ce fait, des garanties doivent être envisagées d'une manière très rigoureuse pour qu'à tous les niveaux - direction, administration, soins médicaux et infirmiers -, dans les petites comme dans les grandes institutions et en tout temps, des mesures soient prises afin que ces personnes puissent être protégées et entourées avec respect et affection, quels que soient leurs handicaps psychiques ou physiques, et afin que leur individualité et leur dignité humaine soient assurées, chaque être humain étant unique et irremplaçable. Ces aspects médico-sociaux sont inséparables des principes fondamentaux de notre éthique médicale.

## Ethique de la médecine de la reproduction et de la génétique humaine

### Commission de coordination et de surveillance pour la fécondation in vitro (FIV) et le transfert d'embryons (TE)

Cette commission est présidée par le Prof. W. Herrmann, chef du Département de Gynécologie de l'Hôpital Universitaire de Genève (membre de la Commission d'experts pour la génétique humaine et la médecine de la reproduction du Département Fédéral de l'Intérieur); son secrétaire est le Dr Hj. Müller, généticien, Département de Pédiatrie, Bâle. La commission a réuni le 27 juin à Bâle 14 gynécologues et obstétriciens des différentes facultés de médecine et des autres hôpitaux et cliniques privées concernés par ce problème.

Il est évident que l'application pratique de nos Directives dans notre pays dépend de l'accord des médecins responsables des principaux centres qui pratiquent ces méthodes, raison pour laquelle la commission a été heureuse des conclusions auxquelles cette séance a abouti et satisfaite de pouvoir bénéficier à l'avenir des expériences et des conseils de ces collègues, grâce aux contacts réguliers que le Prof. Herrmann et le Dr Müller maintiendront avec eux (détails voir Annexe 1).

### Règlements cantonaux

La commission est d'avis que les lois ne suffisent pas à régler les problèmes d'éthique. Elles sont trop souvent formulées avec lenteur, dépassées par les progrès de la science lorsqu'elles sont libellées. Il nous paraît néanmoins souhaitable que des règlements cantonaux puissent être établis, aussi simples que possible, sans empiéter sur la liberté professionnelle du médecin, en se référant à nos Directives "actuelles", respectant leur "flexibilité", leur possibilité de se modifier en fonction des rapides progrès réalisés dans ce domaine.

Grâce à la collaboration du président de la commission de coordination, de nos collègues gynécologues et des médecins cantonaux, nous avons pu inciter les Départements de Santé des cantons de Genève, Vaud et Neuchâtel à établir de

tels règlements. Il est souhaitable que des textes semblables puissent être élaborés prochainement dans d'autres cantons; les contacts nécessaires ont été pris à ce sujet.

Extraits des règlements mentionnés:

- Département de Prévoyance sociale et de Santé publique du canton de Genève

Règlement du Conseil d'Etat concernant les conditions relatives à la pratique des fertilisations in vitro et des transferts d'embryons dans les établissements médicaux privés, 28.5.1986

... Art. 3 "la fécondation in vitro et le transfert d'embryons sont pratiqués dans le respect des directives médico-éthiques et des directives pratiques de l'Académie suisse des sciences médicales, dans leur dernière version. "

- Département de l'Intérieur et de la Santé Publique du canton de Vaud

Directives du Conseil d'Etat du 15.9.1986 sur la procréation humaine assistée

... Art. 3 "les interventions dans le domaine de la procréation humaine assistée sont pratiquées conformément aux recommandations et directives émises à ce sujet par l'Académie suisse des sciences médicales dans leur version la plus récente. "

- Service cantonal de la Santé publique du canton de Neuchâtel

Directives du médecin cantonal du 16.10.1986 relatives à l'insémination artificielle hétérologue et à la fécondation in vitro à l'intention des médecins, hôpitaux et cliniques du canton

... Référence "... le médecin responsable doit s'en remettre aux directives médico-éthiques pour le traitement de la stérilité par fécondation in vitro et transfert d'embryons telles qu'établies dans leur dernière version par l'Académie suisse des sciences médicales."

Ethique de la génétique humaine

Ce sujet, dont chacun connaît l'actualité, la complexité et la gravité a donné lieu, au cours de nos séances, à diverses réflexions, basées sur l'importante documentation que nous avons reçue.

Il a été décidé de maintenir la commission multidisciplinaire présidée par le Dr Hj. Müller, généticien, commission qui avait travaillé d'une manière particulièrement consciencieuse et efficace à l'élaboration des Directives pour la fécondation in vitro et le transfert d'embryons: "Commission de la bioéthique dans la manipulation d'embryons et de cellules germinatives" - "Kommission für Bioethik im Umgang mit menschlichen Keimzellen und Embryonen".

Nous serons concernés par les problèmes d'éthique médicale qui se poseront à la commission créée cette année, sur l'initiative du Prof. W. Arber - entre autres -, président de la Commission pour la génétique expérimentale de l'ASSM: "Commission suisse interdisciplinaire pour la sécurité biologique dans la recherche et dans ses applications" (CSSB) - "Interdisziplinäre Schweizerische Kommission für Biologische Sicherheit von Forschung und Technologie" (SKBS). Cette commission est présidée par le Prof. R. Hütter, Zurich. Le Prof. A. Cerletti, président de l'ASSM, et le sous-signé assistent à ses séances.

## Recommandations d'éthique médicale pour la stérilisation

(Stérilisation des sujets atteints de déficience mentale)

Au cours d'un colloque de parents d'enfants mentalement handicapés tenu au Schloss Wartensee, il a été remarqué que la situation actuelle s'accompagne d'une insécurité juridique et qu'il serait souhaitable de réexaminer les directives de l'ASSM. En mai, les Profs H. Kind (Directeur de la Policlinique universitaire de Psychiatrie de Zurich), H. Schultz et J. Bernheim, anciens membres de la commission de préparation des directives, accompagnés du Prof. J. Guinand et du sous-signé se sont réunis en sous-commission pour entendre Me F. Nüscherer, avocat à Zurich, ainsi que le pasteur P. Rutishauser (Horn) et Madame Dr G. Hirter, psychiatre à Hérिसau. L'entretien a concerné d'une part les handicapés légers, pour lesquels nos interlocuteurs ont suggéré de renforcer les conditions formulées par l'ASSM, d'autre part les handicapés profonds, pour lesquels il a été demandé que l'interdiction absolue formulée par l'ASSM soit nuancée.

La sous-commission a entendu avec beaucoup d'intérêt les témoignages qui lui ont été rapportés. A la suite d'un long échange de vues très cordial, la sous-commission a fait les commentaires suivants:

Les recommandations de l'ASSM se rapportent à la relation médecin-patient et forment des règles de conduite à l'intention du médecin. Leur objectif est de garantir la liberté personnelle du patient et de tenir compte au mieux de ses intérêts, selon le jugement clinique du médecin. Les recommandations ne sont pas destinées à intervenir dans des intérêts juridiques plus larges. La sous-commission est d'avis que la situation et les tendances évolutives actuelles n'imposent pas, à court terme, un changement dans les recommandations de 1981.

Les détails des conclusions de ces entretiens, approuvées par Me Nüscherer et coll., peuvent être communiqués sur demande.

## Divers

Notre Commission a été admise comme membre de l'Association Européenne des Centres d'Ethique Médicale, Présidente: Dr Nicole Léry, Lyon; Secrétaire: Dr Edouard Boné, Bruxelles.

Plusieurs membres de notre commission ont participé, au cours de cette année, à différents colloques et congrès, en Suisse et à l'étranger, en rapport avec les problèmes d'éthique qui nous concernent actuellement. Le sous-signé a pris part à la 20e Conférence du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS), à Acapulco, Mexique, en septembre. Sujet: "Déséquilibre dans la main d'oeuvre sanitaire: conflits et perspectives d'avenir" - "Health Manpower out of Balance: Conflicts and prospects". Des représentants de 40 pays étaient présents (voir rapport: "ANHANG VIII"). Il a également participé à la réunion annuelle du Comité Consultatif National d'Ethique à Paris en décembre.

## Conclusions

La Commission d'éthique de l'ASSM est consciente du fait que si le concept de morale médicale existe depuis fort longtemps, c'est au cours de ces dernières années seulement que l'éthique médicale est venue au grand jour dans les milieux médicaux, paramédicaux et les médias. Cet intérêt général, récent, pour l'éthique, a des raisons évidentes. La médecine a fait plus de progrès au cours de ces dernières décades que pendant les siècles derniers; elle a pris une nouvelle dimension et une puissance sans précédent; elle a acquis entre autre le pouvoir de prolonger la vie et celui beaucoup plus grave d'en maîtriser le début. Un autre aspect de la mutation subie par la médecine moderne est le fait qu'en peu d'années, les transformations de la société lui ont posé des problèmes de plus en plus complexes, d'ordre technique, démographique, économique et autres problèmes témoignant de l'interdépendance des approches contemporaines du fait humain. La médecine ne peut plus espérer y apporter seule et pour son propre compte sa propre réponse. Elle est concernée par eux tous, mais ils débordent son champ d'application. C'est la raison pour laquelle toutes les commissions d'éthique médicale, émanant d'organisations internationales, nationales ou locales, sont largement multidisciplinaires. L'ASSM estime que le médecin doit rester au centre de ces institutions, d'une part afin de ne pas disperser les

responsabilités, d'autre part du fait que c'est lui, le médecin (et l'infirmière/er), chercheur ou praticien, qui est lié en premier lieu par les principes éthiques de son pays et de son temps.

Les Directives et Recommandations exposées ici constituent quelques exemples des préoccupations actuelles de la Commission d'éthique de l'ASSM, qui sera bientôt confrontée à d'autres problèmes de plus en plus nombreux et complexes, peut-être celui du coût de la santé, de la limitation, du rationnement de la médecine, qui existent déjà dans certains pays d'Europe, où les diverses classes socio-économiques et les diverses classes d'âge ne sont pas égales devant la maladie, où une discrimination a lieu par exemple à l'égard des sujets âgés, pour des raisons économiques, en ce qui concerne certaines méthodes de traitement. Nous n'en sommes pas là, mais la menace existe. Il est enfin évident que nous devons nous sentir étroitement concernés par les problèmes de santé mondiale.

Cette évolution nous oblige à situer notre éthique médicale dans une perspective de plus en plus large. Si le pouvoir conféré au médecin demeure inséparable d'une éthique de la responsabilité personnelle à l'égard de chacun des individus, uniques et irremplaçables, qu'il accompagne dans la souffrance, dans la solitude et sur le chemin de la mort, le médecin d'aujourd'hui ne peut plus ignorer le contexte social et économique dans lequel le malade lui-même et la médecine s'inscrivent, et le médecin de demain le pourra moins encore. D'une relation singulière et privilégiée au malade, il sera toujours amené davantage à étendre son éthique de la responsabilité médicale au groupe social, familial, communautaire et à la collectivité toute entière et à trouver, entre les besoins des individus et les intérêts de la collectivité, le point d'équilibre, le compromis difficile dont chacun connaît la nécessité.

Au terme de ce rapport, je désire exprimer ma vive reconnaissance aux membres de notre Commission, ainsi qu'à Madame K. Buchwalder, secrétaire, pour leur collaboration efficace et très cordiale.

Le Président: Prof. B. Courvoisier

Mitglieder der Zentralen medizinisch-ethischen Kommission der SAMW

Prof. Dr. B. Courvoisier, Genf, Präsident  
PD Dr. J.-Ph. Assal, Genf  
Prof. J. Bernheim, Genf  
Prof. Dr. A. Cerletti, Basel, Präsident SAMW  
Prof. Dr. Th. Deonna, Lausanne  
Frau Dr. C. Ernst-Allemand, Zürich  
Prof. Dr. J. Girard, Basel  
Prof. J. Guinand, Neuenburg  
Prof. Dr. H.P. Hartmann, Zürich  
Prof. Dr. H.-R. Marti, Aarau  
Dr. E. Rossetti, Ambri  
Mlle R. de Roulet, Genf  
Dr. H.-R. Sahli, Thun  
Prof. Dr. H. Schultz, Thun  
Frau Dr. G. Siegenthaler-Zuber, Zürich  
Dr. V. Tatti, Bellinzona  
Frau M. Zierath, Basel  
Dr. K. Zimmermann, Zürich

3 Beilagen

## ANNEXE 1

### In vitro Fertilisation und Embryotransfer 1986 in der Schweiz

In ihren "medizinisch-ethischen Richtlinien für die in vitro Fertilisation (IVF) und den Embryotransfer (ET) zur Behandlung der menschlichen Infertilität" fordert die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW), dass die an den einzelnen Kliniken für die Durchführung von IVF/ET verantwortlichen Aerzte ihre Teams bei der Zentralen medizinisch-ethischen Kommission registrieren und diese auch jährlich über alle mit diesen Methoden durchgeführten Behandlungsversuche, über das Schicksal der Embryonen sowie über die erzielten Schwangerschaften und deren Ausgang informieren. Als Koordinationsorgan wurde eine kleine Subkommission unter dem Präsidium von Prof. Walter Herrmann, Genf, geschaffen.

Um den Kontakt zwischen den IVF/ET-praktizierenden Aerzten und den Organen der Akademie zu fördern, fand am 27. Juni 1986 eine gemeinsame Aussprache im Holsteinerhof, Kantonsspital Basel, statt. Daran nahmen Vertreter der 7 registrierten Teams aus den Kantonen Aargau, Basel, Genf, Tessin, Waadt (2 Teams) und Zürich teil, die über ihre bisherige Tätigkeit informierten. Zur einheitlichen Erfassung aller diesbezüglichen Aktivitäten wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Herrmann von Dr. A. Campana, Locarno, ein dafür geeignetes Formular entworfen.

Bis zum 1.1.1987 wurden in der Schweiz bei über 400 Paaren Behandlungsversuche mit IVF/ET unternommen. Frauen mit verschlossenen Eileitern stellten die weitaus häufigste Indikationsgruppe (mehr als 75 %). 20 durch IVF gezeugte Kinder kamen bis Ende 1986 zur Welt. Aus verschiedenen Gründen kann in der Schweiz nur allmählich der beachtlichen Nachfrage nach IVF/ET nachgekommen werden; jährlich ist mit 500 bis 1200 neuen IVF/ET-Sterilitätsbehandlungsversuchen zu rechnen. Die neuen Methoden der Reproduktionsmedizin stossen in verschiedenen Regionen unseres Landes auf beachtliche Widerstände. Auch ist ihre Finanzierung nicht geregelt.

Seit kurzem wird auch der intratubare Gametentransfer (GIFT) angewandt. Die erste Geburt nach GIFT ist 1986 in Locarno registriert worden.

In der sehr offen geführten Diskussion kritisierten mehrere Teams, dass die Richtlinien im Zusammenhang mit IVF keine Keimzellspende zulassen, obwohl die artifizielle Insemination mit Spendersamen von der SAMW gebilligt wird. So kann die Methode auch für genetische Indikationen nicht angewandt werden. Mit der strikten Ablehnung von Forschungsuntersuchungen an Embryonen ist man einverstanden. Eine Revision der IVF/ET-Richtlinien wurde von keinem Team angeregt.

Die gemeinsame Aussprache hat gezeigt, wie wichtig es ist, einen kontinuierlichen Informationsfluss zwischen der Aerzteschaft, ihren Standesorganisationen und den Organen der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften anzustreben. Vor allem ist auch das direkte Gespräch mit den für IVF/ET verantwortlichen Aerzten notwendig, um die Uebersicht über die diesbezüglichen Aktivitäten in unserem Lande zu behalten und um Probleme zu erkennen, die sich bei der Anwendung der Methoden ergeben. Um diesem Ziel weiterhin nachzukommen, ist eine weitere ähnliche Aussprache am 21. August 1987 vorgesehen.

**Dr. Hansjakob Müller**

## ANNEXE 2

### Zusammenfassung des Referates von Frau Dr. G. Siegenthaler über Ethische Kommissionen am Universitätsspital Zürich vom 14.2.1986

Ethische Kommissionen wurden an folgenden Kliniken gegründet: 1972 Kinderspital, 1976 Medizinische Klinik (zugeordnet Dermatologische Klinik), 1978 Gynäkologische Klinik, Orthopädische Klinik Balgrist und Medizinische Poliklinik. Letzterer schlossen sich 1980 die Neurologische Klinik, die Neurochirurgische Klinik und 1985 das Zentrum für MR des Röntgendiagnostischen Zentralinstitutes an. 1979 gründeten die ORL-Klinik und die Rheumaklinik eine Ethische Kommission, 1980 die Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie und 1982 die Geburtshilfliche Klinik. Alle übrigen Kliniken des USZ haben keine Ethischen Kommissionen gegründet.

Die Zusammensetzung der Kommissionen variiert von Klinik zu Klinik. Während am Departement für Innere Medizin (Medizinische Klinik und Medizinische Poliklinik) Wert darauf gelegt wird, dass kein Mitglied der Kommission selbst Forschung betreibt und der Klinikdirektor keinen Einfluss nimmt auf die Entscheide der Ethischen Kommission, gibt es Kliniken, deren Kommission vom Klinikdirektor präsiidiert wird oder in welchen wissenschaftlich tätige Mitglieder über die Projekte mitentscheiden. In fast allen Kommissionen nehmen ein Psychiater, ein Jurist und ein praktizierender, an der betreffenden Klinik ausgebildeter Arzt in die Kommission Einsitz. Je nachdem finden sich Vertreter des Pflegedienstes, des Spitalpfarramtes und des Sozialdienstes in der Kommission. Die Sitzungsfrequenz der verschiedenen Kommissionen ist ebenfalls unterschiedlich und variiert von 1 bis 2 Mal jährlich bis zu 10 Mal jährlich. Die Ethischen Kommissionen von 2 Kliniken sind seit ihrer Gründung noch nie zusammengetreten. Ausser am Kinderspital und an der Gynäkologischen Klinik beschäftigen sich die Ethischen Kommissionen vorwiegend mit wissenschaftlichen und Forschungsprojekten. Definitive Rückweisungen solcher Projekte sind sehr selten, Rückweisungen für Ergänzungen (unklares Protokoll, unklare Zielsetzung, fehlende Versicherung) kommen immer wieder vor. An der Gynäkologischen Klinik werden vorwiegend Probleme der Behandlung Schwerkranker, der Beziehungen zwischen Arzt und Patientinnen, Probleme der psychischen Belastung des Pflegepersonals usw. behan-

delt. Am Kinderspital stehen die Probleme schwer geschädigter Neugeborener sowie schwerkranker Kinder im Vordergrund. Die Kommissionen der Medizinischen Klinik und der Medizinischen Poliklinik können auch für Fragen der Weiterbehandlung Schwerkranker konsultiert werden. In den meisten Fällen trifft jedoch der Klinikdirektor die Entscheidung nach Anhörung der involvierten Aerzte, Pflegepersonen und Angehörigen. Die Referentin geht dann besonders auf die Arbeit der Ethischen Kommission der Medizinischen Poliklinik ein, deren Vorsitz sie seit 7 Jahren innehat. Der Kommission gehören weiter an ein Psychiater, ein Jurist und ein praktizierender Internist, der mehrere Jahre als Oberarzt an der Medizinischen Poliklinik tätig war. Für Belange der Neurologischen Klinik nimmt ein Neurologe Einsitz in die Kommission, für Belange der Neurochirurgischen Klinik ausserdem ein Neuroophthalmologe. Die Neurochirurgische Klinik hat jedoch bisher keine Projekte eingebracht. Nach anfänglichem Widerstand gegen diese Kommission (1978 wurden keine Projekte vorgelegt, 1979 deren zwei, 1980 deren 5) ist sie seit 1981 voll akzeptiert und behandelt zwischen 16 und 21 Projekte jährlich. Es werden dabei auch Projekte in Zusammenarbeit mit dem Departement für Chirurgie beurteilt, ebenso solche vom Hirnforschungs-Institut, dem Institut für biologisch-mathematische Psychologie und vom Stadtärztlichen Dienst. Sämtliche Forschungsprojekte mit Versuchen am Menschen (Patienten oder freiwillige Probanden) müssen der Ethischen Kommission vorgelegt werden. Zu einfachen Studien (Arzneimittelprüfungen, Dosisfindungsstudien usw.) nehmen die Mitglieder der Kommission auf dem Zirkularweg Stellung. Kompliziertere Studien (Nationalfondsprojekte, Phase-I-Studien) werden an einer gemeinsamen Sitzung behandelt, wobei der Projektleiter eventuell zugezogen wird. Es finden durchschnittlich 1 bis 2 Sitzungen jährlich statt.

Die Referentin ist der Ansicht, dass sich die Gründung der Ethischen Kommission gelohnt hat. Sie hatte in erster Linie einen erzieherischen Effekt auf die wissenschaftlichen Forschungsgruppen, indem sie diese zwang, für jede Untersuchung ein klares Protokoll zu verfassen. Zudem werden die Interessen des Patienten und der freiwilligen Versuchsperson durch die Ethische Kommission besser geschützt als früher. Es wird als wichtig erachtet, dass die Ethische Kommission jederzeit bereit ist, auch neue Aufgaben zu übernehmen und je nach Notwendigkeit auch weitere Sachverständige in ihre Kommission aufnimmt. Es ist wertvoll, wenn die Zusammensetzung der Kommission über mehrere Jahre gleichbleibt, da eine grössere Erfahrung in der Beurteilung der eingereichten Projekte nützlich ist.

ANNEXE 3

L'Activité  
d'une Commission d'Éthique Médicale

---

J. Fabre, Monique Boesch, Nicole Hunziker  
P. Alberto, A. Bisetti, J.L. Crochet, P. Dayer  
A. Donath, J.P. Doret, A. Junod, R. Lerch

Département de médecine, Université de Genève

Adresse de correspondance

Prof. Jean Fabre  
Hôpital Beau-Séjour  
Hôpital Cantonal Universitaire

1211 Genève 4

Résumé

Fondée en 1973, la Commission d'éthique du Département de médecine de Genève a examiné jusqu'ici 497 projets de recherche sous leurs aspects éthiques et scientifiques. Nous exposons comment fonctionne cette commission pour assurer la protection des patients et des volontaires qui participent à des essais cliniques, mais aussi celle des chercheurs et de l'institution. L'analyse des 100 derniers protocoles examinés illustre la variété des problèmes qui se posent et, pour quelques-uns, la façon dont ils ont été résolus. Malgré des refus et de nombreuses demandes de modification, l'accueil, dans l'ensemble favorable, réservé aux décisions de la commission témoigne de l'utilité d'un tel contrôle qui, au-delà d'une mission proprement éthique, contribue à favoriser la qualité de la recherche clinique.

En 1964, à Helsinki, l'Association médicale mondiale énonçait les principes qui allaient promouvoir la création de commissions d'éthique médicale. Ceux-ci ont été complétés et précisés en 1975 lors de la Conférence de Tokyo, dans un texte couramment désigné sous le nom de "Déclaration d'Helsinki II", qui demeure la charte fondamentale en matière d'éthique dans la recherche clinique (4). Deux ans auparavant, dès 1973, avait été créée la Commission d'éthique et de coordination de la recherche du Département de médecine de Genève, qui devançait ainsi le vœu formulé en 1979 par l'Académie Suisse des Sciences médicales (10). L'exemple a bientôt été suivi dans toute la Suisse. Chaque Faculté de médecine y a sa commission d'éthique; il en va de même pour plusieurs hôpitaux régionaux (5).

Sans prétendre revenir sur les règles qui régissent l'éthique de la recherche chez l'homme, largement développées ailleurs (1, 2, 4, 5, 6, 7, 9), nous nous bornerons ici à présenter une série de données qui permettront de juger de façon concrète comment les choses se passent dans ce domaine au Département de médecine de Genève. Peut-être l'expérience acquise au cours des années pourra-t-elle bénéficier à des commissions en voie de constitution.

Le pionnier de notre commission fut indéniablement feu le **Professeur Claude Perrier**. Entouré du **Professeur Donath** et des **Drs Assal et Roux**, il élaborait un "Projet de charte d'une Commission d'éthique et de coordination de la recherche" qui reste aujourd'hui la base de notre activité (11, 12). La mission de la commission consiste à:

1. Examiner les projets de recherche sous leurs aspects éthiques et techniques. Il ne suffit pas, dans un plan d'étude, de minimiser le risque; il faut aussi considérer l'efficacité du projet, en termes de temps, d'effort, de frais, de moyens mis en oeuvre et de risques d'erreur. Une recherche futile détourne l'énergie de ses auteurs de domaines plus importants: c'est le problème des priorités. Une recherche mal conçue grève le budget social, expose son sujet à un risque injustifié et peut retarder la mise à disposition d'une méthode thérapeutique valable ou l'élimination d'un traitement

inefficace ou nocif. C'est dans cet esprit que la commission n'a pas pour seule préoccupation les problèmes d'éthique, mais aussi ceux de l'opportunité et de la qualité du plan proposé. Il paraît en effet difficile de ne pas attribuer une dimension éthique à la perfection technique des projets d'investigation chez l'homme.

2. Favoriser la coordination de la recherche en évitant que plusieurs groupes ne procèdent à des recherches similaires sans le savoir, et favoriser la circulation de l'information en matière de recherche.
3. Se tenir à la disposition des responsables du Département pour examiner des questions d'éthique médicale, sans empiéter en cela sur l'autorité des chefs de services, seuls responsables de l'éthique dans leurs services. Ainsi, la commission est occasionnellement saisie d'un problème éthique difficile en matière de traitement ou de prévention, et il arrive qu'un médecin s'entretienne avec un membre de la commission, généralement le président, pour faire le point devant une décision préoccupante. Mais c'est de loin l'examen des projets de recherche qui constitue la majeure partie de notre activité.

Tous les projets de recherche chez l'homme destinés à être conduits dans le Département doivent être présentés à la commission. A l'exception de rares essais sur des médicaments déjà commercialisés ou proches de l'être, cette règle est fidèlement suivie: il en faut rendre hommage à nos collègues et surtout au **Professeur Alfred Donath** qui, après le brusque décès de **Claude Perrier** en 1975, a présidé la commission pendant 8 ans et su affirmer son homogénéité et sa stature scientifique tout autant que morale. Cela représente une différence évidente avec d'autres milieux hospitaliers où il semble que seuls soient présentés à la commission d'éthique les projets pour lesquels il n'est pas possible de faire autrement - qu'il s'agisse de demandes au Fonds National de la Recherche ou d'essais sur des médicaments demandés par des firmes qui exigent l'approbation d'une commission d'éthique.

A fin 1985, au terme de 13 ans d'activité, la commission avait examiné 497 projets. Le **Tableau I** permet de suivre l'évolution du nombre des projets examinés, qui augmente rapidement entre 1977 et 1981 pour se stabiliser ensuite. Comme l'indique le **Tableau II**, ces projets proviennent de la plupart des services du Département de médecine, mais aussi d'ailleurs, en particulier du Département d'anesthésiologie, très actif en matière de recherches, ainsi que des Départe-

TABLEAU I

Nombre de projets de recherche examinés chaque année

1973	11
1974	12
1975	10
1976	18
1977	22
1978	28
1979	46
1980	39
1981	58
1982	56
1983	76
1984	63
1985	58
<u>Total</u>	<u>497</u>

## TABLEAU II

### Provenance des projets examinés entre 1976 et 1985

Aux services mentionnés sur ce tableau s'ajoutent les organismes suivants:  
Laboratoire Central, Stomatologie, Sandoz SA, Centre psycho-social,  
Hôpital de Monthey, Laboratoire d'hémostase,  
Radiologie, Médecine physique

	Nombre de projets
POLICLINIQUE ET ANGIOLOGIE	63
ANESTHESIOLOGIE *	57
ENDOCRINOLOGIE ET HYPERTENSION	56
ONCOLOGIE	41
MEDECINE NUCLEAIRE	33
CLINIQUE MEDICALE	24
CARDIOLOGIE	24
GASTRO-ENTEROLOGIE	20
INSTITUT BATTELLE *	18
RHUMATOLOGIE	16
CLINIQUE MEDICALE THERAPEUTIQUE	15
IMMUNO-ALLERGOLOGIE	11
DIABETOLOGIE	10
PNEUMOLOGIE	10
GERIATRIE	10
NEPHROLOGIE	8
MALADIES INFECTIEUSES	7
OPHTALMOLOGIE *	6
NEUROLOGIE	6
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *	3

\* Organismes extérieurs au Département de médecine

ments de médecine physique, d'oto-neuro-ophtalmologie et de radiologie, parfois de l'Institut Battelle et de quelques organismes extérieurs à Genève.

Au départ, la commission se voulait limitée à 4 membres pour être aisément convoquée. Avec un rythme de séances bimensuel, il a été nécessaire de l'élargir pour que les décisions puissent être prises par des assemblées suffisamment fournies malgré les inévitables absences pour congrès, vacances, etc. Actuellement, la commission se compose de 8 membres: le président, qui est un interniste général intéressé par les problèmes de pharmacologie clinique, un pneumologue très orienté vers l'étude des processus décisionnels, un oncologue, un spécialiste en médecine nucléaire, un médecin praticien, un pharmacologue clinicien - à qui est dévolu l'examen attentif des données expérimentales sur les médicaments qui nous sont proposés -, une dermatologue et une infirmière, apportant toutes deux, outre leur compétence professionnelle, l'élément humain capital lié à leur état de mère de famille. Un précieux conseiller juridique intervient quand il y a lieu. Tous sont désignés par le Collège du Département, pour une durée indéterminée. Pratiquement, on appartient à la commission d'éthique pendant de nombreuses années, ce qui assure la cohésion du groupe, fondée sur une ambiance amicale et le plaisir de travailler ensemble. Deux jeunes chercheurs sont invités à se joindre à l'activité de la commission par rotation d'un an.

### Le Fonctionnement de la Commission

Les protocoles de recherches, approuvés par le chef du service concerné, sont adressés au président de la commission à 10 exemplaires, en y joignant, pour les essais sur des médicaments, la documentation fournie par la firme pharmaceutique. Un net progrès dans la qualité et la clarté des projets a été obtenu par l'introduction d'une formule qui conduit le responsable à pointer les divers aspects qui doivent être envisagés (fig. 1).

Le président contrôle la présentation du projet, prend s'il y a lieu contact avec le responsable pour obtenir précisions ou compléments, puis en expédie un exemplaire à chaque membre de la commission pour examen, 3 jours avant la séance.

Les séances de la commission ont lieu 2 fois par mois; elles durent 1 à 3 heures. Ses débats, toujours fort animés, consistent à envisager les divers

FORMULE ACCOMPAGNANT TOUT PROTOCOLE ADRESSE A LA COMMISSION D'ETHIQUE

L'aide-mémoire de Perrier, Assal, Donath et Roux paru dans Médecine et Hygiène 33, 461-2, 1975 (distribué aux chefs de Services et d'Unités, à disposition au secrétariat du Prof. Fabre) est un guide utile pour la préparation d'un protocole de recherche à l'usage de la Commission d'éthique. Celle-ci ne peut se prononcer qu'en possession de données suffisantes permettant de comprendre l'intérêt, les modalités et les risques de l'étude envisagée.

Afin de mieux assurer la qualité de la recherche clinique à Genève et de limiter au strict minimum les délais d'examen des projets qui nous sont soumis, nous vous prions d'accompagner tout projet de la déclaration suivante:

.....  
Le projet de recherches annexé apporte toutes précisions utiles sur les points suivants, tels qu'ils sont développés dans l'article de Perrier et coll.

(cocher chaque point:  )

- Le projet est adressé à 10 exemplaires
- Titre du projet
- Responsable du projet (et collaborateurs s'il y a lieu)
- Etat de la question, étayé par quelques références
- Arguments étayant la raison d'être du projet
- Renseignements précis sur les substances ou procédés qui seront utilisés.  
Pour les médicaments: résumé des caractéristiques pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques d'après les essais antérieurs. Un exemplaire de la brochure à l'usage des investigateurs ou des médecins donnant des renseignements détaillés à cet égard est annexé.  
Pour les radionucléides, cf. Perrier et coll.: une comparaison concrète en termes de radiographies standard (thorax ou autre) est souhaitée.  
Pour les interventions chirurgicales, description et quantification documentée du risque.
- Objectif: questions posées; bénéfice escompté
- Type d'étude (cf. Perrier et coll.)
- Critères de jugement
- Modalités pratiques de l'étude détaillées de façon précise et concrète (quantité de sang prélevée, modalités et inconvénients des techniques utilisées, etc.) (cf. Perrier et coll.)
- Mode d'obtention du consentement informé. S'il y a lieu, information écrite qui sera présentée. S'il s'agit d'explications orales, indiquer de façon concrète comment seront présentés les inconvénients et le bénéfice pour le patient.
- Mesures de sécurité (prévention et correction des effets indésirables; retrait de l'étude, etc.)
- Couverture des risques, même sans faute professionnelle; pour les médicaments à l'étude, leur prise en charge par la firme doit être précisée.
- Liberté pour les auteurs de publier les résultats, quels qu'ils soient.

Date:

Signature du responsable du projet:

---

FIG. 1

aspects des nouveaux protocoles (généralement 2 ou 3 par séance) et les modifications obtenues pour ceux qui nous avaient déjà été soumis. Le répondant est parfois invité à la séance ou encore contacté ultérieurement par un membre de la commission. S'il y a lieu, on demande l'avis d'un expert. "La commission prend ses décisions à la majorité des voix. En cas de ballottage, le président tranchera", dit notre charte. En réalité, on parvient presque toujours à un consensus sans voter. Les membres de la commission impliqués dans un projet ne participent pas à la décision.

Pour chaque projet, le président dicte une lettre au responsable immédiatement après la séance pour l'informer des décisions et, presque toujours, pour faire des commentaires, exiger des précisions ou modifications, fournir des suggestions. La qualité de ces échanges avec les chercheurs joue un rôle décisif pour assurer le prestige de la commission, ou du moins ... pour obtenir qu'elle soit tolérée! Il est hors de doute que bien des projets ont bénéficié des suggestions proposées par la Commission d'éthique, et cela finit par se savoir.

Bien entendu, notre intervention ne doit pas entraîner de retard. Pour les 100 derniers protocoles examinés, il ne s'est pas écoulé plus de 11 jours en moyenne entre la réception d'un projet et l'envoi de la première réponse. Lorsqu'une demande de précisions ou modifications s'impose, l'acceptation finale intervient en moyenne 29 jours après l'envoi du protocole original, en éliminant 5 cas où les compléments d'information requis ont mis 3 à 8 mois pour parvenir à la commission!

### Type de Recherches envisagées

Sur 100 projets de recherches examinés, 67 portent sur des patients, 26 sur des volontaires en bonne santé et 7 sur ces deux types de sujets. Ainsi se trouvent posés des problèmes classiques pour toute commission d'éthique: les volontaires peuvent-ils appartenir à des professions médicales? Au contraire de ce qui a pu être dit, nous ne pensons pas que cela soit exclu, à l'expresse condition que n'intervienne aucune contrainte, même "morale"; les étudiants en médecine sont mieux placés que d'autres pour comprendre l'intérêt et les inconvénients d'une recherche. Les volontaires doivent-ils recevoir un dédommagement financier? Nous pensons que oui, dans une mesure raisonnable, et nous cherchons à obtenir une certaine unité en la matière.

Quarante protocoles allaient être conduits en milieu hospitalier, 44 ambulatoirement, 16 réunissaient ces deux conditions. Chez des sujets ambulatoires, le contrôle de l'observance thérapeutique doit faire l'objet d'un contrôle aussi rigoureux que possible - ce qui n'est pas toujours facile. Nous sommes très attentifs à la surveillance des patients ambulatoires, en particulier lors d'essais portant sur des médicaments modifiant la vigilance (définition précise des délais autorisant la conduite d'un véhicule) ou la pression artérielle.

Septante-trois protocoles portaient sur des médicaments à l'étude: en phase I dans 16 cas, phase II dans 16 cas, phase III dans 25 cas, phase IV dans 16 cas (interactions, indications inédites, comparaisons, modifications dans la préparation galénique ou étude de la pharmacocinétique).

Nous exigeons que la firme pharmaceutique intéressée prenne en charge la responsabilité civile de toutes les conséquences de la recherche en question (phlébite sur prise de sang, allergie, traumatisme imprévu, etc.) et non pas seulement les effets secondaires attendus ou inattendus de la substance testée - et cela, bien entendu, même s'il n'y a pas eu de faute professionnelle. Les prises de positions sont parfois plus difficiles en phase III quand il s'agit d'un médicament nouveau dont tout indique qu'il représente un progrès évident dont le malade aura la chance d'être bénéficiaire.

Il est nécessaire que le for juridique en cas de litige soit à Genève, ou au moins en Suisse, et cela ne va pas toujours sans résistance de la part des firmes: quelques projets ont été abandonnés pour cette raison.

Signalons enfin les problèmes locaux spécifiques dus à la proximité de la France, où les règlements excluent les recherches sur des volontaires en bonne santé et le recours aux isotopes radioactifs: cette situation appelle de notre part la plus grande vigilance dans l'examen des projets qui nous sont soumis.

Les 27 protocoles ne portant pas sur des médicaments concernent surtout des problèmes physio-pathologiques, l'introduction de thérapeutiques physiques (radiothérapie, stimulateurs cardiaques, respirateurs artificiels), des techniques opératoires, des prises de sang et d'urine ou des tests respiratoires chez des coureurs de Marathon, des enregistrements électrocardiographiques Holter chez des entraîneurs sportifs, des prélèvements de tissus lors d'interventions chirurgicales. Ils soulèvent parfois des problèmes en matière de responsabilité civile, où il importe que le risque fortuit soit inclus. La Commission d'éthique de l'Académie Suisse des Sciences médicales a été saisie,

afin que soit négociée une solution pleinement satisfaisante avec les compagnies d'assurance.

Le recours aux radio-isotopes fait l'objet d'un examen attentif: la dose administrée est-elle raisonnable? Est-elle rapidement excrétée en totalité (ce qui implique que des essais soient au préalable effectués chez l'animal)? Le problème envisagé ne pourrait-il pas être résolu en recourant à une autre méthode (dosage chimique, spectrométrie de masse, etc.)? Sur les 100 derniers projets examinés, 7 comportaient le recours à un radio-isotope: dans 2 cas, il s'agissait de tests déjà utilisés en clinique courante (mesure du filtrat glomérulaire par le  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA ou mesure du volume plasmatique par l'albumine marquée par l'iode 125); tous deux ont été acceptés. Sur les 5 autres, concernant des médicaments ou autres substances marquées par du carbone 14 ou du tritium: un seul a été accepté et un autre ne l'a été qu'en partie, ce qui illustre bien une politique restrictive en matière de radio-protection. On exige qu'il se soit écoulé plus d'un an entre deux prises de radio-isotopes chez le même sujet.

### Consentement informé

On trouvera ailleurs d'excellentes synthèses sur ce sujet capital (3, 9). C'est là un des domaines où nous sommes le plus souvent conduits à demander des modifications de protocole. Nous tenons à obtenir des textes d'information véridiques, clairs, compréhensibles pour chacun, dépourvus d'arguments promotionnels pour le nouveau médicament testé. Nous pourchassons les mauvaises traductions de l'anglais, les textes trop longs pour être réellement lus par des malades, les documents essentiellement destinés à couvrir l'investigateur ou la firme pharmaceutique.

Dans le prolongement de ce qui a été fait à la Policlinique de médecine de Genève pour l'information du patient sur son traitement, nous projetons une étude avec enregistrement pour analyser comment se fait l'information orale des candidats à un essai clinique et pour en améliorer la qualité - un sujet qui ne semble jamais avoir été abordé de façon systématique.

TABLEAU III

Décisions prises pour les 100 derniers projets soumis à la Commission

21	ACCEPTES D'EMBLEE TELS QUELS
15	ACCEPTES APRES MODIFICATIONS
31	ACCEPTES APRES MODIFICATIONS ET PRECISIONS
16	ACCEPTES APRES PRECISIONS
1	ORIENTE SUR LA COMMISSION DE PEDIATRIE
10	EN SUSPENS
6	REFUSES

TABLEAU IV

**Nature des demandes de modifications, précisions ou complément exigés  
pour les 100 derniers protocoles examinés**

---

	protocoles
Précisions sur le médicament	11
Essais chez l'animal	8
Essais chez l'homme	7
Précisions sur motivations (risque-bénéfice, etc.)	17
Précisions sur risques des examens	8
Critères d'inclusion	17
Critères d'exclusion	13
Problèmes de grossesse	2
Conduite de l'essai (légitimité d'un placebo, méthodologie, etc.)	76
Problèmes de radioactivité	5
Consentement informé	26
Problèmes d'analyse statistique	8
Responsabilité civile	24
For en Suisse	5
Liberté de publication	8

### Décisions finales

Le **Tableau III** fait état des décisions prises pour les 100 derniers protocoles examinés. Parmi les 6 refus, 4 concernaient des radio-isotopes (justification ou documentation insuffisante, doses trop élevées), un exprimait une réticence devant des endoscopies répétées, 2 reposaient sur l'insuffisance des justifications du projet. Quant aux 10 dossiers en suspens, il est probable que la moitié le resteront à jamais... Il s'agissait d'obtenir le for à Genève, l'attestation de prise en charge des risques par une firme pharmaceutique, des précisions toxicologiques ou des modifications de protocole.

On remarquera le nombre élevé des demandes de précisions complémentaires ou de modifications au protocole (**Tableau III**). Leur énumération (**Tableau IV**) illustre la variété des domaines qui appellent des prises de position. Les modifications exigées conduisent souvent à d'évidentes améliorations d'ordre éthique ou technique - les unes étant le plus souvent liées aux autres. Dans presque tous les cas, elles ont été acceptées très volontiers par les responsables. C'est là un encouragement pour la Commission d'éthique. Au-delà de son but premier, qui est la protection du patient, du chercheur et de l'institution, elle contribue ainsi, dans une certaine mesure, à favoriser la qualité de la recherche clinique.

## Bibliographie

1. American College of Physicians. Ethic Manual, Part II: Research. Ann. int. Med. 101, 263-274, 1984.
2. Donath A., Assal J.Ph., Roux J.L., Schulz P.: Recherche clinique et éthique médicale. Cahiers méd. 3, 904-907, 1977.
3. Epstein L.C., Lasagna L.: Obtaining informed consent. Form or substance. Arch. int. Med. 123, 682-688, 1969.
4. Fanchamps A.: Les essais de médicaments chez l'homme. Justification, conditions préalables, méthodes, problèmes. 1 vol. 84 p, Pharma Information, Bâle 1984.
5. Gsell O., Mach R.S. édts: Ethique et Médecine. Le respect du malade face aux progrès de la médecine. Symposium de l'Académie suisse des Sciences médicales, 28 - 29 mars 1980. Schwabe, Bâle, 1981.
6. Herrmann W.M., Wagner W.: Ethische Grundlagen und Probleme der klinischen Pharmakologie. In: Klinische Pharmakologie, Kuemerle, Munich, 1980.
7. Jonas H.: Philosophical reflections on experimenting with human subjects. Daedalus 98, 219-247, 1969.
8. Kirby M.D.: Informed consent: what does it mean? J. med. Ethics 9, 69-75, 1983.
9. Levine R.J.: Informed consent in research and practice: similarities and differences. Arch. int. Med. 143, 1229-31, 1983.
10. Mach R.S., Gsell O.: La création de commissions d'éthique médicale. Bull. Méd. Suisses 61, 256-257, 1980.
11. Perrier C.V., Assal J.Ph., Donath A., Roux J.L.: Directives pour la rédaction d'un protocole de recherche. Méd. Hyg. 33, 461-462, 1975.
12. Perrier C.V., Assal J.Ph., Donath A., Roux J.L.: Projet de charte d'une commission d'éthique et de coordination de la recherche clinique. Méd. Hyg. 33, 459-460, 1975.

## Commission "Recherches et réalisations en médecine appliquée"

Fondée en octobre 1985, la Commission présente pour la première fois son rapport sur un exercice annuel complet. Elle a tenu 3 séances officielles, les 12 février, 29 avril et 2 octobre, organisé deux ateliers de travail, le 15 janvier à Genève, avec l'Unité de traitement et d'enseignement pour diabétiques qu'anime le Dr J.-Ph. Assal, et les 23 et 24 janvier à Berne, en présence d'experts en pharmacologie clinique et en information médicale. Des problèmes spécifiques ont fait l'objet de plusieurs réunions restreintes entre certains membres de la Commission.

L'année 1986 a vu s'achever l'enquête auprès des médecins exerçant à la campagne ou en montagne que nous avons organisée avec la collaboration du Centre interdisciplinaire de recherches sur la santé, à St Gall, et du Collège suisse de médecine pratique. Cette enquête a été conduite au moyen d'un questionnaire adressé en décembre 1985 à 600 praticiens installés dans les communes de Suisse les plus éloignées de centres urbains. Une cinquantaine de points permettaient d'analyser les conditions de travail et de formation continue de ces médecins, leurs activités sociales, les effets d'un plus ou moins grand degré d'isolement et divers problèmes d'organisation professionnelle. C'était surtout pour les participants l'occasion d'émettre des suggestions permettant d'établir un catalogue de recherches et de réalisations souhaitables qui soient en prise directe avec la réalité: à nos yeux, cela représentait une base indispensable pour orienter les futures activités de la Commission.

Cette enquête a connu auprès des intéressés un réel succès, attesté par un taux de participation de 65 %. Elle a suscité quantité de contacts personnels entre les membres de la Commission et leurs confrères engagés sur le terrain, permettant ainsi d'amorcer un dialogue fécond.

La synthèse des données ainsi recueillies a été adressée au Bulletin des médecins suisses, où elle paraît début 1987, en 5 articles groupés sous le titre général: "Une enquête auprès des médecins suisses pratiquant à la campagne ou en montagne":

- I. Généralités, conditions d'activité médicale
- II. Fortbildung
- III. Soziale und psychologische Aspekte der Isolation und Integration
- IV. Remplacements, centrale d'information en cas d'urgence et autres problèmes d'organisation professionnelle
- V. Les médecins des hôpitaux isolés

Un rapport de quelque 200 pages est en voie d'achèvement, destiné à paraître aux éditions du Centre interdisciplinaire de recherches sur la santé, à St Gall; il sera distribué à toutes les instances concernées.

Partant des enseignements fournis par cette enquête, la Commission a lancé des initiatives et engagé des actions de soutien dans les domaines prioritaires suivants:

- Dialogue médecin - malade et praticiens - milieux universitaires
- Formation des malades atteints d'affections chroniques
- Formation continue et information des praticiens

Outre l'enquête évoquée plus haut, quatre projets ont bénéficié d'un soutien financier de l'ASSM par l'intermédiaire de la Commission "Recherches et réalisations en médecine appliquée"; dans la plupart des cas, la Commission a pris une part active dans leur mise au point, parfois elle en a été l'initiatrice.

## 1. Formation des médecins au dialogue de prescription

Ce projet est placé sous la responsabilité du Dr J.-Ph. Assal; il vise à développer l'efficacité du médecin qui prescrit un médicament, en vue de promouvoir une meilleure observance thérapeutique. Mis au point lors de l'atelier de travail tenu à Genève le 15 janvier 1986, il s'adresse à des praticiens du canton de Berne et de Romandie, d'une part, et à des médecins-assistants des Policliniques de médecine de Genève et de Bâle, d'autre part. Des enregistrements de consultations et des séminaires réunissant praticiens et assistants conduiront à la mise au point d'une pédagogie de la prescription, cela avec l'aide de spécialistes des sciences de l'éducation, dans un esprit de collaboration entre généralistes et spécialistes universitaires. L'édition d'une brochure sur la façon de rendre plus efficace la manière de présenter les prescriptions est prévue dans un second temps.

## 2. Information des praticiens et des médecins des hôpitaux régionaux en matière de thérapeutique

La Commission a organisé à Berne, les 23 et 24 janvier, une réunion où les responsables des 5 services universitaires de pharmacologie clinique et quelques personnalités intéressées par ces problèmes se sont interrogés sur les possibilités d'améliorer l'information des praticiens et des médecins des hôpitaux régionaux en cas de difficultés thérapeutiques. L'enquête de l'ASSM auprès des praticiens avait fait clairement ressortir le souhait que soit créé un dispositif décentralisé, permettant aux intéressés de s'entretenir avec des confrères compétents et informés des possibilités locales. Dans ces conditions, les Services de pharmacologie clinique - éventuellement par l'intermédiaire des hôpitaux régionaux - se présentaient comme les interlocuteurs les plus appropriés. Cependant, pour être pleinement efficaces et répondre rapidement aux demandes, ces services éprouvent comme un besoin impératif la possibilité d'une gestion optimale, informatisée, des nombreuses données disponibles.

Pour répondre à ces impératifs, les Services de pharmacologie clinique se sont orientés vers la mise en commun de leurs ressources, chacun offrant aux autres les banques de données et schémas posologiques dont il dispose, par l'intermédiaire d'un système commun d'ordinateurs, qui n'ont pas besoin

d'être de dimensions considérables (PC-AT 02), mais avec une mémoire relativement importante et un dispositif de liaison entre tous les centres.

Ce projet a été réalisé en quelques mois grâce à un subside de l'ASSM. Il est désormais en fonction dans toute la Suisse et permet de mieux répondre aux demandes d'informations - réalisant un système centralisé pour la documentation, mais décentralisé pour les contacts avec les interlocuteurs, selon le vœu largement exprimé par les participants à notre enquête. D'autre part, les contacts noués à l'occasion de ce projet commun ont fortement contribué à intensifier la collaboration entre les services suisses de pharmacologie clinique.

### 3. "Hausärzte evaluieren Hausärzte"

Ce projet très original du groupe de formation continue de la Société suisse de médecine générale, sous la responsabilité du Dr P. Brüttsch, consiste en des enregistrements vidéo de consultations médicales (avec l'autorisation des patients), suivis de réunions de praticiens en petits groupes où les diverses attitudes sont discutées.

### 4. L'observance thérapeutique chez les personnes âgées

fait l'objet d'une enquête médico-sociale organisée par le Centre de gériatrie (Dr I. Simeone) et des Institutions Universitaires de Gériatrie de Genève; celle-ci se propose d'analyser les facteurs qui conduisent si souvent les vieux à mal suivre un traitement, et d'y remédier.

Plusieurs membres de notre Commission sont intervenus à des titres divers dans des réunions orientées vers la médecine appliquée, dans le cadre de la Société suisse de médecine générale, du Collège suisse de médecine pratique, du Groupement romand des médecins praticiens, de la "Fakultäre Instanz für Allgemeinmedizin" à Berne, de réunions organisées par des hôpitaux régionaux ou d'autres groupements en Suisse ou à l'étranger, avec le but d'étoffer le dialogue entre praticiens et responsables universitaires.

Tous ont contribué avec enthousiasme au démarrage de cette nouvelle activité de l'ASSM. Mais notre travail n'aurait pas été possible sans la collaboration aussi amicale qu'efficace de Madame K. Buchwalder et du Secrétariat de l'ASSM: que chacun soit chaleureusement remercié!

Le Président: Prof. J. Fabre

Mitglieder der Kommission "Recherches et réalisations en médecine appliquée"

Prof. J. Fabre, Genf, Präsident

Prof. Dr. J. Girard, Basel

Dr. B. Horisberger, St. Gallen

Prof. Dr. E. Rossi, Bern

PD Dr. J. Weber, Montreux

Commission pour l'enregistrement des malformations et anomalies congénitales graves en Suisse

La Commission a siégé à 6 reprises et a établi des contacts avec l'Office Fédéral de la Santé Publique, l'Office Fédéral de l'Education et de la Science, des Commissions Fédérales et Cantonales de l'Assurance Invalidité, quelques Départements Cantonaux de la Santé Publique. Les travaux de la Commission ne sont pas terminés, l'unanimité a été faite sur les points principaux suivants:

- L'enregistrement systématique des malformations et anomalies graves est une nécessité pour l'ensemble du pays afin de connaître la prévalence de cette pathologie, de pouvoir la comparer avec celle d'autres pays européens, de saisir rapidement des changements dans la fréquence et le type des malformations, de formuler des hypothèses étiologiques, d'estimer le coût de cette pathologie dans l'ensemble des budgets réservés à la santé publique.
  
- L'établissement d'un tel registre nécessite la mise en place d'un nouveau système, les données enregistrées par l'Assurance Invalidité n'étant pas utilisables. Ce système doit s'intégrer dans le programme Eurocat de la Communauté Européenne auquel fait partie la Suisse (Dr T. Pexieder).

Différentes stratégies d'enregistrement ont été étudiées. On s'est accordé pour n'enregistrer dans une première étape que les malformations ou les anomalies graves visibles à la naissance. L'organisation de cet enregistrement est du ressort des cantons.

La responsabilité doit être assurée par les Départements Cantonaux de la Santé Publique et les Sociétés Cantonales d'Obstétrique et Gynécologie et de Pédiatrie. Ces organismes désignent un ou deux médecins, responsables de l'examen des nouveau-nés "suspects". Ces médecins auront été formés par l'Eurocat Suisse lors de cours spéciaux de 1 à 2 jours. Les nouveau-nés "suspects" leur sont annoncés par le médecin traitant. Celui-ci a le devoir de faire examiner tout nouveau-né présentant à la naissance ou durant les premiers jours de vie des malformations ou anomalies à l'exception de celles indiquées dans la liste des anomalies mineures de l'Eurocat.

Le médecin désigné annonce la malformation au Centre Eurocat Suisse en remplaçant l'identité de l'enfant par un chiffre code dont il est le seul à connaître la clef. Le Centre Eurocat Suisse effectue les statistiques globales et les communique au Registre Central Européen de Bruxelles.

Les propositions détaillées de la Commission sont contenues dans le rapport ci-joint. Ce rapport a été adressé au Groupe Suisse de Néonatalogie et discuté lors de la séance du 17 mars 1987 à Zurich. Il a été également adressé à la Société Suisse de Pédiatrie et sera discuté lors de la séance annuelle du juin à Genève.

Ces propositions seront ensuite soumises au Comité Central de la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique ainsi que la Conférence des Directeurs Sanitaires Cantonaux.

Le Président: Prof. G. Duc

**Membres de la Commission pour l'enregistrement des malformations et anomalies congénitales graves en Suisse**

Prof. G. Duc, Néonatalogie, Zurich, Président  
PD Dr U. Ackermann, Médecine Sociale et Préventive, Bâle  
PD Dr J. Briner, Pédiopathologie, Zurich  
Dr P. Extermann, Obstétrique, Genève  
Dr T. Pexieder, Embryologie, Eurocat, Lausanne  
Prof. A. Schinzel, Génétique et Tératologie, Zurich  
Dr T. Spuhler, Office Fédéral des Statistiques, Berne  
Dr F. Stocker, Cardiologie, Berne  
Dr T. Stutz, Office Fédéral de la Santé Publique, Berne

## Rapport de la Commission pour l'enregistrement des malformations congénitales en Suisse

En juillet 1985, l'Académie Suisse des Sciences Médicales et la Société Suisse de Pédiatrie ont prié le Prof. G. Duc, Zurich, de constituer une commission dans le but d'étudier la stratégie de l'enregistrement systématique des malformations congénitales en Suisse. Les membres de cette commission ont été choisis en raison de leur spécialité et de l'intérêt qu'ils ont déjà porté à la question posée.

Ces sont:

PD Dr U. Ackermann, Médecine Sociale et Préventive, Bâle  
PD Dr J. Briner, Pédiatrie, Zurich  
Prof. G. Duc, Néonatalogie, Zurich  
Dr P. Extermann, Obstétrique, Genève  
Dr T. Pexieder, Embryologie, Eurocat, Lausanne  
Prof. A. Schinzel, Génétique et Tératologie, Zurich  
Dr T. Spuhler, Office Fédéral des Statistiques, Berne  
Dr F. Stocker, Cardiologie, Berne  
Dr T. Stutz, Office Fédéral de la Santé Publique, Berne

La Commission a siégé à 6 reprises et établi des contacts avec les organismes suivants: Office Fédéral de la Santé Publique, Office Fédéral de l'Education et de la Science, Commissions Fédérales et Cantonales de l'Assurance Invalidité, Départements Cantonaux de la Santé Publique.

Les travaux de la commission ne sont pas terminés.

L'unanimité a été faite sur les points suivants:

1. L'enregistrement systématique des malformations et anomalies congénitales graves, observées à la naissance (indiqué dans ce rapport sous le terme simplifié d'enregistrement) est une nécessité absolue pour l'ensemble de la Suisse.

**Un tel enregistrement servirait:**

- à connaître la prévalence de cette pathologie en Suisse
- à comparer ces données avec celles enregistrées dans d'autres pays d'Europe par un système homogène déjà en fonction (Eurocat)
- à décrire les changements dans la prévalence au cours des années
- à saisir rapidement l'apparition de nouvelles malformations ou anomalies
- à formuler et éventuellement tester des hypothèses étiologiques
- à estimer le coût de cette pathologie dans l'ensemble des budgets réservés à la santé publique

2. Les tentatives effectuées par d'autres organisations dans le passé (Académie Suisse des Sciences Médicales, Projet Wenner, Commission Schär) n'ont pas abouti pour les raisons principales suivantes:

En tentant d'enregistrer simultanément les facteurs étiologiques possibles et les malformations elles-mêmes, ces projets créaient un surcroît de travail impossible à maîtriser pour le personnel hospitalier. De plus, ces projets avaient négligé de préciser le catalogue des anomalies à enregistrer et avaient sousestimé les infrastructures nécessaires à la récolte globale des données et à leur comparaison avec celles recueillies dans d'autres pays.

3. Les données enregistrées par l'Assurance Invalidité ne peuvent pas être utilisées dans ce but, car elles ne concernent que les malformations susceptibles de traitement.
4. L'enregistrement doit se faire en collaboration étroite avec le système Eurocat, organisme de la Communauté Européen auquel appartient officiellement la Suisse (Office Fédéral de l'Education et de la Science).

5. Toutes les malformations et anomalies (à l'exception des anomalies mineures indiquées dans la liste ci-jointe) doivent être décrites et enregistrées suivant les critères de l'Eurocat.
6. Les données pour l'ensemble du pays seront centralisées par l'Office "Eurocat Suisse" qui a son siège à Lausanne (Dr T. Pexieder).
7. Ces données seront communiquées au Registre Central Eurocat de Bruxelles qui recueille déjà les statistiques de 10 pays et de 17 régions européennes.
8. La mise en place d'un système recouvrant l'ensemble du pays a peu de chance d'aboutir au succès s'il s'effectue à partir des organes centraux de la Confédération, par exemple l'Office Fédéral des Statistiques ou l'Office Fédéral de la Santé Publique.
9. Cette mise en place ne peut pas utiliser les voies officielles d'enregistrement des naissances par les Offices d'Etat Civil et l'Office Fédéral des Statistiques sans léser les recommandations fédérales sur la protection des données.
10. Etant donné que l'enregistrement nécessite la création d'un système qui touche à l'Organisation de la Santé et que cette Organisation est du ressort des cantons, il est indispensable que la mise en place de la stratégie d'enregistrement se fasse individuellement par les cantons eux-mêmes.
11. Le Département de la Santé Publique de chaque canton ainsi que les Sociétés de Pédiatrie et d'Obstétrique Cantonales sont chargées de l'élaboration du système dont l'organisation peut varier d'un canton à l'autre, mais doit respecter les principes suivants:

- a) Dans chaque canton, un ou deux médecins seront désignés pour examiner les sujets "suspects", identifiés par le médecin traitant, à la naissance ou durant les premiers jours de vie.
  - b) Les "médecins désignés" auront suivi un cours de formation organisé par le Centre "Eurocat Suisse" (1 à 2 jours).
  - c) Ces médecins sont chargés de décrire la ou les malformations ou anomalies en cause suivant les critères de l'Eurocat, d'établir un registre personnel des enfants examinés et de les annoncer au Centre "Eurocat Suisse".
  - d) L'enregistrement du patient au Centre "Eurocat Suisse" se fait à l'aide d'un chiffre code dont la clef n'est connue que du "médecin désigné".
  - e) L'examen de l'enfant par le "médecin désigné" se fera en présence du médecin traitant (obstétricien ou pédiatre), soit dans la clinique obstétricale, soit dans son cabinet privé.
  - f) Dans le but d'éviter des problèmes de concurrence professionnelle, il est préférable que les "médecins désignés" n'aient pas à leur charge un cabinet privé.
12. Dans une première phase, seules les malformations ou anomalies visibles à la naissance d'enfants nés vivants ou mort-nés seront enregistrées. Dans une deuxième phase, la mise en place d'un système enregistrant les malformations associées aux avortements spontanés ou provoqués sera étudiée. Cette deuxième phase requiert la création d'une nouvelle commission qui devrait être créée par la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique.

### 13. Coût de l'opération

Le financement du Centre Eurocat Suisse est assuré par la Confédération pour une durée de trois ans. La prolongation du contrat dépend en partie de la mise en place du système d'enregistrement. Le financement de la collection des données dans les cantons devrait être du ressort du Département de la Santé Publique de chaque canton. Il est souhaitable que le médecin désigné soit honoré pour son travail.

La fréquence globale des anomalies majeures et des malformations que l'on peut attendre dans notre pays a été estimées par le Dr T. Pexieder sur la base des données enregistrées dans les pays voisins. Celle-ci s'élève à environ 1 % des enfants examinés durant la première semaine de vie, soit 700 à 800 enfants pour l'ensemble du pays. Si l'on estime qu'une somme de fr. 100.-- par enfant devrait suffir pour couvrir les frais d'examen et de déplacement du médecin chargé de l'examiner, le budget global s'élève de fr. 70'000.-- à fr. 80'000.-- par an pour l'ensemble du pays.

#### 14. Protection des données

La protection des données est assurée par le fait que le médecin qui examine l'enfant à la naissance annonce les "sujets suspects" au "médecin désigné" qui est lui-même soumis au secret médical. Par la suite, l'identification de l'enfant est impossible, puisque seul le "médecin désigné" connaît la clef du chiffre code permettant l'identification du patient.

#### 15. Faiblesse du système

- a) La stratégie décrite ne représente qu'une première phase, puisqu'elle ne permet pas la saisie des malformations associées à l'interruption spontanée ou provoquée de la grossesse.
- b) Elle ne permet pas de saisir les malformations qui se manifestent après les premiers jours de vie, par exemple les cardiopathies. Il convient de noter ici que le Groupe Suisse de Cardiologie Pédiatrique effectue depuis plusieurs années une étude à ce sujet en collaboration avec "l'Eurocat Suisse".

Malgré ces faiblesses, la Commission est d'avis que la mise en place d'un système global pour l'enregistrement des malformations congénitales et anomalies majeures en Suisse ne peut se faire que par des étapes successives planifiées avec précaution. La mise en place de chacune de ces étapes requiert l'approbation des Services fédéraux et cantonaux de Santé Publique, des Organisations médicales cantonales et des Organes fédéraux et cantonaux responsables du respect de la protection des données.

### Remarques

La forme adoptée dans ce rapport (paragraphe numérotés) devrait permettre de simplifier les interventions lors de la discussion.

Le Président: Prof. G. Duc

## Enregistrement des Malformations Congénitales en Suisse

Les anomalies et malformations congénitales détectées les premiers jours de vie doivent être annoncées pour enregistrement par le médecin traitant à l'exception des anomalies mineures, définies par l'Eurocat.

### Par exemple

<b>Yeux</b>	Anomalies de l'axe et de la taille de la fente palpébrale, ptôse
<b>Nez</b>	Narine asymétrique, déviation de la cloison
<b>Oreilles</b>	Anomalies de la forme du pavillon et du lobe
<b>Bouche</b>	Anomalies de la muqueuse telles que épulis, perle de Ebstein, ranule etc., dents
<b>Cou</b>	Torticolis congénital
<b>Thorax</b>	Entonnoir, anomalies du mamelon
<b>Abdomen</b>	Hernies ombilicales, paraombilicales, inguinales
<b>Ombilic</b>	Anomalies des vaisseaux ombilicaux, artère ombilicale unique
<b>Testicules</b>	Cryptorchidie, hydrocèle
<b>Vulve</b>	Hypertrophie du clitoris, appendices de l'hymen
<b>Main</b>	Anomalie des plis
<b>Doigts</b>	Anomalies de la position et de l'axe, anomalies des ongles
<b>Orteils</b>	Anomalies de la position et de l'axe des orteils, syndactylie, anomalies des ongles
<b>Pied</b>	Toutes les anomalies de l'axe du pied à part le pied bot
<b>Peau</b>	Naevus et angiome dont la surface ne dépasse pas 4 cm <sup>2</sup> , fossette sacré, lipome

### Kommission "Weiterbildung zum Laborleiter"

Die Kommission "Weiterbildung zum Laborleiter" ist in der Berichtsperiode zu vier Sitzungen zusammengetreten. Bezüglich Zusammensetzung der Kommission siehe beiliegende Mitgliederliste. Neu wurde ein Vertreter der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie in die Kommission aufgenommen.

Ziel der Kommission ist es, einen Weiterbildungsgang für Leiter privater medizinischer Untersuchungslaboratorien (hämatologische, klinisch chemische, medizinisch mikrobiologische Laboratorien) zu schaffen.

Das erarbeitete Weiterbildungsprogramm lässt Angehörige der Medizinalberufe sowie Naturwissenschaftler mit Hochschulabschluss zur Weiterbildung zu, wobei diese sich über gewisse Grundkenntnisse ausweisen müssen. Die Ausarbeitung von Lernzielkatalogen in den verschiedenen Teilgebieten ist ebenfalls bereits weit vorangeschritten. Die Aufnahme eines Lernzielkataloges "Klinische Immunologie" ins Weiterbildungsprogramm ist vorgesehen.

Nach Abschluss der Ausarbeitung dieses Weiterbildungsganges wird für die Durchführung der Weiterbildung und die Verleihung des geplanten Zertifikates "Medizinischer Laborleiter" eine Trägerschaft gefunden werden müssen.

Der Präsident: Dr. J. Flück

Mitglieder der Kommission "Weiterbildung zum Laborleiter"

Dr. J. Flück, Egg, Präsident

Dr. H.H. Brunner, Luzern

Prof. Dr. J. Girard, Basel

Prof. Dr. P. Grob, Zürich

Frau Prof. Dr. Th. Lemarchand-Béraud, Lausanne

Dr. M. Matter, Zürich

Prof. Dr. J. Nicolet, Bern

Frau Dr. Chr. Roth, Bern

Prof. Dr. W. Rüedi, Luzern

Prof. Dr. D. Vonderschmitt, Zürich

### Kommission für experimentelle Genetik

Die Kommission für experimentelle Genetik wurde von der SAMW im Jahre 1975 bestellt mit dem Auftrag, die Entwicklung der sich anbahnenden Gentechnik zu verfolgen und für unser Land geeignete Massnahmen und Arbeitsrichtlinien zu empfehlen. Seither empfahl sie nach jährlich erfolgter Neubeurteilung den in der Schweiz tätigen Forschern, bei Arbeiten mit in vitro neukombinierter DNA die vom amerikanischen NIH herausgegebenen Richtlinien zu befolgen. Die Kommission hat seit 1977 auch jährlich alle gemäss den empfohlenen Richtlinien mit Risiko behafteten Arbeiten registriert, und sie hat die Oeffentlichkeit jährlich über den Inhalt des Registers informiert.

Im Schosse der Schweizerischen Akademien für Naturwissenschaften, für medizinische Wissenschaften und für technische Wissenschaften wurde im Frühjahr 1986 eine **Interdisziplinäre Schweizerische Kommission für biologische Sicherheit von Forschung und Technik (SKBS)** geschaffen mit dem Auftrag, die verschiedenartigen Fragen biologischer Sicherheit von Forschung und deren technologischer Anwendung koordiniert zu bearbeiten. Die SKBS übernahm unter anderem auch die Aufgaben der bisherigen Kommission für experimentelle Genetik. Mit dem Datum des **28. Mai 1986**, d.h. der ersten Sitzung der SKBS, konnte somit die Kommission für experimentelle Genetik aufgelöst werden.

Allen Mitgliedern dieser Kommission sei hiermit der beste Dank ausgesprochen für ihre während 10 Jahren geleistete Arbeit.

Der Präsident: **W. Arber**

## Fluor- und Jodkommission

Die Kommission hat im Berichtsjahr die wissenschaftlichen und aktuellen Aspekte der Versorgung der Schweizer Wohnbevölkerung verfolgt. Die Mitglieder wurden schriftlich informiert.

Da sich im Berichtsjahr keine dringenden Fragen der Fluorid- und Jodversorgung der Bevölkerung ergaben, erübrigte sich eine Sitzung.

Der Präsident: **T.M. Marthaler**

## Mitglieder der Fluor- und Jodkommission

Prof. Dr. Th. Marthaler, Zürich, Präsident

Prof. Dr. Th. Abelin, Bern

Prof. Dr. H. Bürgi, Solothurn

Prof. Dr. Ph. de Crousaz, Genf

Dr. A. Hefti, Basel

Frau Dr. G. Oeschger-Hübscher, Luzern

Prof. Dr. G. Peters, Lausanne

Dir. K. Spinnler, Schweizerhalle

E. Tremp, Bern

Dr. H.J. Wespi, Suhr

(Juli 1984 zurückgetreten)

## Kommission der biomedizinischen Bibliotheken

Die Kommission beschäftigte sich auch im Jahre 1986, in Zusammenarbeit mit der Bibliothèque cantonale et universitaire, Lausanne, damit, das Verzeichnis der biomedizinischen Zeitschriften (VBZ) auf dem laufenden Stand zu halten. Dieses Verzeichnis enthält zurzeit rund 14'000 Titel. 1986 wurde wieder eine Neuausgabe auf Microfiches realisiert. Eine gedruckte dritte Auflage des Verzeichnisses ist für 1987 vorgesehen.

Wie bereits im letzten Jahresbericht angedeutet, beschlossen 1986 die Landesbibliothek und die Vereinigung der schweizerischen Bibliothekare, die vorgesehene Automatisierung des Verzeichnisses ausländischer Zeitschriften in schweizerischen Bibliotheken (VZ) zu verwirklichen und haben sich für das von uns verwendete EDV-System SIBIL entschieden. Unser VB 2 und das V 2 sollen im Verlauf von 1989 zusammengelegt werden. Ein Teil dieser Integration wurde bereits verwirklicht: So können schon heute neben den Titeln unseres VBZ die neuen Titel des VZ 7 sowie Teile der alten Titel vom VZ 6 "on-line" auf DATA STAR benützt werden. Dieser Katalog enthält zurzeit insgesamt etwa 30'000 Titel.

Die Kommission hat sich ferner auch mit dem Problem der "on-line" Bestellung von Artikeln mittels "Electronic mail" beschäftigt. Zwei biomedizinische Bibliotheken und das DOKDI werden dieses Jahr diese Möglichkeit in Zusammenarbeit mit Radio Schweiz austesten.

In der Zwischenzeit hat sich die Kommission entschlossen, den bisherigen Bestellmodus von Fotokopien durch den interbibliothekarischen Leihdienst durch die Verwendung von Bestellformularen mit Vorauszahlung mittels einer Vignette zu vereinfachen. Die biomedizinischen Bibliotheken werden in Zukunft für den interbibliothekarischen Leihdienst nur noch solche Bestellscheine annehmen, was eine Rationalisierung ihrer Arbeit sowie eine verkürzte Lieferfrist für die Benutzer bringen wird.

Schliesslich haben die Mitglieder der Kommission auch weiterhin die Neuanschaffungen sowie Abschaffungen der Abonnemente biomedizinischer Zeitschriften untereinander abgesprochen.

Der Präsident: H. Fleisch

Mitglieder der Kommission der biomedizinischen Bibliotheken

Prof. Dr. H. Fleisch, Bern, Präsident

Brigitte Blum, Bern

Monique Cleland, Lausanne

Silvia Domeisen, Zürich

Dr. R. Forclaz, Bern, Sekretär

P. Gavin, Lausanne

Th. Hofer, Zürich

Gina Raymond, Genf

Yvonne Schenk, Basel

Muriel Serodino, Genf

Dr. Z. Urbanek, Bern

Dr. R. Wälchli, Bern

S. Willemin, Bern

Dr. P. Wolf, Basel

## IBRO-Suisse (Section Suisse de l'International Brain Research Organization)

La réunion "1986", tenue le 17 janvier 1987 à Lausanne, a été organisée par le **Professeur Bernard Droz**, dont les activités scientifiques s'inscrivent sous différents chapitres de la neurobiologie cellulaire (M. Droz est le directeur de l'Institut d'Histologie et d'Embryologie de l'Université de Lausanne).

La réunion, selon la convention de notre association, commença avec une bienvenue et l'attribution du sixième prix de la "**Drs C. and F. Demuth Swiss Medical Research Foundation**". Cette année, le prix a été attribué aux **Drs S.W. Bottjer** (Los Angeles, USA) et **Elisabeth A. Murray** (Bethesda, USA) pour leurs recherches dans "Learning and Memory", domaine choisi pour cette année par le jury (**Professeurs G. Baumgartner**, Zurich; **J.J. Dreifuss**, Genève; **J. Nicholls**, Bâle; **H. Van der Loos**, Lausanne). Il y avait 15 candidatures. Notre association reste extrêmement reconnaissante à la Drs C. and F. Demuth Foundation pour leur générosité suivie. Le nombre et la qualité des applications qui nous ont été soumises ainsi que le haut niveau des laboratoires de leurs origines font preuve que le prix est hautement estimé.

Pour la conférence plénière, notre invité était le **Professeur Per Andersen**, de l'Institut de Physiologie de l'Université d'Oslo. Le discours intitulé "Synaptic prepotentials, a new process for modifying synaptic strength", ainsi que la discussion qui suivait, furent d'une grande valeur.

Si l'Institut d'Histologie et d'Embryologie était l'hôte et fournissait le plus grand nombre de démonstrations et de posters, les Instituts d'Anatomie et de Physiologie, ainsi que le Département de Médecine Interne, les Services de Neurologie et de Pédiatrie et la Clinique Psychiatrique Universitaire ont également contribué.

La prochaine rencontre aura lieu à Bâle. Le "one-year-fellowship", tenu par un scientifique venant d'un pays hors de la Suisse travaillant dans un laboratoire d'un de nos membres, et subventionné par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique, pour la période du 1er août 1986 au 31 juillet 1987, a été attribué au **Dr D.F. Chen** du Shanghai Brain Research Institute. Le Dr Chen travaille dans le laboratoire du **Prof. M. Wiesendanger** à Fribourg. Notre association compte, au moment de l'écriture de ce rapport, 166 membres.

Le Président: **Hendrik Van der Loos**

Mitgliederverzeichnis der Ethik-Kommission für Tierversuche

Prof. Dr. Hans Ruh, Zürich, Präsident	
Prof. Dr. Peter Burckhardt, Lausanne	SAMW
Prof. Dr. Jean-Jacques Dreifuss, Genf	
Prof. Dr. Robert Hess, Basel	SAMW
Prof. Dr. H.-R. Lüscher, Bern	SAMW
Dr. Anne Petitpierre, Genf	
Dr. Beat Sitter, Bern	
Dr. med. vet. Andreas Steiger, Liebefeld/Bern	
Richard Steiner, Basel	
Prof. Dr. Peter Thomann, Zürich	SAMW
Prof. Dr. Beat Tschanz, Hinterkappelen	
Prof. Dr. Paul Walter, Basel	

## 2. F o r s c h u n g s f ö r d e r u n g

### Begutachtungskommission der SAMW

- 3rd International Conference on Aerobiology  
6. - 9.8.1986 - Basel Fr. 5'000.--
- Cinquièmes Journées de perfectionnement en  
pathologie osseuse médicale  
19./20.9.1986 - Genève Fr. 5'000.--
- Satelliten-Symposium zum X. Internationalen  
Kongress für Nephrologie (Structure Function  
and Regulation of Membrane Transport Proteins)  
2. - 6.8.1987 - Fürigen Fr. 5'000.--
- Symposium sur l'Histocompatibilité et les  
gènes qui la déterminent  
27. - 29.9.1986 - Genève Fr. 5'000.--
- XVI. Kongress der European Thyroid Association  
5. - 10.7.1987 - Lausanne Fr. 10'000.--
- Dr. E. Stettler, Paris  
Ergänzung eines Stipendiums der Fondation de  
France am Institut Gustave Roussy, Villejuif,  
und am Hôpital Saint-Louis, Paris Fr. 13'940.--
- PD Dr. R. Seger, Zürich  
Fortbildungskurs in skandinavischer Allergologie  
an der Universitätskinderklinik Linköping  
(Schweden) Fr. 1'800.--
- Dr. F. Keller, Zürich  
Beitrag an USA-Aufenthalt (Hirnzellkulturen) Fr. 4'000.--

- Fortbildungskurs "Heutiger Stand der Diagnostik  
 und Behandlung von Hypophysentumoren"  
 13.3.1987 - Bern Fr. 3'000.—
- XIVème Conférence de l'International  
 Society for Fluoride Research  
 31.8. - 2.9.1987 - Nyon Fr. 12'000.—
- PD Dr. M. Lehmann-Koukkou, Zürich  
 EEG-Korrelate zur kognitiven Entwicklung  
 (Teilbetrag eines Ueberbrückungssalärs) Fr. 10'000.—
- Dr. J.-M. Fritschy, Lausanne  
 Ergänzung eines NIH-Stipendiums an der  
 Johns Hopkins University, Baltimore Fr. 10'000.—

Kommission Forschung und Entwicklung in  
angewandter Medizin der SAMW (Prof. J. Fabre)

- Projekt "Enquête sur la situation des  
médecins de campagne ou de montagne" Fr. 12'325.--
- Projekt "Information du patient de son  
traitement" Fr. 68'900.--
- Symposion préparatoire à cette recherche Fr. 507.--
- Projekt "Optimalisation de l'Information  
aux praticiens et hôpitaux en matière de  
thérapeutique" Fr. 84'000.--
- Participation au Symposion des Médecins-chefs  
de service sur la formation des malades  
chroniques" Fr. 2'000.--
- Projekt "Hausärzte evaluieren Hausärzte" Fr. 5'500.--
- Projekt "Observance thérapeutique chez des  
personnes âgées" Fr. 32'521.--
- Projekt "Anticoagulation dans la pratique" Fr. 9'200.--

Forschungskommission für den Schweizerischen Nationalfonds  
zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung

Für 1986 stand ein Nachwuchskredit von Fr. 150'000.-- zur Verfügung. Die Kommission bearbeitete 3 Gesuche, davon wurden 2 bewilligt:

a) NF Nr. 302 - Dr. M. Wernli, Aarau

Fr. 41'400.-- für einen Aufenthalt von 12 Monaten am Cancer Research Center, Universität Chicago, mit dem Forschungsthema "Therapie beim Morbus Hodgkin"

b) NF Fr. 303 - Dr. D. Atar, Hellerup/Dänemark

Fr. 25'800.-- für einen Aufenthalt von 12 Monaten am Hagedorn Research Laboratory/Steno Memorial Hospital, Gentofte (Dänemark), mit dem Forschungsthema "Immunologie des Typ-1 Diabetes"

Mitglieder der Begutachtungskommission der SAMW und der  
Forschungskommission für den Schweizerischen Nationalfonds

Der Vorstand der Akademie sowie  
Prof. Dr. J. Girard, Basel, Präsident ex off.  
als Generalsekretär  
Prof. Dr. H. Bürgi, Solothurn  
Prof. Dr. G. Hartmann, Chur  
Prof. Dr. H.-R. Marti, Aarau  
Prof. Dr. T. Moccetti, Lugano  
Prof. Dr. H.J. Senn, St. Gallen  
Prof. Dr. B. Truniger, Luzern

## Schweizerische Stiftung für Medizinisch-Biologische Stipendien

Das Jahr 1986 ist durch zwei erfreuliche Geschehen gekennzeichnet, nämlich durch eine überdurchschnittliche Zahl an sehr gut qualifizierten Bewerbern und durch die Bereitwilligkeit der Stifter, auch ihre Beiträge um 30 % zu erhöhen, nachdem in den letzten Jahren der Schweizerische Nationalfonds seine Zuwendungen stufenweise erhöht hatte. Dadurch wird der Vorstand in die Lage versetzt, einen bis zwei Kandidaten, die über 35 Jahre alt sind, pro Jahr zusätzlich zu berücksichtigen. Dies ist von grosser Bedeutung für unseren Nachwuchs, halten doch die im Jahresbericht 1985 aufgezeigten Tendenzen (Bevorzugung von Uebersee, höheres Alter, Verheiratung, Kinder) für die unsere Stiftung betreffenden Kandidaten weiterhin an. Erfreulicherweise steigt damit auch die Reife der Kandidaten und die Möglichkeit, guten Nachwuchs für die Schweiz zu fördern und zu erhalten.

Für die Stiftung wie für die Kandidaten erwies sich im Berichtsjahr der Dollarkurs als günstig. So konnten die Stipendienansätze für Uebersee gegenüber den zwei Vorjahren im Schnitt um 10 % gesenkt werden, ohne dass den Kandidaten die in vielen Ländern eingetretene Teuerung allzuviel ausgemacht hat.

Die Stipendientätigkeit umfasste 1986:

- Eingegangene Gesuche	29
davon nicht qualifiziert	5
- Vom Vorstand behandelte Gesuche	24
a) davon bewilligte Anschlussgesuche	9
(1 für 6 Monate, 7 für 12 und 1 für 18 Monate)	
b) bewilligte Neugesuche (2 zweijährige)	10
c) abgelehnte Gesuche	4
d) nicht beanspruchte Gesuche	1

Das Durchschnittsalter der Bewerber war – wie im Vorjahre – 34 1/2 Jahre, wobei der älteste 42, der jüngste 31 Jahre alt war.

Der für die Zusprachen von Stipendien zuständige Vorstand trat dreimal im Jahr, davon einmal mit dem Stiftungsrat, zusammen. Bei den statutarisch von letzterem zu erledigenden Geschäften ergaben sich keine Besonderheiten. An der Stiftungsratssitzung referierten zwei zurückgekehrte Stipendiaten über ihre Erfahrungen und Forschungsergebnisse:

Dr. med. W. Zimmerli, von der Medizinischen Klinik des Universitätsspitals Basel, referierte über sein Jahresstipendium bei **Prof. J.I. Gallin** vom National Institute of Allergy and Infectious Diseases in Bethesda, USA, wo er über Granulozyten-Funktionen in Abhängigkeit des Exsudatmilieus arbeitete.

Dr. méd. J. Bogousslavsky, von der Neurologie Lausanne, sprach über sein Jahresstipendium bei **Prof. H.J.M. Barnett** in London, Ontario, wo er verschiedenen methodischen wie epidemiologischen Fragen nachging. Er berichtete über Untersuchungen mit drei verschiedenen Techniken über Klein- und Kleinstläsionen im Hirnstamm, wobei erwartungsgemäss die NMR-Bilder mit 1,5 Tesla die besten waren und mit der Klinik besser als Scannerbilder übereinstimmten.

### Mutationen

Auf das Jahresende hat unser langjähriges, verdientes Mitglied, **Prof. B. Courvoisier**, seinen Rücktritt aus Stiftungsrat und Vorstand eingereicht. Wir bedauern diesen Verlust sehr, verstehen jedoch, dass sich Prof. Courvoisier ganz seinen Tätigkeiten bei der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften widmen möchte. Erfreulicherweise konnte der Scheidende an der Vorstandssitzung vom 15. November 1986 schon seinen Nachfolger einführen. Herr **Prof. Dr. méd. André Cruchoaud**, chef de la division d'immunologie du département de médecine, hôpital cantonal universitaire, Genève, hatte sich in verdankenswerter Weise bereit erklärt, ihm nachzufolgen und Einsitz im Stiftungsrat und Vorstand zu nehmen. Der Präsident sprach ihm dafür den Dank aus und wünschte ihm viel Befriedigung bei der neuen Tätigkeit.

Seinen Rücktritt hat auch **Prof. Dr. med. R. Pfaltz** im Hinblick auf die Uebernahme des Rektorates in Basel in Aussicht gestellt. Zu dieser ehrenwerten Wahl

gratuliert ihm der Vorstand jetzt schon; doch wird auch Herr Prof. Pfaltz gebeten, den Präsidenten bei der Wahl seines Nachfolgers zu beraten.

Da beide Herren Vertreter der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften sind, müssen die offiziellen Wahlen oder Wahlbestätigungen in die Gremien unserer Stiftung auf die Senatssitzung der Akademie im Frühjahr 1987 aufgeschoben werden.

Finanziell stellt sich die Stiftung auf Ende 1986 wie folgt:

Bei einem Ertrag (inkl. Auflösung von Rückstellungen per 31.12.1985) von Fr. 1'516'709.25 und einem Aufwand (inkl. Bildung von Rückstellungen per 31.12.1986 für zugesprochene, aber erst 1987 oder später zahlbare Stipendien und für eine Rückzahlung an den Nationalfonds für Ende 1986 abgerechnete, aus NF-Mitteln finanzierte Stipendien) von Fr. 1'614'322.15 schliesst die Jahresrechnung 1986 mit einem Aufwandüberschuss von Fr. 97'612.90. Dieser Aufwandüberschuss reduziert die in der Bilanz per Ende 1985 noch mit insgesamt Fr. 123'545.50 ausgewiesenen Ertragsüberschüsse aus den Jahren bis und mit 1985 auf Fr. 25'932.60. Dieser Saldo, zusammen mit dem Stiftungskapital von Fr. 125'000.--, ergibt per 31.12.1986 ein Netto- oder Reinvermögen unserer Stiftung von Fr. 150'932.60.

Der Präsident: Prof. R. Oberholzer

Mitglieder der Schweizerischen Stiftung für Medizinisch-Biologische Stipendien

Prof. Dr. R. Oberholzer, Riehen, Präsident  
Prof. Dr. A. Cruchaud, Genf  
Prof. Dr. H. Fey, Bern  
Prof. Dr. E.R. Froesch, Zürich  
Dr. J. Gelzer, Basel, Schatzmeister  
Prof. Dr. P. Haab, Fribourg  
Prof. Dr. E. Jéquier, Lausanne  
Prof. Dr. J. Lindenmann, Zürich  
Prof. Dr. R. Pfaltz, Basel  
Dr. F. Rupprecht, Basel, Quästorat der Stiftung  
Prof. Dr. W. Stauffacher, Basel  
Lic. iur. J. Stöpfer, Bern, Geschäftsstelle (beratendes Mitglied)  
Prof. Dr. M. Wiesendanger, Fribourg

Jubiläumstiftung der Schweizerischen Lebensversicherungs- und Rentenanstalt  
für Volksgesundheit und medizinische Forschung

Am 30. Juni 1986 verstarb im 80. Lebensjahr Herr **Dr. h.c. Rudolf Meier**. Herr Dr. Meier hat in den Jahren 1978 bis 1985 unserer Jubiläumstiftung seine wertvollen Dienste als Präsident zur Verfügung gestellt. Wir werden dem Verstorbenen ein ehrendes Andenken bewahren.

Der Aufsichtsrat der Rentenanstalt hat in seiner Sitzung vom 24. Oktober 1986 als Nachfolger von Herrn **Felix Fingerhuth** Herrn **PD Dr. Moritz Kuhn** ernannt.

In seiner ordentlichen Sitzung vom 9. Juni 1986 stimmte der Stiftungsrat dem Bericht des Präsidenten vom 26. Februar 1986 über die Tätigkeit der Stiftung sowie über deren Kapitalanlagen zu; er genehmigte die Jahresrechnung 1985 und erteilte dem Quästor Entlastung.

Zur Behandlung gelangten 15 Beitragsgesuche. In 5 Fällen konnte den Gesuchen wie folgt entsprochen werden:

- J.St.R.-Nr. 242 - Ente Autolettiga Mescolcina e Calanca, Sezione Mesocco

Fr. 19'708.--, Finanzierung der Erstellung eines zentralen Radiodienstes mit portabler Funkstation

- J.St.R.-Nr. 243 - Universität Zürich, Medizinische Fakultät, Anatomisches Institut, PD Dr. M. R. Celio

Fr. 20'000.--, Beitrag an Forschungsprojekt "Parvalbumin und Epilepsie"

- J.St.R.-Nr. 245 - Universitätsspital Zürich, Psychiatrische Poliklinik,  
Abteilung für psychosoziale Medizin, OA Dr. J. Bösch

Fr. 17'600.--, Beitrag an Forschungsprojekt "Soziale Unterstützung und Mobilisierbarkeit für Selbst- und Nachbarschaftshilfe in einem Zürcher Stadtquartier"

- J.St.R.-Nr. 250 - Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Institut für Zellbiologie, Prof. Dr. T. Koller

Fr. 22'100.--, Beitrag an ein Doktoranden-Salär, um das Forschungsprojekt zur chemischen Vernetzung der DNA im Zellkern durchführen zu können.

- J.St.R.-Nr. 251 - Pathologisches Institut der Universität Bern,  
Prof. H. U. Keller

Fr. 17'092.90, Finanzierung eines "ZEISS Inverses Mikroskop" mit DIC-Einrichtung

Die im Jahre 1986 ausbezahlten Beiträge belaufen sich auf

Fr. 96'500.90

Das Stiftungsvermögen betrug am 31. Dezember 1985

Fr. 1'580'695.85

Die Einnahmen, bestehend aus den Zinsen auf Kontokorrent, belaufen sich auf

Fr. 76'512.05

Die ausbezahlten Beiträge betragen

Fr. 96'500.90

so dass das Vermögen Ende 1986 beträgt.

Fr. 1'560'707.--

Mitglieder der Jubiläumsstiftung der Schweizerischen Lebensversicherungs-  
und Rentenanstalt für Volksgesundheit und medizinische Forschung

Dr. oec. publ. Fritz Honegger, Rüslikon, Präsident

Prof. Dr. med. Jürg Girard, Basel, Vizepräsident

Dr. iur. Max Karrer, Zürich, Quästor

Dr. med. Vincenzo Tatti, Bellinzona

Prof. Dr. med. Gerhard Weber, St. Gallen

Dr. iur. Walter Diener, Zürich

PD Dr. iur. Moritz Kuhn, Zumikon

### 3. Dokumentationsdienst der SAMW (DOKDI)

Die Zahl der im DOKDI Bern und in den Aussenstellen bearbeiteten Recherchen ist im Berichtsjahr mit 7215 stationär geblieben. Obwohl sich die Zahl der Selbstbenützer in der Schweiz gegenüber dem Vorjahr nahezu verdoppelt hat (1986: 150 Passwords, total 26000 Anschlussstunden), ist der befürchtete Einbruch im Recherchenvolumen des DOKDI nicht eingetreten. Einige Verschiebungen bei den Benutzergruppen sind zu verzeichnen: Der SNF hat wiederum einen erheblichen Zuwachs; von der WHO erhielt DOKDI bedeutend weniger Anfragen, was mit der Geldknappheit der UNO-Organisationen zusammenhängt. Ab 1987 wird DOKDI voraussichtlich von der WHO nur noch vereinzelte Aufträge erhalten. Ein leichter Rückgang der Anfragen der Interpharma wurde ausgeglichen durch einen Zuwachs bei der übrigen Industrie. Die Anfragen der Bundesämter sind um 17 % angewachsen. Die Auslieferung der Recherchen auf Disketten erfreut sich steigender Beliebtheit. Im Berichtsjahr wurden 120 Disketten ausgegeben.

MEDLINE ist nach wie vor die bevorzugte Datenbank (75 % aller Recherchen). DATA STAR ist weiterhin unser wichtigster Host. Er arbeitet sehr zuverlässig zu günstigen Bedingungen, die 1986 weiter verbessert werden konnten. Die Telekommunikationskosten sind niedrig dank dem günstigen Standort des Computers.

Die Betriebsrechnung 1986 schloss mit einem Einnahmenüberschuss von Fr. 126'446.22. Wie im Vorjahr hat sich die Entwicklung des Dollarkurses positiv ausgewirkt.

Im August 1987 wird Frau Dr. H. Schirner in den wohlverdienten Ruhestand treten. Ihr Rücktritt wird für DOKDI schwer zu verkraften sein; sie wird uns als externe Mitarbeiterin bei Bedarf weiterhin zur Verfügung stehen. Frau Schirner ist 1971 zum neugegründeten DOKDI gestossen und hat ihre in Deutschland, USA und Schweden erworbenen fundierten Kenntnisse und reiche Erfahrung beim Aufbau des DOKDI und seither in unermüdlichem Einsatz unter Beweis gestellt. Unsere besten Wünsche begleiten sie.

Der Präsident des Kuratoriums DOKDI: H. Wirz

Mitglieder des Kuratoriums DOKDI

Prof. Dr. H. Wirz, Basel, Präsident

Prof. Dr. A. Cerletti, Basel

Prof. Dr. H.A. Fleisch, Bern, Vizepräsident

Dr. R. Forclaz, Bern (BBW)

Prof. Dr. J. Girard, Basel

Prof. Dr. R. Oberholzer, Basel

PD Dr. F.A. Steiner, Basel (Interpharma)

Dr. U. Winkler, Bern (Nationalfonds)

#### 4. Delegationen

Die Akademie ist in folgenden Institutionen offiziell vertreten:

- Konferenz der Schweizerischen wissenschaftlichen Akademien

(Delegierte: Prof. Dr. A. Cerletti, Basel, und Prof. Dr. J. Girard, Basel)  
An den beiden Sitzungen vom 18. Februar 1986 und 21. Oktober 1986 nahm Prof. A. Cerletti teil.

- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

(Delegierter: Prof. Dr. B. Courvoisier, Genf)

- Schweizerische Stiftung für Kardiologie

(Delegierte: Prof. Dr. A. Cerletti, Basel, und Dr. J. Chatillon, Genf)  
Die Jahressitzung fand am 27. November 1986 in Bern statt.

- Fondation Suisse pour la Transplantation (Swisstransplant)

(Delegierter: Prof. Dr. B. Courvoisier, Genf)  
Die Sitzung fand am 4. Juni 1986 in Bern statt.

- Jubiläumstiftung der Schweizerischen Lebensversicherungs- und Rentenanstalt für Volksgesundheit und medizinische Forschung

(Delegierter: Prof. Dr. J. Girard, Basel)  
Die Jahressitzung fand am 9. Juni 1986 in Zürich statt.

- Stiftung Wild'tsches Haus

(Delegierter: Prof. Dr. A. Cerletti, Basel; Stellvertreter:  
Prof. Dr. J. Girard, Basel)

Herr Prof. A. Cerletti nahm an der Jahressitzung vom 24. Juni 1986 teil.

- Eidgenössische Kommission für die wissenschaftliche Information

(Delegierter: Prof. Dr. H. Fleisch, Bern)

Ausserdem war die Akademie an folgenden Anlässen vertreten:

- Abgeordnetenversammlung der Schweizerischen Akademie der  
Technischen Wissenschaften (SATW) vom 21. März 1986 in Bern

Herr Prof. Dr. R. Oberholzer nahm an dieser Sitzung teil.

- Sitzung Strahlentherapie am SIN vom 9. Juni 1986

Herr Prof. Dr. A. Cerletti nahm an dieser Aussprache teil.

- Erstes Schweizerisches Symposium für Medizinische Informatik  
vom 13. und 14. März 1986 im Gottlieb Duttweiler Institut, Rüschlikon  
(Veranstalter: Schweizerische Stiftung TELMED)

Herr Prof. Dr. A. Cerletti nahm am 13. März 1986 an diesem Symposium teil.

#### IV. D I V E R S E S

#### B i b l i o t h e k

<u>Zuwachs</u>	<u>Bucheinheiten</u>
Tausch	243
Geschenk	10
	<hr/>
total	253
Derzeitiger Bestand des Depositums in der UB	19'573

## V. Z U W E N D U N G E N

### G e s c h e n k e

Die Firma CIBA-GEIGY AG liess der Akademie geschenkweise 5 Ausgaben der Ciba Foundation Symposia zugehen, und zwar die Bände Nr. 117 bis 121.

### D o n a t o r e n

CIBA-GEIGY AG, Basel

F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Sandoz-Stiftung zur Förderung der medizinisch-biologischen Wissenschaften, Basel

Maggi-Unternehmungen AG, Kemptthal

Société des Produits Nestlé SA, Vevey

Verbindung der Schweizer Aerzte, Bern

Schweizerische Lebensversicherungs- und Rentenanstalt, Zürich

"Vita" Lebensversicherungs-Aktiengesellschaft, Zürich, und

"Zürich" Versicherungsgesellschaft, Zürich

"Winterthur" Lebensversicherungs-Gesellschaft, Winterthur, und

Schweizerische Unfallversicherungs-Gesellschaft in Winterthur, Winterthur

Schweizerische Rückversicherungs-Gesellschaft, Zürich

"Patria" Schweizerische Lebensversicherungs-Gesellschaft auf Gegenseitigkeit, Basel

Schweizerische Treuhandgesellschaft, Basel

Basler Lebensversicherungs-Gesellschaft, Basel

Berner Allgemeine Versicherungs-Gesellschaft, Bern

"La Suisse" Société d'assurances sur la vie, Lausanne

"Pax" Schweizerische Lebensversicherungs-Gesellschaft, Basel

Schweizerische Gesellschaft für Parodontologie, Bern

"Coop" Lebensversicherungs-Genossenschaft, Basel

Den Donatoren und Spendern sei auch an dieser Stelle für ihre grosszügige Unterstützung herzlicher Dank ausgesprochen.

Bilanz per 31. Dezember 1986

AKTIVEN	Fr.	PASSIVEN	Fr.
<u>Flüssige Mittel</u>		<u>Kreditoren</u>	
Kassa	151.90	div. Kreditoren	83.102.15
Postcheck	50.531.85	offener Kredit	<u>68.609.50</u>
Bank		<u>Stiftungskapital</u>	
Schweiz. Bankverein Kto-Krt.	12.768.--	Ciba-Fonds	200.000.--
Sarasin & Cie. Einlage-Kto.	46.602.25	Betriebsfonds	40.000.--
Festgeld-Kto.	250.000.--	Erbschaftskapital	390.000.--
Einlage-Kto.		Klaesi-Kapital	<u>56.717.30</u>
Nachlass Klaesi	<u>56.225.85</u>		686.717.30
<u>Debitoren</u>		<u>Rückstellungen</u>	
Verrechnungssteuer	14.670.75	Reserve für Kursverluste	91.756.75
DOKDI	<u>7.115.90</u>	<u>Einnahmenüberschuss</u>	448.580.--
<u>Anlagen</u>		per 31.12.85	83.093.90
Apparate, Mobilien		Mehrausgaben per	
und Bücher		31.12.86	<u>./. 15.853.80</u>
Wertschriften:		<u>Transitorische Passiven</u>	
Schweiz. Bankverein	200.000.--		36.000.--
Sarasin & Cie	<u>842.530.--</u>		
<u>Transitorische Aktiven</u>			
	1.042.530.--		
	1.406.30		
<u>Total der Aktiven</u>	<u>1.482.005.80</u>	<u>Total der Passiven</u>	<u>1.482.005.80</u>
	=====		=====

Betriebsrechnung per 31. Dezember 1986

		Ausgaben Fr.	Einnahmen Fr.
<u>Wissenschaftliche Arbeiten, Symposien und Workshops</u>			
Bewilligte Kredite zu Lasten SAMW	299.693.--		
zu Lasten Nationalfonds	<u>100.400.--</u>	400.093.--	
<u>Publikationen</u>			
Bulletin, Richtlinien, Index		43.217.40	
<u>Senat</u>			
Vorstand und Senat	50.889.30		
Arbeitskommissionen	<u>150.550.75</u>	201.440.05	
<u>Delegationen und Beziehun- gen zu med.-wiss. Körper- schaften</u>			
		19.364.25	
<u>Verwaltung</u>			
Wissenschaftliche Hilfs- dienste (DOKDI)	52.398.40		
Sekretariat	27.362.05		
Quästorat	18.988.40		
Umzug & Neumöblierung	<u>36.148.45</u>	134.897.30	
<u>Beiträge</u>			
Donatoren			188.650.--
Bundesbeitrag			450.000.--
Nationalfonds			100.400.--
Wertschriftenertrag			42.108.20
Nicht verwendete Kredite			2.000.--
Mehrausgaben			15.853.80
		<u>799.012.--</u> =====	<u>799.012.--</u> =====

Budget 1988

	1987		1988	
	Budget	Einsatz der Sub- vention	Budget	Einsatz der Sub- vention
<b><u>Einnahmen</u></b>				
Beiträge der Donatoren	185.000		185.000	
Wertschriftenertrag	35.000		40.000	
Bundesbeitrag	<u>550.000</u>	<u>550.000</u>	<u>675.000</u>	<u>675.000</u>
	<u>770.000</u>	<u>550.000</u>	<u>900.000</u>	<u>675.000</u>
	=====	=====	=====	=====
<b><u>Ausgaben</u></b>				
Kredite für wissenschaftliche Arbeiten, Symposien und Workshops	434.250	374.000	435.000	365.000
Publikationen (Bulletin, Richtlinien etc.)	47.750	25.000	48.000	25.000
Senat und Vorstand				
- Delegationen u. Beziehungen zu med.wiss. Körperschaften im In- und Ausland	10.000	-	10.000	-
- Vorstandsaktivitäten und Senat	56.250	28.000	56.000	30.000
Arbeitskommissionen	154.000	85.000	155.000	90.000
Rückstellung CH 91	-	-	25.000	25.000
Verwaltung				
- Wissenschaftliche Hilfsdienste (DOKDI)	18.000	18.000	120.000	120.000
- Sekretariat	27.750	9.000	29.000	9.000
- Quästorat	18.000	9.000	18.000	9.000
- Diverse	<u>4.000</u>	<u>2.000</u>	<u>4.000</u>	<u>2.000</u>
	<u>770.000</u>	<u>550.000</u>	<u>900.000</u>	<u>675.000</u>
	=====	=====	=====	=====

Bilanz per 31. Dezember 1986

AKTIVEN	Fr.	PASSIVEN	Fr.
<u>Flüssige Mittel</u>		<u>Kreditoren</u>	66.675.65
Kassa	567.25	div. Kreditoren	
Bank Sarasin, Kto. Krt.	84.872.32	<u>Einnahmenüberschuss</u>	
Festgeld	<u>550.000.--</u>	Bund	
<u>Debitoren</u>		Saldovortrag bis 1974	196.233.84
div. Debitoren	26.069.50	Saldovortrag ab 1975	169.904.04
Verrechnungssteuer	8.769.10	Mehreinnahmen	
SAMW	./.	per 31.12.86	<u>4.794.25</u>
	27.722.70	NF Saldovortrag	143.799.40
<u>Anlagen</u>		Mehreinnahmen	
Apparate, Mobilien		per 31.12.86	<u>31.607.15</u>
und Bücher	1.--	Interpharma	
<u>Wertschriften</u>		Saldovortrag	142.802.34
Bank Sarasin	100.000.--	Mehreinnahmen	
		per 31.12.86	<u>14.983.95</u>
		Royalties Saldovortrag	91.103.83
		Mehreinnahmen	
		per 31.12.86	<u>77.060.87</u>
<u>Transitorische Aktiven</u>	313.651.90	<u>Transitorische Passiven</u>	168.164.70
		<u>Total der Passiven</u>	872.289.67
<u>Total der Aktiven</u>	<u>1.076.815.17</u>		137.849.85
	=====		<u>1.076.815.17</u>
			=====

Betriebsrechnung per 31. Dezember 1986

	Bern	Genf	Zürich	Lausanne	Total
<b><u>Ausgaben</u></b>					
<b><u>Verwaltung</u></b>					
Einrichtungen	5.890.65			147.--	6.037.65
Personalkosten	492.312.60				492.312.60
Büromaterial	27.027.05			606.60	27.633.65
Reisespesen, Kongresse	21.990.65		93.80	701.80	22.786.25
Porti	8.909.70	217.40	1.032.10	132.40	10.291.60
Telefon	9.403.60				9.403.60
Miete, Heizung	31.768.15				31.768.15
Strom	2.291.65				2.291.65
Literatur	15.150.05				15.150.05
Verzeichnis BIOMED	1.15				1.15
Bankspesen	522.30				522.30
Trainings/Vorfürungen	3.862.65			862.60	4.725.25
Demonstration	9.350.80				9.350.80
Debitorenverluste	./ 1.077.--				./ 1.077.--
Diverses	5.809.--				5.809.--
	<u>633.213.--</u>	<u>217.40</u>	<u>1.125.90</u>	<u>2.450.40</u>	<u>637.006.70</u>
<b><u>Recherchen</u></b>					
Benutzungsgebühren					
NLM/Medline/Cancerlit/ Tapes	12.247.10				19.780.80
NLM/Royalties für Dritte	405.714.90		5.281.75	1.463.75	405.714.90
Höchst	17.561.85				17.561.85
Sonstige Hosts	27.408.45	1.109.55	4.891.20		33.409.20
DATASTAR/Medline					
inkl. Telekommunikation	44.900.90	7.342.75	29.814.95	5.012.20	87.070.80
DATASTAR/EMCS inkl. Telek.	10.883.80	1.326.25	3.574.85	624.55	16.409.45
DATASTAR/Andere inkl. Telekommunikation	34.058.75	1.008.70	16.703.40	71.35	51.842.20
	<u>552.775.75</u>	<u>11.575.45</u>	<u>60.266.15</u>	<u>7.171.85</u>	<u>631.789.20</u>

Fortsetzung der Betriebsrechnung per 31. Dezember 1986

	Bern	Genf	Zürich	Lausanne	Total
<u>Einnahmen</u>					
Beitrag SAMW	17.398.40				17.398.40
Beitrag Nationalfonds	379.788.--				379.788.--
Beitrag Interpharma	180.000.--				180.000.--
Zinsgutschriften	25.053.95				25.053.95
Recherchen Bund	57.610.50				57.610.50
Recherchen andere	171.720.50	19.965.--	25.725.--	4.500.--	221.910.50
DATASTAR/Royalties für Dritte	482.775.77				482.775.77
Trainings, Vorführungen	15.460.--				15.460.--
Erlös aus Dienstleistungen	17.245.--				17.245.--
	<u>1.347.052.12</u>	<u>19.965.--</u>	<u>25.725.--</u>	<u>4.500.--</u>	<u>1.397.242.12</u>
	=====	=====	=====	=====	=====

Fortsetzung der Betriebsrechnung per 31. Dezember 1986

	Ausgaben	Einnahmen
<b><u>Zusammenfassung</u></b>		
Total Verwaltung	637.006.70	
Total Recherchen	631.789.20	
Total Einnahmen		1.397.242.12
Mehreinnahmen		
Bund	4.794.25	
NF	31.607.15	
Interpharma	14.983.95	
Royalties	<u>77.060.87</u>	
	128.446.22	
	<u>1.397.242.12</u>	
	=====	
		<u>1.397.242.12</u>
		=====

Bilanz per 31. Dezember 1986

AKTIVEN	Fr.	PASSIVEN	Fr.
<u>Flüssige Mittel</u>		<u>Unverteilte Einnahmen</u>	
Schweiz. Bankverein, Einl.kto.	12.338.--	Saldo vortrag	103.137.76
A. Sarasin & Cie, Einl.kto.	<u>17.661.79</u>	Mehrausgaben	
		per 31.12.86 / .	<u>59.571.--</u>
<u>Debitoren</u>		<u>Stiftungskapital</u>	413.657.88
Verrechnungssteuer	11.148.05		
SAMW	<u>146.60</u>	<u>Reserve für Kursverluste</u>	581.509.80
<u>Wertschriften</u>			
Schweiz. Bankverein	514.599.50		
A. Sarasin & Cie	<u>482.840.50</u>		
<u>Total der Aktiven</u>		<u>Total der Passiven</u>	
	<u>1.038.734.44</u>		<u>1.038.734.44</u>
	=====		=====

Betriebsrechnung per 31. Dezember 1986

	Ausgaben Fr.	Einnahmen Fr.
Verwaltungsspesen	1.384.85	
Preisverleihung	93.374.--	
Kapitalerträge		35.187.85
Mehrausgaben		59.571.--
	<u>94.758.85</u> =====	<u>94.758.85</u> =====

Details zur Preisverleihung

Preise	90.021.--
Reisespesen	377.20
Verpflegung	1.027.80
Drucksachen und Diverses	<u>1.948.--</u>
	93.374.-- =====



## ANHANG I

# Die neuromuskuläre Uebertragung und ihre Störungen

---

Vortrag gehalten anlässlich der Verleihung  
des Robert Bing-Preises 1986, Bern

von

PD Dr. H.R. Brenner

Eine der eindrucklichsten Eigenschaften des Nervensystems ist die hohe Präzision, mit der seine Bausteine, die Nervenzellen, untereinander und mit verschiedenen Organen in der Peripherie verbunden sind. Dieser hohe Grad von Ordnung in den neuronalen Verschaltungsmustern und die Funktionstüchtigkeit der Informationsübertragung zwischen den Nervenzellen sind die wichtigsten Voraussetzungen dafür, dass das Nervensystem integrative Leistungen erbringen kann.

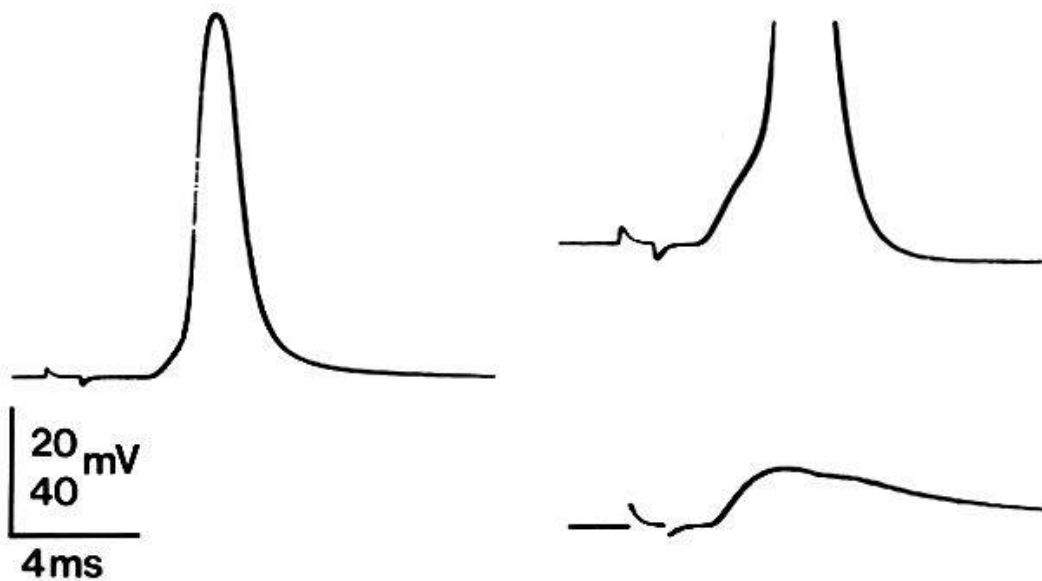
Die Uebertragung von Signalen zwischen einer Nervenzelle und ihrer nachgeschalteten Zelle erfolgt an einer spezialisierten Kontaktstelle, der Synapse. Dabei wird durch die präsynaptische Nervenendigung ein chemischer Botenstoff (Neurotransmitter) freigesetzt, der in der postsynaptischen Zelle Regulationsprozesse, z.B. Ionenflüsse oder enzymatische Prozesse auslösen kann. Störungen dieser Uebertragungsvorgänge in einem neuronalen Netzwerk können demnach dessen Funktionstüchtigkeit schwer beeinträchtigen. Je besser aber die Physiologie des betroffenen Systems und die Pathophysiologie seiner Störungen bekannt sind, desto gezielter können Therapien entwickelt werden. Die Erforschung von synaptischen Uebertragungsvorgängen ist daher auch von erheblichem klinischem Interesse.

Die synaptische Uebertragung ist in den letzten 30 Jahren zum Teil schon bis auf die molekulare Ebene erforscht worden. Zahlreiche Erkenntnisse wurden dabei an der neuromuskulären Synapse oder motorischen Endplatte gewonnen, welche das Motoneuron mit der Skelettmuskelfaser bildet. Es hat sich jedoch gezeigt, dass das Prinzip der synaptischen Uebertragung an allen bisher untersuchten Synapsen dasselbe ist, verbinden sie nun zwei Neurone miteinander oder ein Neuron mit einer Drüsenzelle oder einer Muskelfaser. Die Endplatte ist damit

zu einer eigentlichen Modellsynapse geworden, deren Erforschung für das Verständnis nicht nur von neuromuskulären, sondern auch von Übertragungsstörungen im Zentralnervensystem wegweisend sein dürfte. In den folgenden Abschnitten sollen einige der neueren Erkenntnisse über die neuromuskuläre Übertragung und die an ihr beteiligten molekularen Mechanismen kurz zusammengefasst und neuromuskuläre Übertragungsstörungen auf dieser Grundlage interpretiert werden.

Die Endplatte ist die letzte Synapse im motorischen Leitungssystem vom Gehirn zur Muskulatur. Zwar kann die Steuerung von koordinierten Muskelkontraktionen von allen Abschnitten des Zentralnervensystems aus erfolgen. Doch konvergieren die motorischen Steuerbefehle aus allen motorischen Zentren auf die Vorderhornzellen des Rückenmarks. Die Vorderhornzellen stellen dann die Verbindung zwischen dem ZNS und der Muskulatur dar: Von ihnen werden die von höheren Zentren einlaufenden Aktionspotentiale registriert, gewichtet und über die peripheren Nerven auf die Muskulatur übertragen. Die Übertragung der Erregungen vom Motoneuron auf die Muskelfaser erfolgt an einer hochspezialisierten neuromuskulären Kontaktstelle, der motorischen Endplatte, an der die motorische Nervenendigung nur durch einen Spaltraum von ca. 200 Å von der Muskelfasermembran getrennt ist. Beim Einlaufen eines Aktionspotentials aus dem Rückenmark setzt die präsynaptische motorische Nervenendigung ein chemisches Signal, die Überträgersubstanz Acetylcholin frei, die dann ihrerseits in der postsynaptischen Zelle, der Muskelfaser, wiederum ein elektrisches Signal auslöst.

Dieser Übertragungsvorgang ist bis in viele Einzelheiten bekannt. In der präsynaptischen Nervenendigung ist Acetylcholin in den sogenannten synaptischen Bläschen gespeichert. Als Folge der Depolarisation der Nervenendigung durch das Aktionspotential verschmelzen mehrere Hundert synaptischer Bläschen mit der präsynaptischen Membran und geben dabei ihr Acetylcholin in den synaptischen Spalt ab (siehe Ceccarelli & Hurlbut, 1980). Durch Diffusion erreichen die Acetylcholinmoleküle die Muskelfasermembran und verbinden sich dort mit den sogenannten Acetylcholin-Rezeptoren. Dies sind Glykoproteine, die unter dem Einfluss der Acetylcholinbindung ihre Konformation so verändern, dass sie wässrige Poren durch die Muskelfasermembran bilden. Diese Membranporen sind selektiv durchlässig für kleine anorganische Kationen, v.a.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  sowie etwas  $\text{Ca}^{++}$ . Na-Ionen beginnen deshalb, ihrem elektrochemischen Gradienten folgend, in die Muskelfaser einzuströmen. Dieser Fluss von positiven elektrischen Ladungen in die Muskelfaser hinein führt zu einer Abnahme ihres Membranpotentials, es kommt zur Ausbildung des Endplattenpotentials (**Abbildung 1**). Der ACh-Rezeptor der Muskelendplatte ist damit ein chemisch-elektrischer Signalwandler, da er



**Figur 1:**

Intrazellulär registrierte Aktionspotentiale aus einem isolierten Skelettmuskel der Maus. Die Aktionspotentiale wurden in der Endplattenregion abgeleitet. Deutlich ist der Anstieg des Endplattenpotentials (EPP) zu erkennen, welches bei Erreichen der Feuerschwelle ein Aktionspotential auslöst. Rechts unten ein EPP nach Curarisierung des Muskels; die Feuerschwelle wird nicht mehr erreicht.

im gleichen Molekül nicht nur die Bindungsstellen für den Neurotransmitter, sondern auch den durch die Transmitterbindung kontrollierten Ionenkanal enthält. An vielen anderen Synapsen erfolgt dagegen die Kontrolle der Membranleitfähigkeit nicht direkt, sondern über intrazelluläre second messenger-Systeme.

Das Endplattenpotential ist das Ergebnis der gleichzeitigen Öffnung von Zehntausenden von Acetylcholin-aktivierten Ionenporen in der Endplattenmembran. Diese Schätzungen sind möglich geworden, seit es mit der Einführung neuer elektrophysiologischer Techniken, insbesondere der sogenannten Patch Clamp Methode gelungen ist, die durch einzelne Membranporen durchtretenden Ionenflüsse direkt zu messen (Neher & Sakmann, 1976; Hamill et al., 1981). Die durchschnittliche Öffnungsdauer der Kanäle in der Endplattenmembran beträgt unter physiologischen Bedingungen ca. 1 ms und der durchtretende Ionenstrom hat eine Stärke von ca. 3.5 pA (**s. Abbildung 3**). Bei einer maximalen Stromstärke von ca. 250 nA während eines Endplattenpotentials bedeutet dies, dass zur Erzeugung eines Endplattenpotentials ca. 70'000 Ionenkanäle geöffnet werden. Die Öffnung eines einzelnen Kanals erfordert die Bindung von zwei Acetylcholinmolekülen an das Rezeptormolekül.

Die Patch Clamp-Methode hat es erlaubt, das Öffnungs- und Schliessverhalten einzelner Ionenporen in Abhängigkeit von der AcetylcholinKonzentration zu untersuchen. Daraus konnten Modelle über die Funktionsweise des Rezeptorproteins, d.h. seiner Bindungseigenschaften für das Acetylcholin sowie seiner kinetischen Eigenschaften beim Übergang von der geschlossenen in die offene Form abgeleitet werden (für eine detaillierte Diskussion siehe Colquhoun & Sakmann, 1985, und dortige Literaturzitate). Zudem ist es in letzter Zeit durch Einsatz molekularbiologischer Methoden möglich geworden, die Aminosäuresequenz des Rezeptorproteins aufzuklären und messenger-RNA für den Acetylcholinrezeptor zu synthetisieren. Wenn diese RNA in Frosch-Oocyten injiziert wurde, bildeten diese in ihrer Plasmamembran funktionsfähige Acetylcholinrezeptoren, welche der elektrophysiologischen Untersuchung zugänglich waren (Sakmann et al., 1985). Somit hat man heute die Möglichkeit, durch gezielte Mutagenese an der synthetisierten mRNA chemische Veränderungen am exprimierten Rezeptormolekül herbeizuführen und durch begleitende elektrophysiologische Analyse nach Zusammenhängen zwischen der Struktur des Moleküls und seiner Funktionsweise zu suchen.

In der gesunden Muskelfaser erreicht das Endplattenpotential immer die Schwelle für ein Aktionspotential, worauf sich die Faser kontrahiert. Wird infolge einer Störung der neuromuskulären Übertragung diese sogenannte Feuerschwelle nicht erreicht, dann wird in der Muskelfaser kein Aktionspotential ausgelöst und sie ist gelähmt. Sind innerhalb eines Muskels zahlreiche Fasern betroffen, dann manifestiert sich dies klinisch in einer Muskelschwäche.

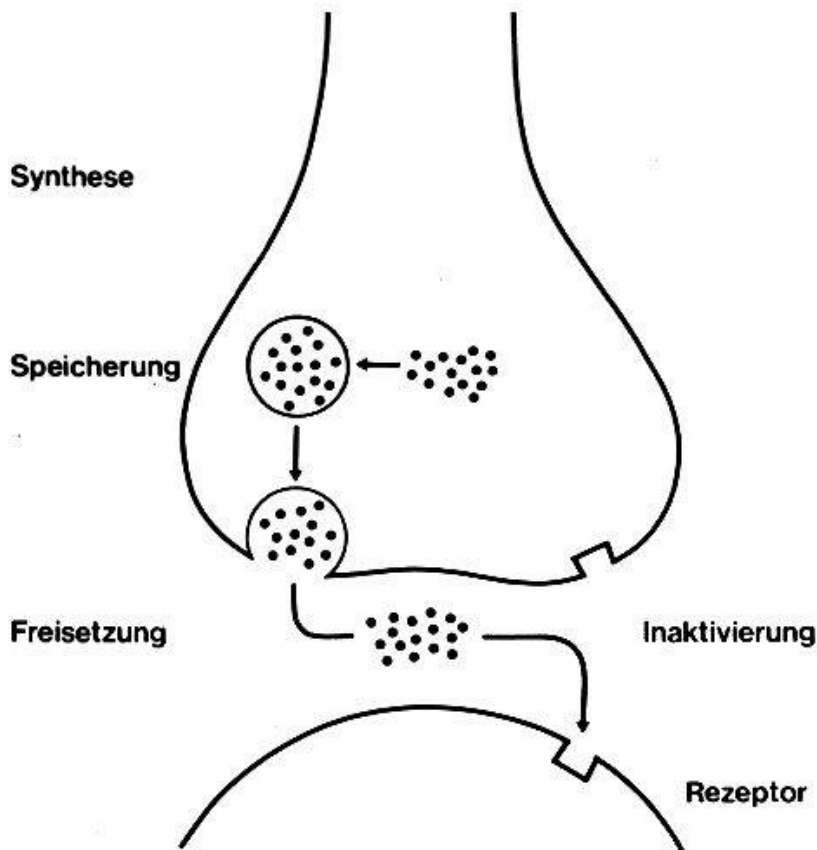
Die Möglichkeit der mikrophysiologischen Untersuchung einzelner Endplatten, des Verhaltens einzelner Rezeptoren sowie deren biochemische Isolierung hat in neuerer Zeit wesentlich zum Verständnis von neuromuskulären Übertragungsstörungen beigetragen. **Abbildung 2** zeigt schematisch, welche Ursachen synaptische Übertragungsstörungen im Prinzip haben können. Eine Störung kann

erstens den Aufbau der Überträgersubstanz in der Nervenendigung betreffen,

zweitens kann ihre Freisetzung aus der Nervenendigung beeinträchtigt sein,

drittens kann sie die Wirkung der Überträgersubstanz an der postsynaptischen Membran betreffen, und

viertens kann die Inaktivierung der Überträgersubstanz verändert sein. An der Endplatte erfolgt sie durch hydrolytische Spaltung des Acetylcholins durch die Acetylcholinesterase, welche in hoher Aktivität im Endplattenbereich der Basalmembran vorhanden ist.



**Figur 2:**

Schematische Darstellung der möglichen Ursachen synaptischer Übertragungsstörungen (modifiziert nach Hösli, 1982).

Die meisten dieser prinzipiell möglichen Defekte kommen auch an der Endplatte vor. Sie sind in Tabelle 1 dargestellt. Nach ihrer Aetiologie lassen sie sich in drei grössere Gruppen einteilen: autoimmune Krankheiten, congenitale und toxische. Ich möchte hier nur zwei von ihnen herausgreifen, welche die Rezeptorfunktion betreffen:

- die Myasthenia gravis pseudoparalytica
- das sogenannte Slow Channel Syndrom.

Es gilt heute als erwiesen, dass die Myasthenia gravis eine Autoimmunkrankheit ist, indem Antikörper gegen einzelne Komponenten der Endplatte gebildet werden. Klinisch führt sie zu Schwäche und erhöhter Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur. Die Symptome beginnen oft an der Muskulatur des Kopfes. Die Muskelschwäche führt zu Ptose, Diplopie und zu Störungen beim Sprechen und Schlucken. Später werden oft auch die Muskeln der Extremitäten und des Rumpfes erfasst, was schliesslich durch eine Beeinträchtigung der Atmung zum Tode führen kann.

## Tabelle 1

### EINTEILUNG DER NEUROMUSKULÄREN UEBERTRAGUNGSSTÖRUNGEN

#### Autoimmune:

- Myasthenia gravis
- Lambert-Eaton Syndrom

#### Congenitale:

- Störungen der Acetylcholinsynthese
- Verminderte Acetylcholin-Esterase-Aktivität
- Slow Channel Syndrom
- Acetylcholin-Rezeptor Mangel

#### Toxische:

- Botulismus
- Medikamentös

---

nach Engel et al. (1984)

Obwohl die Myasthenie schon vor über 300 Jahren erstmals beschrieben wurde, ist erst seit gut 10 Jahren bekannt, dass die beobachtete Muskelschwäche auf einer Abnahme der Empfindlichkeit der Endplattenmembran für Acetylcholin beruht (Fambrough et al., 1973). Die Folge ist, dass das Endplattenpotential trotz normaler Menge freigesetzten Acetylcholins unter die Feuerschwelle für das Muskelaktionspotential abfällt, wie dies in **Abbildung 1** durch Curarisierung simuliert wurde. In den letzten Jahren ist eingehend untersucht worden, wie es zu dieser Abnahme der Acetylcholinempfindlichkeit an der Endplatte kommt. Dabei konnten im Serum von etwa 90 % der Patienten Antikörper nachgewiesen werden, die gegen die Acetylcholin-Rezeptoren gerichtet waren, doch ergab sich nur eine schwache Korrelation zwischen ihrer Serum-Konzentration und dem klinischen Zustandsbild der Patienten (Lindstrom et al., 1976). Neuere Versuche (Drachman et al., 1982) haben gezeigt, dass die Schwere der Symptome unter anderem von der Fähigkeit der Antikörper abhängt, entweder die Bindung des Acetylcholins an die Rezeptoren zu blockieren oder benachbarte Rezeptoren durch die Antikörperbindung miteinander verbinden. Dieses "Crosslinking" der Rezeptoren bewirkte seinerseits eine erhöhte Endocytose der Acetylcholinrezeptoren durch die Muskelfaser und damit ihren

rascheren metabolischen Abbau (Drachman et al., 1978). Beide Wirkungsweisen haben zur Folge, dass die Zahl der verfügbaren Rezeptoren so stark reduziert wird, dass das Endplattenpotential unter die Erregungsschwelle der Muskelfaser absinkt. Die neuromuskuläre Uebertragung kann zusätzlich durch eine Veränderung der Endplattengeometrie beeinträchtigt sein, indem die subsynaptische Faltenstruktur verflacht und sich der synaptische Spaltraum erweitert. Auch diese morphologischen Veränderungen sind möglicherweise durch die erhöhte Endocytoseaktivität der Muskelfaser bedingt.

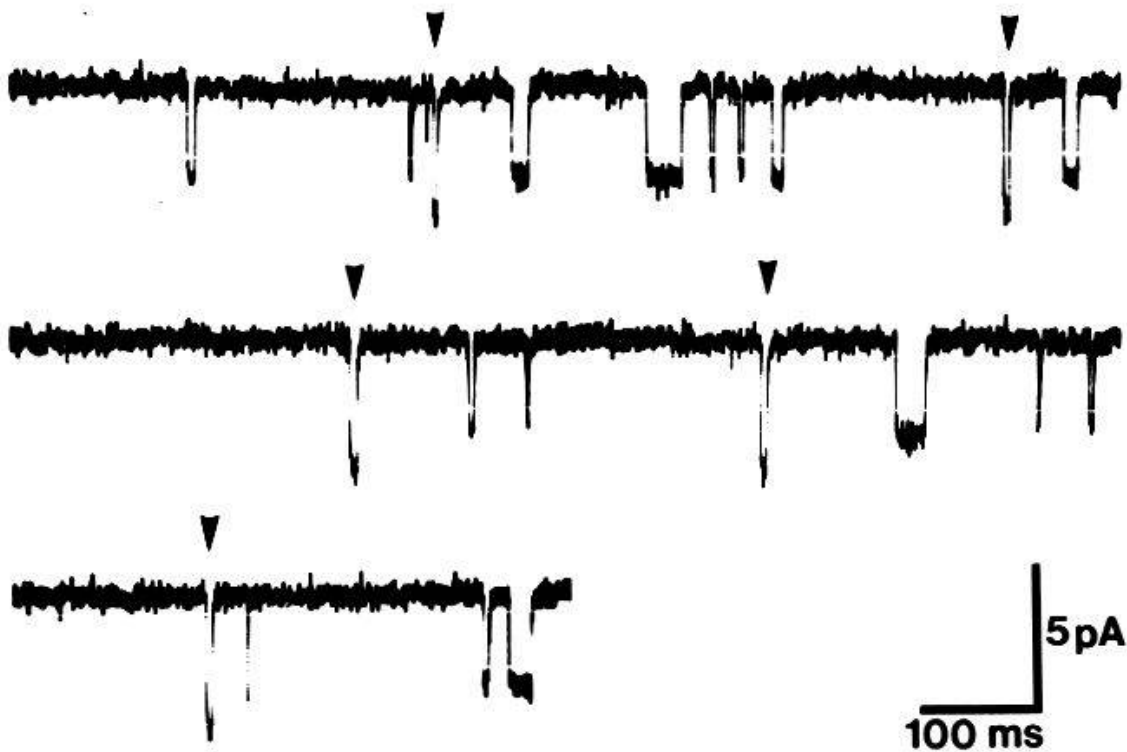
Ueber den Ursprung der Antikörperbildung gegen die körpereigenen Acetylcholinrezeptoren gibt es erst Vermutungen. Zahlreiche experimentelle Hinweise deuten auf eine Beteiligung des Thymus hin, indem die chirurgische Entfernung des Thymus bei einem Grossteil der Patienten zur Linderung oder gar Heilung der myasthenischen Beschwerden führt (Buckingham et al., 1976). Interessanterweise enthält Thymusgewebe während der Fetalentwicklung Zellen, die sich in Zellkultur zu Skelettmuskelzellen entwickeln und die Acetylcholinrezeptoren aufweisen (Kao & Drachman, 1977). Diese myoiden Zellen verschwinden beim Gesunden, können jedoch bei Myasthenikern persistieren. Man hat solche Zellen aus Rattenthymus isoliert und ihre Acetylcholinrezeptoren und deren Ionenkanäle bezüglich ihrer pharmakologischen und physiologischen Eigenschaften untersucht und dabei eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Rezeptoren von normalen Skelettmuskelfasern festgestellt (Dhillon & Harvey, 1985). Man vermutet daher, dass diese Acetylcholinrezeptoren bei der Myasthenie das auslösende Antigen darstellen könnten, doch ist nicht bekannt, wie die autoimmune Reaktion gegen sie ausgelöst wird.

Ebenfalls auf einer verminderten Zahl der subsynaptischen Acetylcholinrezeptoren, jedoch mit anderer Aetiologie als die Myasthenia gravis beruht das sogenannte Slow Channel Syndrom. Dieses myasthenische Syndrom ist erstmals 1982 von Engel und Mitarbeitern beschrieben worden (Engel et al., 1982). Klinisch manifestiert es sich in leichter Ophthalmoparese, erhöhter Ermüdbarkeit vor allem der Muskulatur des Halses und des Schultergürtels sowie der dorsalen Muskeln des Unterarms. Sein gehäuftes Vorkommen innerhalb einzelner Familien weist auf seine autosomal dominante Vererbbarkeit hin. Da die Beeinträchtigung der neuromuskulären Uebertragung vermutlich auf einer mangelnden funktionellen Differenzierung der Endplattenmembran beruht, muss zur näheren Erläuterung dieses Syndroms die normale Entwicklung der Endplatte etwas näher betrachtet werden.

Die Entwicklung der Endplatte beginnt bei der Ratte, bei der sie am besten untersucht ist, mit einer Akkumulierung von Acetylcholinrezeptoren an der neuralen Kontaktstelle der Muskelfasermembran. Innerhalb der nächsten 2-3 Wochen verändern

die Rezeptoren einige ihrer funktionellen und strukturellen Eigenschaften, indem ihre Stabilität in der Muskelfaser zunimmt (Reiness & Weinberg, 1981) und sich ihre antigenen Eigenschaften verändern (Hall et al., 1985). Morphologisch beobachtet man die für die motorische Endplatte charakteristische Einfaltung der subsynaptischen Muskelfasermembran. Eine weitere, für das Verständnis des Slow Channel Syndroms bedeutsame Differenzierung liegt in einer Änderung der Ionenleitungseigenschaften der ACh-Rezeptorkanäle. Ein Vergleich des kinetischen Verhaltens der Acetylcholinrezeptorkanäle an sehr jungen, d.h. in frühen Stadien ihrer Entwicklung stehenden Endplatten mit dem Kanalverhalten an ausdifferenzierten Endplatten zeigt Unterschiede sowohl in der mittleren Kanalöffnungszeit wie auch in der Kanalleitfähigkeit (Sakmann & Brenner, 1978). **Abbildung 3** zeigt Acetylcholin-aktivierte Ionenkanäle aus einer embryonalen Rattenmuskelfaser, die noch über ihre ganze Länge für ACh empfindlich ist. Man erkennt hier in der extrasynaptischen Membran zwei Populationen von Ionenkanälen mit unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeits- und kinetischen Eigenschaften: Solche, die bei einer höheren Amplitude im Mittel nur sehr kurzzeitig, etwa für eine Millisekunde geöffnet bleiben und solche, welche bei niedrigerer Amplitude ca. 4 mal länger, d.h. etwa 4 ms geöffnet bleiben. Offenbar kommen also zwei verschiedene Populationen von Acetylcholinrezeptoren mit verschiedenen Kanalöffnungszeiten vor: rasche oder sogenannte fast channels und langsame oder slow channels. Wir haben nun vor einiger Zeit gefunden, dass sich der Anteil der beiden Rezeptortypen an der Gesamtpopulation der subsynaptischen Rezeptoren während der Entwicklung der Endplatte ändert: bei ganz jungen Endplatten werden nur jene mit der langen, bei adulten, ausdifferenzierten Endplatten nur jene mit der kurzen Öffnungszeit beobachtet. In mittleren Entwicklungsstadien kommen dagegen beide Typen nebeneinander vor (Sakmann & Brenner, 1978). Dieselben Unterschiede zwischen adulten und embryonalen Rezeptoreigenschaften beobachtet man auch in menschlichen Muskelfasern.

Engel hat nun gefunden, dass beim Slow Channel Syndrom die adulte Form der Ionenkanäle mit der kurzen Öffnungszeit, wie sie in der normalen Endplatte beobachtet werden, fehlen. Statt dessen enthält die Endplattenmembran nur die embryonalen Kanäle mit ihrer 4 mal längeren Öffnungszeit. Die Folge ist zunächst eine beträchtliche Verlängerung des Endplattenpotentials, was zu repetitiven Erregungen der Muskelfaser führen kann. In späteren Stadien ist dagegen die neuromuskuläre Übertragung durch einen Verlust an subsynaptischen Acetylcholinrezeptoren mit einhergehender Degeneration der synaptischen Falten beeinträchtigt, doch im Unterschied zur Myasthenie werden an der Endplatte keine Immunkomplexe beobachtet.



**Figur 3:**

Heterogenität von Acetylcholin-Rezeptorkanälen in embryonaler Rattenmuskelfaser. Patch Clamp-Registrierung zeigt zwei Populationen von Einzelkanalströmen mit verschiedenen Amplituden, die auf zwei verschiedene Spezies von Kanälen hinweisen. Die adulte Kanalform ist mit Pfeilen markiert. Membranpotential: -100mV.

Es scheint zunächst überraschend, dass fehlende Konversion von der embryonalen zur adulten Kanalform zu Übertragungsstörungen führen soll. Die Öffnung der fetalen Kanäle verursacht ja primär nur eine Verlängerung des Endplattenpotentials. Nach Engel könnte die längere Öffnungszeit der Ionenkanäle aber chronisch zu fokaler Degeneration der Endplattenmembran führen, wie sie beim Slow Channel Syndrom beobachtet wird. Nach seiner Hypothese strömt durch die länger geöffneten embryonalen Kanäle vermehrt  $\text{Ca}^{++}$  in die Muskelfaser ein. Da bei der neuromuskulären Übertragung Hunderttausende von Ionenkanälen geöffnet werden, könnte die Ca-Konzentration in den betroffenen Muskelfasern fokal so hoch ansteigen, dass es zur Aktivierung von Ca-abhängigen, intrazellulären Proteasen und damit zur Zerstörung der Endplattenstruktur von innen kommen könnte.

Da beim Slow Channel Syndrom die Endplatte mit ihren embryonalen Ionenkanälen in einem sehr frühen Entwicklungsstadium verharret, scheint es für das Verständnis seiner Aetiologie wichtig, die Steuerung der Differenzierung der Endplattenmembran zu untersuchen, wie sie sich in der erwähnten Kanalkonversion ausdrückt.

Dieses Problem wird seit einigen Jahren in unserem Labor bearbeitet. Da solche Untersuchungen während der Ontogenese jedoch kaum möglich sind, weil sich die Endplatten je nach dem betrachteten Muskel bereits pränatal oder unmittelbar postnatal entwickeln, haben wir uns eines Tiermodells bedient, bei dem eine Neuentwicklung von Endplatten chirurgisch durch Umpflanzung von Nerven auch beim adulten Tier induziert werden kann.

In der innervierten, adulten Muskelfaser sind die hohe Konzentration von Acetylcholinrezeptoren, die kurze Öffnungszeit ihrer Ionenkanäle, die hohe Acetylcholinesterase-Aktivität sowie der subsynaptische Faltenapparat auf den Bereich der Endplattenmembran beschränkt. Dies lässt vermuten, dass die Differenzierung der Endplattenmembran durch die motorische Nervenendigung kontrolliert wird, doch ist über die Wirkungsweise dieses neuronalen Einflusses nur wenig bekannt. Im Prinzip kann das Neuron den Metabolismus der Muskelfaser über die Freisetzung von trophischen Faktoren und / oder durch die Auslösung von elektrischer Erregung und damit von kontraktile Aktivität beeinflussen. Wir haben daher versucht, die Bedeutung von trophischen Einflüssen und von Muskelaktivität auf die Differenzierung der Endplattenmembran zu ermitteln.

Bei Durchtrennung des motorischen Nerven in frühen Entwicklungsstadien der Endplatten degenerieren die Nervenendigungen und die Endplattenmembran differenziert sich weder funktionell noch strukturell weiter aus. Wird jedoch der Muskel nach der Denervation für einige Tage über implantierte Elektroden chronisch gereizt, dann kann eine Differenzierung der Endplattenmembran auch in Abwesenheit der motorischen Nervenendigung beobachtet werden, indem sich typisch synaptische Ionenkanäle mit kurzer Öffnungszeit sowie morphologisch ein subsynaptischer Faltenapparat ausbilden (**Abbildung 4**) (Brenner et al., 1983; Brenner et al., 1986).

---

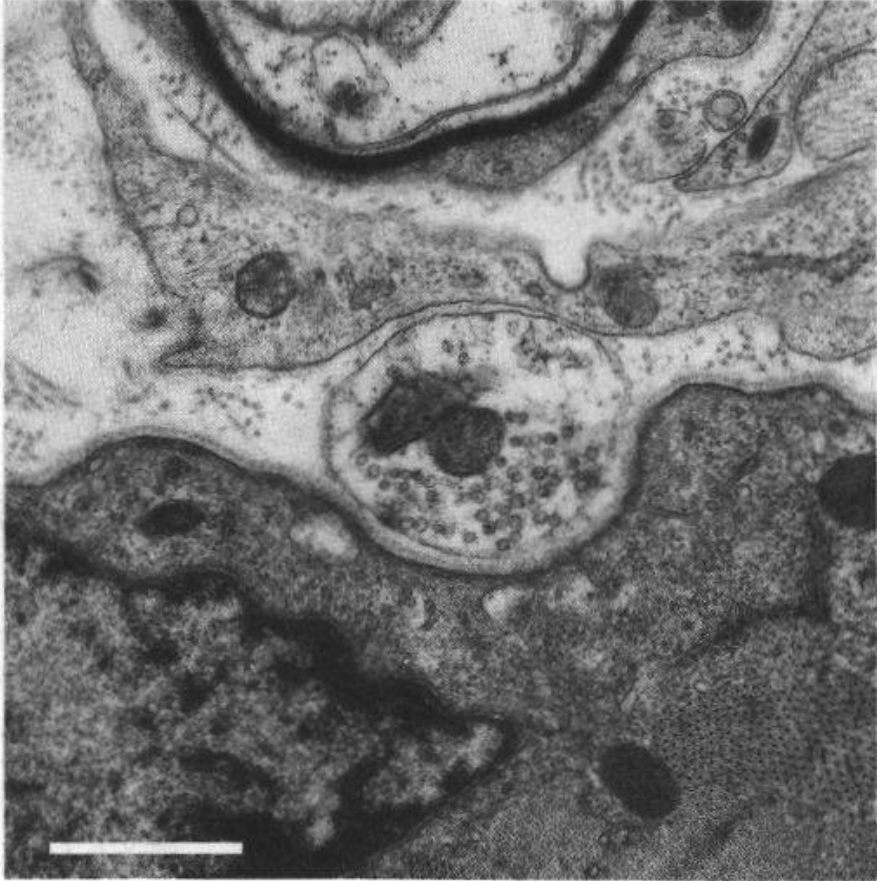
#### **Figur 4:**

Elektronenmikroskopische Darstellung von Endplatten in Rattenmuskel (Querschnitte).

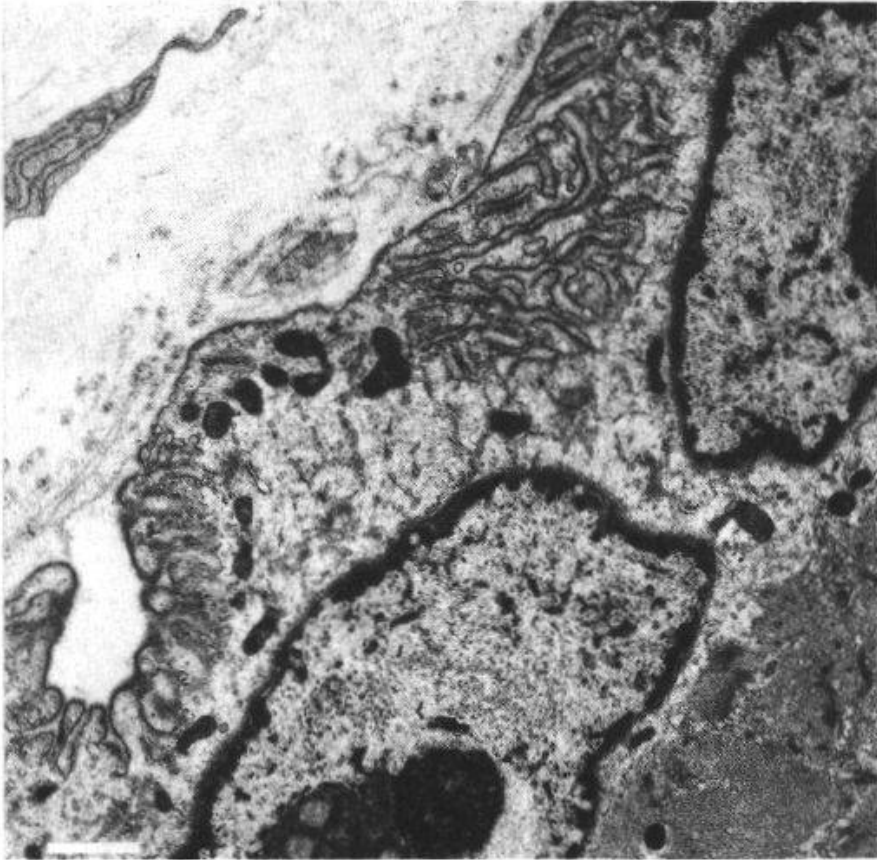
- A) Undifferenzierte Endplatte. Das Motoneuron hat eine Nervenendigung mit synaptischen Bläschen entwickelt, doch fehlt noch die Fältelung der synaptischen Muskelfasermembran.
- B) Querschnitt durch Endplatte, deren Nervenendigung infolge Denervation in frühem Entwicklungsstadium (wie in A) fehlt. Aktivierung des Muskels über ektopische Innervation führt zur Bildung synaptischer Falten auch in Abwesenheit der Nervenendigung.

Die Längenmarkierung entspricht 1µm.

**A**



**B**



Die Endplattenmembran der Muskelfaser differenziert sich also auch in Abwesenheit der motorischen Nervenendigung weiter aus, wenn die Faser nach der Denervation durch direkte Reizung aktiviert wird. Auch die hohe AChE-Aktivität entwickelt sich an früh denervierten Endplatten nur nach chronischer Muskelreizung (Lømo & Slater, 1980). Es scheint also, dass die junge Endplatte durch ihre Uebertragung von Impulsen auf die Muskelfaser ihre eigene Differenzierung fördert.

Muskelaktivität ist jedoch nur eine hinreichende, nicht aber eine notwendige Bedingung für die Differenzierung der Endplattenmembran, wenigstens soweit sie die Entstehung der adulten Form des synaptischen Kanaltyps betrifft. Dies ergab sich aus Versuchen, in denen die Muskeln nur durch pharmakologische Blockierung der Impulsleitung im motorischen Nerven gelähmt waren; auch in den Endplatten solcher Muskeln entwickelten sich Ionenkanäle vom adulten Typ, doch erforderte dies die Gegenwart der motorischen Nervenendigung (Brenner et al., 1986).

Welche Bedeutung haben diese Befunde nun für das Verständnis des Slow Channel Syndroms? Erst seit neuestem ist bekannt, dass es sich bei den fetalen und adulten Kanaltypen um verschiedene Rezeptorproteine handelt (Mishina et al., 1986). Es gilt nun, nach jenen biochemischen oder biophysikalischen Prozessen zu suchen, über welche die neurotrophen Signale und Muskelaktivität die Exprimierung des synaptischen ACh-Rezeptor-Gens steuern. Der für das Slow Channel Syndrom typische Mangel an Kanälen vom raschen adulten Typ könnte auf Defekten bei eben diesen Prozessen, des Rezeptorgens selber oder in der Konzentrierung der adulten Kanäle in der Endplattenmembran beruhen. Da sowohl bei Muskelaktivität wie auch als Folge spontaner ACh-Freisetzung durch blockierte Motoneurone die intrazelluläre Konzentration freier Ca-Ionen leicht ansteigt, untersuchen wir zur Zeit, ob dem  $Ca^{++}$  eine Rolle bei der Synthese des synaptischen Kanaltyps zukommen könnte.

Schon seit langem wird vermutet, dass die Entwicklung von funktionellen Systemen im Gehirn, z.B. der Sinnessysteme, von der neuronalen Aktivität während einer kritischen Entwicklungsphase abhängig ist. Die Leitungsbahnen der Sinnessysteme bestehen beim Adulten oft aus Neuronen, die, über mehrere Hirnstrukturen hintereinander geschaltet, spezifische topographische Muster zueinander einhalten. Ein bekanntes Beispiel sind die retinalen Ganglienzellen der "niedrigen" Wirbeltiere, deren Axone beim Adulten in retinotoper Anordnung in das Tectum opticum projizieren, obwohl sie aus anfänglich diffusen unpräzisen Verbindungen hervorgehen. In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Hinweise ergeben, dass bei der Verfeinerung und Präzisierung dieser neuralen Verbindungsmuster die Synchronie der neuronalen Impulsaktivität in benachbarten Axonen eine zentrale Rolle spielt.

Ein Einfluss der Impulsaktivität wird, neben dem Absterben eines Teils der projizierenden Neuronenpopulationen aus dem Thalamus, auch bei der Entwicklung der okulären Dominanzsäulen im visuellen Cortex der Säugetiere vermutet (siehe Fawcett & O'Leary, 1985). Die Entwicklung der Innervation von Skelettmuskeln ist mit derjenigen im Zentralnervensystem insoweit vergleichbar, als auch im Skelettmuskel die motorischen Einheiten kleiner und anfänglich polyneuronal Innervation einzelner Muskelfasern durch Absterben von Motoneuronen und unter Einfluss von Aktivität eliminiert werden (Bennett, 1983). Unsere Versuche zeigen nun die zentrale Rolle der Impulsaktivität für die Stabilisierung einzelner synaptischer Strukturen selbst in Abwesenheit einer präsynaptischen Nervenendigung, und es scheint möglich, dass aus weiteren Untersuchungen über die Aktivitätsabhängigkeit der Endplattenentwicklung allgemeine Prinzipien abgeleitet werden können, nach denen sich das Zentralnervensystem entwickelt.

Der Rahmen dieses Aufsatzes hat nur eine kurze Uebersicht über einige ausgewählte Aspekte der neuromuskulären Uebertragung erlaubt, nämlich die Funktionsweise der Endplattenmembran und ihre Entwicklung. Die gesetzten Akzente waren zudem stark von meinen eigenen Interessen geprägt. Dagegen wurde der Prozess der Transmitterfreisetzung durch die präsynaptische Nervenendigung nur gestreift, und viele wichtige Befunde über die Struktur der Rezeptoren, ihre Synthese und ihren Einbau in die Endplattenmembran sowie über die Immunologie der Myasthenie sind nicht oder nur am Rande erwähnt worden. Trotz seiner Unvollständigkeit möge er illustrieren, wie die Erforschung einer peripheren Synapse wie der Endplatte nicht nur zur Interpretation der angesprochenen neuromuskulären Uebertragungsstörungen, sondern darüber hinaus auch zum Verständnis der synaptischen Uebertragung im allgemeinen und ihrer Rolle bei der Entwicklung des Nervensystems beitragen kann.

Verdankung: Dem Schweizerischen Nationalfonds danke ich für die finanzielle Unterstützung bei der Durchführung meiner experimentellen Arbeit. Herrn Dr. B. Sakmann, Göttingen, danke ich für die Ueberlassung von Abbildung 3.

## Literatur

- **Bennett, M.R.:** Development of neuromuscular synapses. *Physiol. Rev.* 63: 915 - 1048, 1983
- **Brenner, H.R., Meier, Th. & Widmer, B.:** Early action of nerve determines motor endplate differentiation in rat muscle. *Nature* 305: 536 - 537, 1983
- **Brenner, H.R., Williamson, R. and Lomo, T. (1986):** On the role of trophic factors vs. muscle activity in the development of acetylcholine-receptor ion channels in rat endplates. In: Mechanism of action of the nicotinic acetylcholine receptor. ed. Maelicke, A. Springer-Verlag (im Druck).
- **Buckingham, J.N., Howard, F.M., Bernatz, P.E., Payne, W.S., Harrison, E.G., O'Brien, P.C. & Weiland, L.H.:** The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matching study. *Ann. Surg.* 184: 453-458, 1976
- **Ceccarelli, B. & Hurlbut, W.P.:** Vesicle hypothesis of the release of quanta of acetylcholine. *Physiol. Rev.* 60: 396 - 441, 1980
- **Colquhoun, D. & Sakmann, B.:** Fast events in single-channel currents activated by acetylcholine and its analogues at the frog muscle end-plate. *J. Physiol.* 369: 501 - 557, 1985
- **Dhillon, D.S. & Harvey, A.L.:** Acetylcholine receptors of skeletal muscle cells in cultures of rat thymus glands. *J. Physiol.* 362: 349 - 358, 1985
- **Drachman, D.B., Angus, C.W., Adams, R.N., Michelson, J. & Hoffman, G.J.:** Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N. Engl. J. Med.* 298: 1116 - 1122, 1978
- **Drachman, D.B., Adams, R.N., Josifek, L.F. & Self, S.G.:** Functional activity of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenis gravis. *N. Engl. J. Med.* 307: 769 - 775, 1982
- **Engel, A.G., Lambert, E.H., Mulder, D.M., Torres, C.F., Sahashi, K., Bertorini, T.E. & Whitaker, J.N.:** A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time if the acetylcholine-induced ion channel. *Ann. Neurol.* 11: 553 - 569, 1982

- Engel, A.G., Fumagalli, G., Fukunaga, H. & Osame, M.: Clinical and morphological approaches to disorders of neuromuscular transmission. In: Neuromuscular Diseases. ed. Serratrice, G., Cros, D., Desnuelle, C., Gastaut, J.-L. Pellissier, J.-F., Pouget, J. & Schiano, A. pp. 471 - 479. New York: Raven Press, 1984
- Fambrough, D.M., Drachman, D.B. & Sataymurti, S.M.: Neuromuscular junction in myasthenis gravis: decreased acetylcholine receptors. Science 182: 293 - 295, 1973
- Fawcett, J.M., & O'Leary, D.D.M.: The role of electrical activity in the formation of topographic maps in the nervous system. Trends Neurosci. 8: 201 - 206, 1985
- Hall, Z.W., Gorin, P.D., Silberstein, L. & Bennett, C.: A postnatal change in the immunological properties of the acetylcholine receptor at rat muscle endplates. J. Neurosci. 5: 730 - 734, 1985
- Hamill, O.P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B. & Sigworth, F.J.: Improved patch clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches . Pflügers Arch. 391: 85 - 100, 1981
- Hösli, L.: Die Bedeutung der Neurotransmitter bei neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen. Hexagon "Roche" 10: 2 - 7, 1982
- Kao, I. & Drachman, D.B.: Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation. Science 196: 527 - 529, 1977
- Lindstrom, J.M., Seybold, M.E., Lennon, V.A. Whittingham, S. & Duane, D.D.: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenis gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. Neurology 26: 1054 - 1059, 1976
- Lomo, T. & Slater, C.R.: Control of junctional cholinesterase by neural and muscular influences in the rat. J. Physiol. 303: 191 - 202, 1980
- Mishina, M., Takai, T., Imoto, K., Noda, M., Takahashi, T., Numa, S., Mefessel, C. & Sakmann, B.: Molecular distinction between fetal and adult forms of muscle acetylcholine receptor. Nature 321: 406 - 411, 1986
- Neher, E. & Sakmann, B.: Single channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature 260: 799 - 802, 1976

- **Sakmann, B. & Brenner, H.R.:** Change in synaptic channel gating during neuromuscular development. *Nature* 276: 401 - 402, 1978
  
- **Sakmann, B., Metfessel, C., Mishina, M., Takahashi, T., Takai, T., Kurasaki, M., Fukuda, K. & Numa, S.:** Role of acetylcholine receptor subunits in the gating of the channel. *Nature* 318: 538 - 543, 1985
  
- **Reiness, C.G. & Weinberg, C.B.:** Metabolic stabilization of acetylcholine receptors at newly formed neuromuscular junctions in rat. *Develop. Biol.* 84: 247 - 254, 1981

## ANHANG II

### U e b e r   d i e   A k t i v i e r u n g   v o n T - L y m p h o z y t e n   i m   Z e n t r a l n e r v e n s y s t e m

---

Vortrag gehalten anlässlich der Verleihung  
des Robert Bing-Preises 1986, Bern

von  
PD Dr. A. Fontana

#### Einführung

Es ist hier nicht die Absicht, die unzähligen Beiträge aus Klinik und Laboratorium zu würdigen, welche das Suchen nach Zusammenhängen zwischen dem Nervensystem und dem Immunsystem im Laufe der Jahre hervorgebracht hat. Betont sei aber, dass funktionelle Zusammenhänge, wie auch immer die Verknüpfung sei, seit den Kinderjahren der Immunologie vermutet und diskutiert werden. Beispielsweise begründete Pfeiffer 1911 seine "Reiztheorie", eine Theorie deshalb so revolutionär, weil sie im Nervensystem die Kontaktstelle zu erkennen glaubte, welche das Abwehrsystem reflektorisch mit den Krankheitserregern vertraut machte (siehe Bösendorfer 1927 (1)). In den Dezennien, die folgten und der Immunologie als selbständige Disziplin eine Basis gaben, etablierte sich geradezu der Begriff des Hirns als ein privilegierter Ort, privilegiert deshalb, weil im Hirngewebe keine Lymphgefäße vorhanden sind und hier eine zusätzliche Barriere, die Blut-Hirnschranke sich den Antikörpern und Lymphozyten entgegenstellt. Die Theorie des Nervensystems als von immunologischer Warte betrachtet privilegierter Ort fand in den Versuchen von Shirai 1921 (2) sowie Murphy und Sturm 1923 (3) eine erste Bestätigung, wurde doch gezeigt, dass Xenotransplantate eines Maussarkoms implantiert ins Hirngewebe überlebten, während derselbe Tumor subkutan eingesetzt abgestossen wurde. Trotzdem fanden mit der Entstehung der besagten Theorie um den privilegierten Ort auch gleich erste experimentelle Modelle Beachtung, in denen eine intakte Effektorfunktion des Immunsystems im Zentralnervensystem (ZNS) demonstriert wurde. Anjeszky (4), der versuchte Pasteurs Arbeiten 1876 über die Bekämpfung der Tollwut weiterzuführen, induzierte im Jahre 1900 in den mit Rückenmarkshomogenaten behandelten Hunden eine demyelinisierende Enzephalitis, ein System - experimentelle allergische Enzephalitis (EAE) genannt - welches heutzutage weltweit zur Bearbeitung der Immunreaktivität im ZNS herangezogen wird. Die Untersuchungen von Medawar 1948 (5) nahmen nicht

nur klärend Einfluss auf die, wie sie schienen, divergierenden Resultate früherer Jahre, sondern sind noch immer absolut wegweisend für die gegenwärtigen Untersuchungen auf dem Gebiete. Medawar belegte auf brillante Art und Weise, dass die Erkennung von Antigenen im ZNS wohl möglich, aber von einer vorgängigen Sensibilisierung gegen das Antigen ausserhalb des ZNS abhängig ist: allogene Hauttransplantate überlebten nach Implantation ins Kaninchenhirn, vorausgesetzt, dass gleiches Gewebe nicht initial peripher implantiert wurde. Mit andern Worten, die durch periphere Immunisierung aufgebaute Immunreaktion mit Entwicklung aktivierter Makrophagen und T-Helfer sowie zytotoxischer T-Lymphozyten erkennt das Antigen auch im Hirngewebe. Auf der Basis dieses Konzeptes können wir uns den hier ansetzenden immunologischen Experimenten zuwenden.

#### Astrozyten als immunregulatorische Zellen

Die das Zentralnervensystem vom Immunsystem separierenden anatomischen und physiologischen Bedingungen könnten durch zwei Momente kompensiert, das heisst das Hirn dem Immunsystem zugänglich gemacht werden.

Erstens kann durch Störung der Blut-Hirnschranke die Voraussetzung zur Penetration zellulärer und humoraler Elemente realisiert werden. Diese Veränderung der Barrierenverhältnisse können die Folge verschiedener Mechanismen sein und zum Beispiel nach Hirnoperationen oder Gefässendothelschädigung durch Immunkomplexablagerungen und Aktivierung des Komplementsystems auftreten. Das zweite Moment, welches im Zentralnervensystem bei der Realisation von Entzündungsvorgängen entscheidend sein könnte, sind dem Hirn eigene Amplifikationssysteme, die bei Bedarf direkt mit den zellulären und humoralen Elementen des Immunsystems in Kontakt treten und eine Immunreaktion einleiten, unterhalten und potenzieren können.

Als möglicher zellulärer Repräsentant des vermuteten intrazerebralen Amplifikationssystems kämen die Astrozyten in Frage, - Zellen, die in engem Kontakt zu Gefässendothelzellen stehen und histopathologisch bei den verschiedensten Entzündungen merkliche Veränderungen erkennen lassen. Durch ihre Hyperplasie und Differenzierung mit Bildung eines die Entzündung umgebenden Fasergeflechtes stellen sie das morphologische Korrelat der sogenannten reaktiven Gliose dar. Interaktionen zwischen Astrozyten und Lymphozyten könnten entweder durch direkte Zell-Zellkontakte zustande kommen oder aber über von einer Zelle freigesetzte lösliche Faktoren vermittelt werden.

Für experimentelle Zwecke lassen sich Astrozyten durch enzymatische Dissoziation vom Hirngewebe neugeborener Mäuse oder Ratten gewinnen und über Wochen in Kultur halten, wobei die Identifikation der Zellen mittels Antikörper gegen das Zyto-

skelett von Astrozyten geführt wird. Werden nun Astrozyten mit bakteriellen Toxinen wie Lipopolysaccharide von E.coli stimuliert, sezernieren die Zellen einen Interleukin-1 ähnlichen Faktor, welcher T-Helfer Zeller aktiviert, indem er die Zellen zur Expression von Interleukin-2 Rezeptoren und Freisetzung von Interleukin-2 stimuliert, was zu einer antigenabhängigen Expansion von T-Zellen führt (6, 7, 8). Direkte Zell-Zellkontakte widerspiegeln sich im Vermögen der spezifischen Aktivierung von T-Zellen durch Astrozyten, ein Prozess, welcher die Erkennung des Antigens durch die T-Zellen auf der Oberfläche von Astrozyten erfordert (9, 10, 11). Diese Erkennung hängt von den sogenannten Klasse II (Ia/DR) Antigenen des Histokompatibilitätskomplexes ab. Ia Antigene finden sich weder in vivo noch in vitro auf Astrozyten, wobei deren Expression durch Behandlung mit Interferon- $\gamma$  - einem Lymphokin von aktivierten T-Zellen - induziert werden kann. Aktivierte Astrozyten bilden nicht nur Interleukin-1, sondern auch einen Interleukin-3 ähnlichen Faktor (12), der ebenfalls die Aktivierung von T-Zellen fördert, indem die Dichte von Interleukin-2 Rezeptoren erhöht und die Differenzierung von unreifen T-Zellen unterstützt wird. Für das Verständnis der Pathogenese intrazerebraler Entzündungen ist bedeutsam, dass das von Astrozyten gebildete Interleukin-3 als Wachstumsfaktor für Mikrogliazellen und Makrophagen gefunden wurde (13).

#### Blockierung der intrazerebralen T-Zellaktivierung durch Glioblastomzellen

Effizient funktionierende Immunmechanismen im ZNS? Anders betrachtet, versagen solche Vorgänge in der Abwehr von Hirntumoren? Glioblastome sind den bösartigsten Tumoren, die wir überhaupt kennen, zuzuordnen. Sie entsprechen mehr oder weniger differenzierten Glioblasten, den Vorläuferzellen für Astrozyten und Oligodendrozyten. Während zwischen Astrozyten und Lymphozyten eine intensive interzelluläre Kommunikation abläuft, die in der Aktivierung der T-Zellen gipfelt, sezernieren humane Glioblastomzellen in der Gewebekultur einen Faktor, welcher die T-Zellaktivierung massiv supprimiert (14, 15). Dieser Faktor, genannt "Glioblastoma cell derived T cell suppressor factor (G-TsF)", blockiert die Interleukin-2 abhängige Expansion von T-Zellen. In verschiedenen Tumormodellen lässt sich vermuten, dass zytotoxische T-Lymphozyten an der Abwehr von Tumorzellen beteiligt sind. In dieser Hinsicht ist es von Bedeutung, dass der von Glioblastomen produzierte G-TsF die Bildung zytotoxischer T-Zellen blockiert. Ist eine Verbesserung der Prognose von Glioblastompatienten durch Inaktivierung des auch im Serum der Patienten nachweisbaren T-Zellinhibitors möglich? Ein aus verschiedenen Fragestellungen herausgegriffener Punkt, welcher die Notwendigkeit auch einer der Klinik, den Patienten nahestehenden Forschung unterstreicht.

### Schlussfolgerung

Art und Ausmass einer durch ein Antigen ausgelösten Immunreaktion sind nicht nur durch die Struktur und chemische Zusammensetzung des Antigens gegeben, sondern hängen von verschiedenen, zum Teil genetisch verankerten Determinanten ab. Direkte zelluläre Interaktionen zwischen den Antigen präsentierenden Zellen, wie Makrophagen, und den verschiedenen Lymphozytensubpopulationen sind für die Entwicklung Antigen spezifischer Effektorlymphozyten, wie beispielsweise zytotoxischer T-Zellen notwendig. Im ZNS können bei einer Virusinfektion das Virus erkennende aktivierte Lymphozyten mittels eines von ihnen sezernierten Enzyms, einer Endoglykosidase, die Endothelzellenbarriere der Hirngefässe zerstören und ins Hirngewebe emigrieren (Abb. 1) (16). Dort werden die Zellen kraft ihrer Aktivierung Interferon- $\gamma$  freisetzen, welches die Expression von Ia-Antigenen auf Astrozyten stimuliert.

Hinweise dazu geben nebst den in vitro Systemen erste Untersuchungen von Hirngewebe von Patienten mit Multipler Sklerose oder von Mäusen mit experimenteller allergischer Enzephalitis. Es gelang daselbst Ia-Antigen positive Astrozyten zu identifizieren (17, 18). Virusdeterminanten können im Zusammenhang mit Ia-Antigen den infiltrierenden T-Zellen präsentiert werden, was mit der Freisetzung von Interleukin-1 durch Astrozyten in einer Stimulation der T-Zellen resultiert. Astrozyten nehmen auch regulierend Einfluss auf die residenten Makrophagen ähnlichen Zellen im ZNS, die Mikrogliazellen, welche in Anwesenheit eines von Astrozyten gebildeten Interleukin-3 ähnlichen Faktors sich vermehren. Mikrogliazellen, emigrierte Blutmonozyten sowie aktivierte T-Zellen bilden die Effektorzellen, die dem Fortschreiten der Virusinfektion entsprechend bekannter immunologischer Mechanismen entgegentreten. Dieses intrazerebrale Amplifikationssystem bestehend aus Astrozyten und Mikrogliazellen kompensiert die anatomisch gegebene Barriere der Blut-Hirnschranke und erlaubt eine effiziente Abwehr/Zerstörung von Antigenen im ZNS. Bei Glioblastomen könnte durch Bildung eines T-Zellsuppressorfaktors im Hirnparenchym die Expansion zytotoxischer T-Zellen verhindert werden, was dem Fortschreiten des Tumorwachstums dienlich wäre.

### Verdankungen

An dieser Stelle möchte ich Dr. St. Bodmer und Dr. K. Frei für ihre Unterstützung bei der Verfolgung des Projektes herzlich danken. Für die grosszügigen finanziellen Zuwendungen gilt mein Dank auch dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, der Schweizerischen Multiplen Sklerose Gesellschaft sowie der Schweizerischen Krebsliga.

## Literatur

- 1) **Bogendorfer, L.:** Ueber den Einfluss des Zentralnervensystems auf Immunitätsvorgänge. Arch.f.exp.Path. 126, 378, 1927.
- 2) **Shirai, Y.:** Transplantations of rat sarcoma in adult heterogenous animals. Jpn Med.World 1, 14, 1921.
- 3) **Murphy, J.B., Sturm, E.:** Conditions determining the transplantation of tissues in the brain. J.Exp.Med. 38, 183, 1923.
- 4) **Anjeszky, A.:** Ueber Immunisierung gegen Wut mit normaler Nervensubstanz. Zentralbl.Bakteriol. (Naturwiss.) 27, 5, 1900.
- 5) **Medawar, P.B.:** Immunity to homologous grafted skin: The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue and to the anterior chamber of the eye. Br.J.Pathol. 29, 58, 1948.
- 6) **Fontana, A., Kristensen, F., Dubs, R., Gemsa, D., Weber, E.:** Production of prostaglandin E and an interleukin-1 like factor by cultured astrocytes and C6 glioma cells. J.Immunol. 129, 2413, 1982.
- 7) **Fontana, A., McAdam, K.P.W.J., Kristensen, F., Weber, E.:** Biological and biochemical characterization of an interleukin-1 like factor from rat C6 glioma cells. Europ.J.Immunol. 13, 635, 1983.
- 8) **Fontana, A., Weber, E., Dayer, J.M.:** Synthesis of interleukin-1/endogenous pyrogen in the brain of endotoxin-treated mice: a step in fever induction? J.Immunol. 133, 1696, 1984.
- 9) **Fontana, A., Fierz, W., Wekerle, H.:** Astrocytes mediate accessory cell function. Nature 307, 273, 1984.
- 10) **Fierz, W., Endler, B., Reske, K., Wekerle, H., Fontana, A.:** Astrocytes as antigen presenting cells. I) Induction of Ia-antigen expression on astrocytes by T cells via immune-interferon, and its effect on antigen-presentation. J.Immunol. 134, 3785, 1985.
- 11) **Fontana, A., Erb, P., Pircher, H., Zinkernagel, R., Weber, E., Fierz, W.:** Astrocytes as antigen-presenting cells. Part II. Unlike H-2K dependent cytotoxic T cells, H-2Ia restricted T cells are only stimulated in the presence of interferon- $\gamma$ . J.Neuroimmunol. 12, 15, 1986.
- 12) **Frei, K., Bodmer, St., Schwerdel, C., Fontana, A.:** Astrocytes of the brain synthesize interleukin-3-like factors. J.Immunol. 135, 4044, 1985.
- 13) **Frei, K., Bodmer, St., Schwerdel, C., Fontana, A.:** Astrocyte derived interleukin-3 induces growth of microglia cells and macrophages. J. Immunol., im Druck.
- 14) **Fontana, A., Hengartner, H., de Tribolet, N., Weber, E.:** A glioblastoma derived factor inhibits interleukin-2 mediated effects. J.Immunol. 132, 1837, 1984.
- 15) **Schwyzler, M., Fontana, A.:** Partial purification and biochemical characterization of a T cell suppressor factor produced by human glioblastoma cells. J.Immunol. 134, 1003, 1985.

- 16) Naparstek, Y., Cohen, I.R., Fuks, Z., Vlodavsky, I.: Activated T lymphocytes produce a matrix-degrading heparan sulphate endoglycosidase. *Nature* 310, 241, 1984.
- 17) Hofman, F.M., von Hanwehr, R.I., Dinarello, C.A., Mizel, S.B., Hinton, D., Merrill, J.E.: Immunoregulatory molecules and IL 2 receptors identified in multiple sclerosis brain. *J. Immunol.* 136, 3239, 1986.
- 18) Sakai, K., Tabira, T., Endoh, M., Steinman, L.: Ia expression in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis induced by long-term cultured T cell lines in mice. *Lab. Invest.* 54, 345, 1986.

### ANHANG III

## Physiologie und Pathophysiologie von langsamen Augenbewegungen und der Blickstabilisierung

---

Vortrag gehalten anlässlich der Verleihung

des Robert Bing-Preises 1986, Bern

von

PD Dr. W. Waespe

### Einleitung

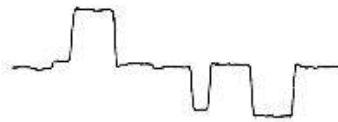
Wir machen mindestens ein bis zwei, meistens reflektorisch ausgelöste Augenbewegungen in der Sekunde. Augenbewegungen ermöglichen ein genaues Sehen, indem sie das Sehziel, sei dies unsere Umwelt oder ein einzelner Gegenstand, auf der Netzhaut stabilisieren.

Während einer Auslenkung des Kopfes bewegen sich die Augen um denselben Betrag relativ zum Kopf in die der Auslenkung entgegengesetzte Richtung, relativ zum umliegenden, stationären Raum bewegen sich die Augen jedoch nicht. Die Augen bleiben in Bezug zur Umwelt trotz der Kopfbewegung stationär. Auslenkungen des Kopfes werden vom vestibulären Sinnesorgan, dem Labyrinth im Innenohr wahrgenommen. Signale aus dem Labyrinth führen über zentrale Nervenverschaltungen im Gehirn zu langsamen Augenbewegungen, welche den Auslenkungen des Kopfes entgegengesetzt gerichtet sind. Durch diese vestibulär, reflexartig ausgelösten, langsamen Augenbewegungen wird unser Blick bei Kopfbewegungen in Bezug zur stationären Aussenwelt stabilisiert. Unter Blickstabilisierung wird eine konstante Beziehung zwischen den Augen und einem Sehziel verstanden, auch wenn wir uns selber bewegen, das Sehziel sich bewegt, oder beide zusammen (für Literatur siehe Wilson and Melvill Jones, 1979; Waespe and Henn, 1986).

Die Bewegungen unserer Augen werden miteinander koordiniert. Die Motoneurone, welche die einzelnen Muskeln beider Augen versorgen, müssen deshalb dieselbe

**A**

rasche Augenbewegung  
(Sakkaden)



**B**

langsame Augenbewegung



**C**

Nystagmus



2 Sek

Abb 1

Bewegungsinformation erhalten. Den Augenmuskelkernen übergeordnete Strukturen, welche die Bewegungen beider Augen koordinieren, nennt man zentrale oder supranukleäre Strukturen der Augenbewegungen.

Formen von Augenbewegungen:

Es gibt verschiedene Formen von Augenbewegungen (Abbildung 1). Augenbewegungen können mit Hilfe von Elektroden registriert werden, die beim Menschen auf die Haut neben den Augen aufgeklebt werden. Da zwischen dem hinteren und vorderen Pol des Auges eine Differenz der elektrischen Ladungen besteht, können die Bewegungen des Auges als Bewegungen eines elektrischen Dipols registriert werden. Ein Ausschlag nach oben entspricht einer Augenbewegung nach rechts, ein Ausschlag nach unten einer Bewegung nach links. Andere, modernere Methoden sind entwickelt worden, die ein bedeutend grösseres Auflösungsvermögen haben (Collewijn et al, 1975).

Wir können unsere Augen rasch von einer Position in die andere bewegen. Bei diesen raschen Augenbewegungen oder Sakkaden (A) erreichen die Augen Geschwindigkeiten bis zu 400 oder 600 Grad/Sek. Dies würde einer ein- bis zweimaligen Rotation um 300 Grad innerhalb einer Sekunde entsprechen.

Unsere Augen werden auch langsam bewegt. Diese Augenbewegungen werden langsame Augenbewegungen oder Augenfolgebewegungen (B) genannt. In der Abbildung B ist die langsame von einer raschen Augenbewegung gefolgt. Im Gegensatz zu raschen können wir langsame Augenbewegungen nicht bewusst auslösen. Langsame Augenbewegungen werden vestibulär durch Kopfbewegungen oder visuell durch Bewegungen eines Gegenstandes ausgelöst. Je nach Auslösungsart können Geschwindigkeiten bis zu 300 Grad/Sek. erreicht werden.

Langsame und rasche Augenbewegungen kombinieren sich zu dem klinisch wichtigen Nystagmus (C). Sie alle kennen den normalen, sogenannten Eisenbahnnystagmus, auch optokinetischer Nystagmus genannt. Blickt eine Person aus dem Fenster eines fahrenden Zuges, fixiert und folgt sie in der Landschaft liegenden Objekten. Die Fixation dieser Objekte löst langsame Augenbewegungen in die zur Fahrtrichtung entgegengesetzte Richtung aus. Rasche Augenbewegungen führen dann die Augen wieder nach vorne, so dass neu ins Blickfeld eintretende Objekte fixiert werden können. Visuell oder vestibulär ausgelöster Nystagmus dient der Blickstabilisierung, ist normal und besteht aus einer alternierenden Folge von langsamen und raschen Augenbewegungen.

Es hat sich gezeigt, dass verschiedene supranukleäre, anatomisch voneinander getrennte Strukturen für das Auftreten von raschen oder langsamen Augenbewegungen verantwortlich sind. Je nach Läsionsort sind deshalb auch verschiedene Kombinationen von Augenbewegungsstörungen zu erwarten. So führt zum Beispiel eine Läsion der paramedianen pontinen retikulären Formation (PPRF) zum Verschwinden der raschen Augenbewegungen, währenddem langsame noch erhalten bleiben (Henn et al., 1984).

Im folgenden werde ich näher auf die Rolle einer supranukleären Struktur bei der Auslösung von visuellen Augenfolgebewegungen und bei der Blickstabilisierung eingehen, nämlich auf die Rolle des Flocculus des Kleinhirns. Ich möchte zeigen, wie klinische und tierexperimentelle Untersuchungen kombiniert werden können, um unser Verständnis der Lokalisation und der Mechanismen, welche den Augenfolgebewegungen und der Blickstabilisierung zugrunde liegen, zu vertiefen.

#### Normale visuell und vestibulär ausgelöste Augenfolgebewegungen:

In der 2. Abbildung sind die horizontalen Augenbewegungen einer Normalperson auf verschiedene von aussen gegebene Reize wiedergegeben. In jeweils der ersten Zeile in A-C entspricht ein Ausschlag nach oben einer Augenbewegung nach rechts, und ein Ausschlag nach unten einer Augenbewegung nach links.

In A bewegt sich der Lichtpunkt in einer Distanz von einem Meter von der Versuchsperson in der horizontalen Ebene sinusförmig hin und her. Die normale Versuchsperson

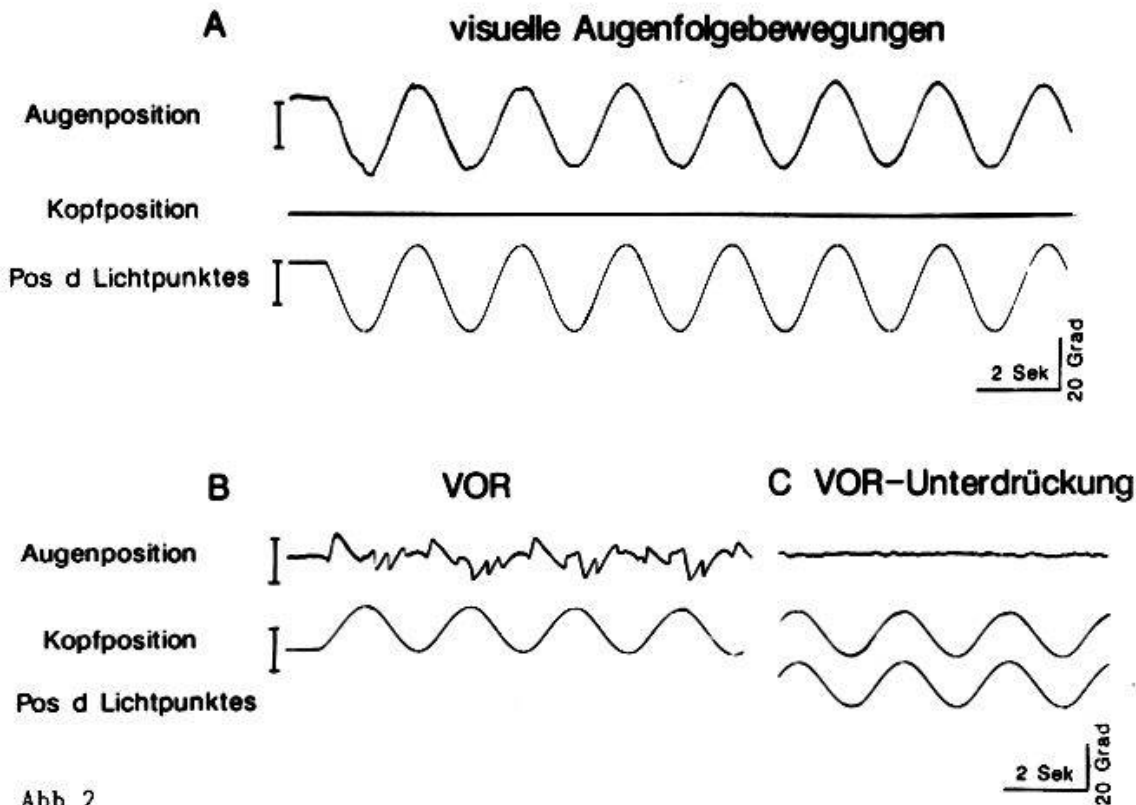
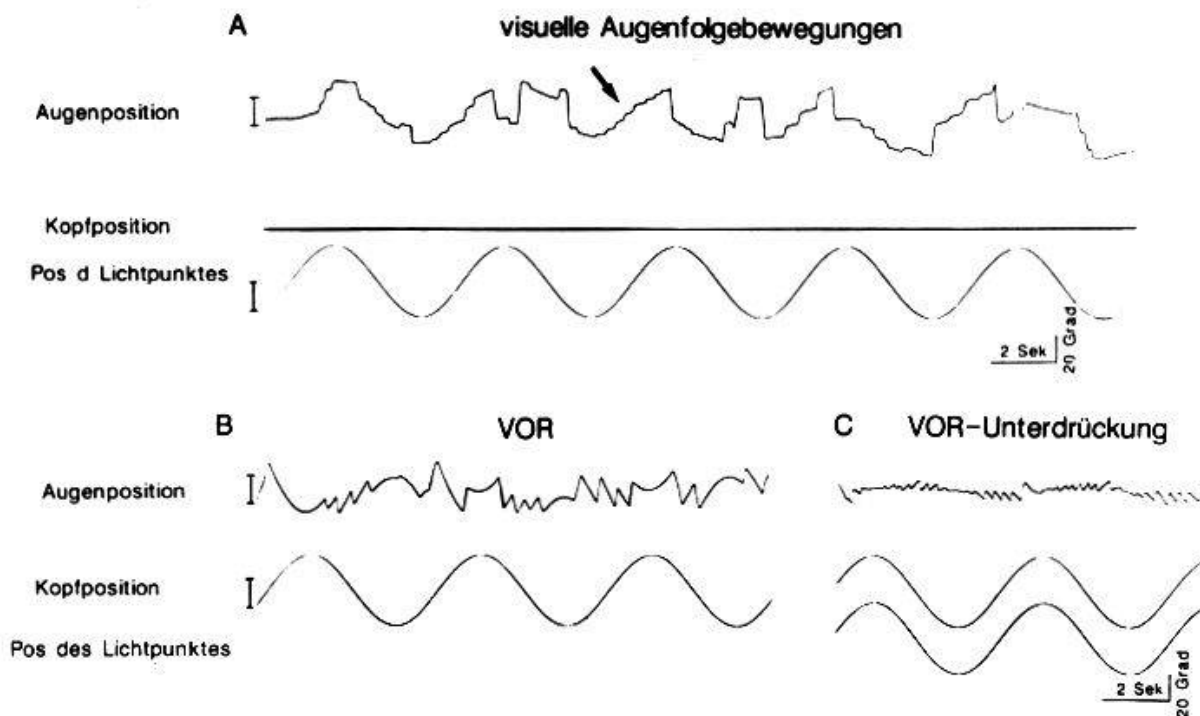


Abb 2

folgt bei fixiertem Kopf den Bewegungen dieses Lichtpunktes mit langsamen, visuell ausgelösten Augenbewegungen. Positionen und Geschwindigkeiten der Augen widerspiegeln kontinuierlich die Positionen und Geschwindigkeiten des Lichtpunktes. Der Blick ist damit trotz Bewegungen des Lichtpunktes auf diesen dauernd stabilisiert.

In B wird der Kopf derselben Versuchsperson sinusförmig in der Horizontalebene hin und her bewegt. Diese passiv ausgelösten Kopfbewegungen werden vom vestibulären Sinnesorgan wahrgenommen und lösen langsame Augenbewegungen in die zur Kopfbewegung entgegengesetzte Richtung aus. Eine Kopfbewegung nach rechts löst reflexartig eine langsame Augenbewegung ungefähr derselben Grösse und Geschwindigkeit nach links aus. Wiederum bleiben die Augen relativ zum Sehziel, dem umliegenden Raum, stationär. Die langsamen Augenbewegungen sind durch rasche Rückstellsakkaden unterbrochen. Dies führt zum Bilde des normalen vestibulären Nystagmus.

In der in C dargestellten Situation bewegen sich der Lichtpunkt und der Kopf der Versuchsperson zusammen mit derselben Auslenkung und Geschwindigkeit in dieselbe Richtung. Zwischen Lichtpunkt und Kopf der Versuchsperson tritt keine Relativbewegung auf. Zur Stabilisierung des Blickes in Bezug zum Sehziel, dem Lichtpunkt, muss deshalb der vestibuläre Nystagmus, ausgelöst durch die Kopfbewegung, unterdrückt werden, da das Sehziel sich mit dem Kopf bewegt. Die Augen zeigen bei einer



**Abb 3:** Die mit einem Pfeil markierte Sequenz von Augenbewegungen in A nennt man sakkadierte Augenfolgebewegungen, sie erscheint in Abb 4 wieder.

Normalperson entsprechend auch keine Auslenkungen. Der Blick ist auch während der Kopfbewegung kontinuierlich auf den Lichtpunkt stabilisiert.

Pathologische visuell und vestibulär ausgelöste Augenfolgebewegungen:

Eine junge Frau klagt, dass sie bewegten Gegenständen nicht mehr folgen könne und diese Gegenstände immer wieder aus den Augen verliere. Sie sehe verschwommen, sie könne die Geschwindigkeit eines fahrenden Autos nicht richtig abschätzen. Auf unebener Strasse habe sie Schwierigkeiten, ihr Auto zu führen. Wie die 3. Abbildung zeigt, sind die raschen Augenbewegungen normal, nicht hingegen die visuell ausgelösten langsamen Augenbewegungen.

In A wird wiederum ein einzelner Lichtpunkt in der Horizontalebene sinusförmig hin und her bewegt. Die Patientin kann dem Lichtpunkt nicht mehr mit langsamen Augenbewegungen kontinuierlich folgen. Sie sind viel zu langsam, und die Patientin versucht deshalb, dem Lichtpunkt mit raschen Augenbewegungen zu folgen, was ihr jedoch nur unvollkommen gelingt. Der Blick der Patientin ist jeweils nur für wenige Augenblicke auf den Lichtpunkt stabilisiert. Die langsamen Augenbewegungen werden immer wieder von Sakkaden unterbrochen, man nennt deshalb die Augenfolgebewegungen sakkadiert. Im Unterschied zum Nystagmus haben die Sakkaden die gleiche Richtung wie die langsamen Augenbewegungen. Psychophysische Untersuchungen haben gezeigt,

dass wir Geschwindigkeiten nur dann korrekt abschätzen können, wenn wir einem bewegten Gegenstand kontinuierlich mit unseren Augen folgen. Die sakkadierten Augenfolgebewegungen der Patientin erklären gut ihre Schwierigkeiten, bewegten Objekten zu folgen und deren Geschwindigkeit korrekt abzuschätzen.

In B wird der Kopf der Patientin sinusförmig um die vertikale Achse bewegt. Der dadurch ausgelöste vestibuläre Nystagmus ist normal, mit normalen langsamen und raschen Augenbewegungen. Die langsamen Augenbewegungen werden vestibulär und nicht, wie in A, visuell ausgelöst. Wird nun die Patientin aber, wie in C gezeigt, zusammen mit dem Lichtpunkt in dieselbe Richtung bewegt, ist es ihr unmöglich, den vestibulären Nystagmus zu unterdrücken. Ihre Augen werden dauernd vom Lichtpunkt in die Gegenrichtung wegbewegt. Bewegt sich der Lichtpunkt zusammen mit dem Kopf, z.B. nach rechts, weichen die Augen langsam nach links ab. Diese Abweichbewegungen werden von kurzen Sakkaden unterbrochen. Der Lichtpunkt scheint in der Richtung der Kopfbewegung fortzueilen, obwohl er in Bezug zum Kopf stationär ist. Ins Alltagsleben übersetzt, erklärt die fehlende visuelle Unterdrückung des vestibulären Nystagmus die Schwierigkeiten der Patientin, beim Autofahren auf unebener Strasse das Armaturenbrett abzulesen. Jede Bewegung des Autos und damit auch des Armaturenbretts überträgt sich passiv auf den Kopf. Die Auslenkungen des Kopfes führen zu vestibulären Augenbewegungen, welche die Patientin jedoch nicht mehr unterdrücken kann.

Zusammenfassend präsentiert unsere Patientin eine typische, in der Klinik häufig zu beobachtende Kombination von zentralen, supranukleären Störungen der visuellen langsamen Augenbewegungen und der Blickstabilisierung: Sie kann auf visuelle Reize nicht mehr kontinuierliche langsame Augenbewegungen produzieren sowie den durch Kopfbewegungen ausgelösten vestibulären Nystagmus bei stationärem Umfeld unterdrücken. Der vestibuläre Nystagmus ist normal. Bewegten Gegenständen kann weder mit den Augen noch mit dem Kopf kontinuierlich gefolgt werden. Dies führt zu einer Destabilisierung des Blickes, welche zu den subjektiven Beschwerden führt (für Literatur siehe Leigh und Zee, 1983; Brandt and Buechele, 1983).

#### Experimentelle Befunde beim Affen:

Folgende Fragen stellen sich uns:

- Wo ist die Störung lokalisiert?
- Welches sind die Mechanismen, die zu den beschriebenen augenmotorischen Störungen führen?

Erfahrungsgemäss ist eine lokalisatorische Zuordnung von Augenbewegungsstörungen zu bestimmten Strukturen bei Patienten nicht einfach. Es ist eines der schwierigeren Probleme der neurologischen Diagnostik - trotz den modernen bildgebenden Verfahren

## Augenfolgebewegung

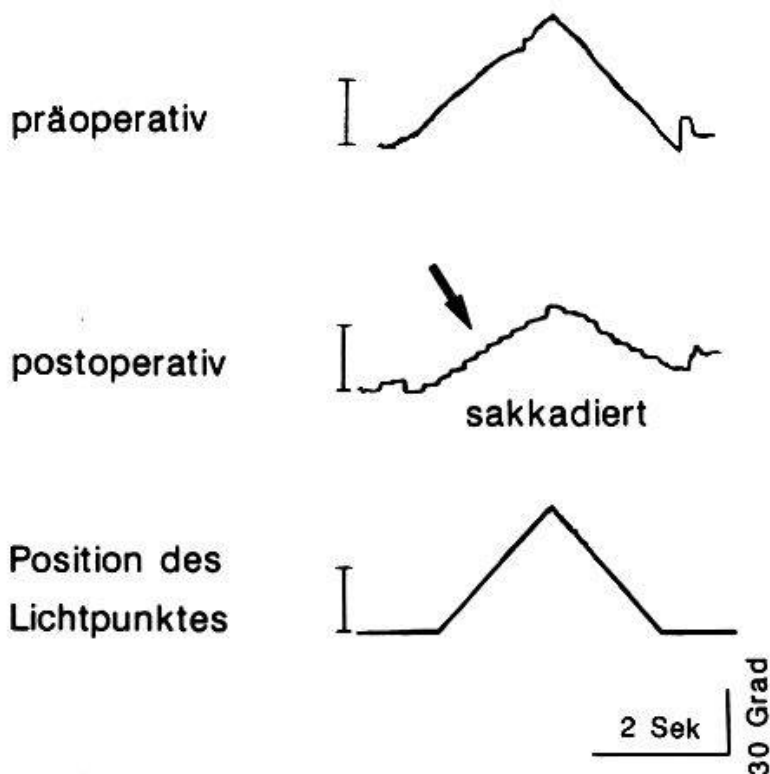


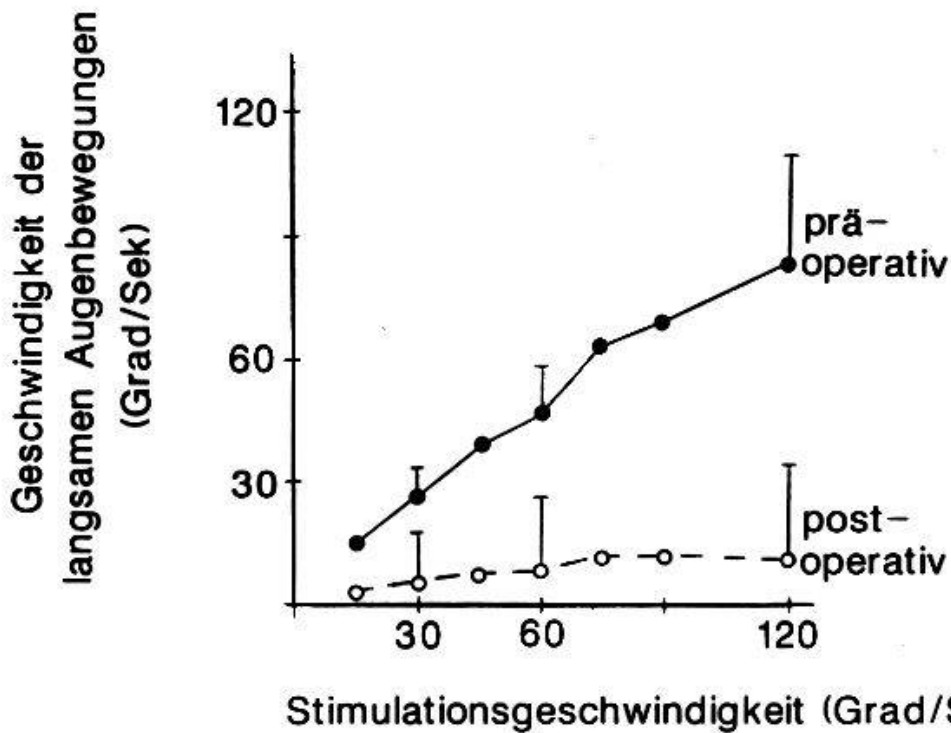
Abb 4

wie CT und NMR - Funktionen, respektive deren Störungen, und Strukturen einander zuzuordnen. Tierexperimentell haben wir jedoch die Möglichkeit - und die Neurologie hat hiervon seit jeher Gebrauch gemacht - durch präzise, genau umschriebene Läsionen die beim Menschen zu beobachtenden Störungen zu reproduzieren. In den letzten zehn bis zwanzig Jahren sind diese Möglichkeiten tierexperimenteller Läsionen durch die Methode der Ableitung der Aktivität von einzelnen Nervenzellen im Gehirn entscheidend erweitert worden.

Ich möchte versuchen, im folgenden die Möglichkeiten dieser tierexperimentellen Untersuchungen darzulegen.

### Läsionen des Flocculus:

Sämtliche bei der Patientin zu beobachtenden Störungen der Augenmotorik können beim Affen durch selektive Entfernung des Flocculus des Kleinhirns hervorgerufen werden. Der Flocculus gehört zum ältesten, dem vestibulären Anteil des Kleinhirns. Er liegt oberhalb des achten Hirnnerven, dem akustisch-vestibulären Hirnnerven, im Kleinhirnbrückenwinkel. Diese Region ist wichtig, da sie häufig der Sitz von Tumoren ist.



**Abb 5:** Geschwindigkeit der visuellen Augenfolgebewegungen (Ordinate) als Funktion verschiedener Lichtpunktgeschwindigkeiten (Abszisse) vor (präoperativ) und nach (postoperativ) beidseitiger Flocculektomie (gemittelte Werte, vertikale Striche 1 SD).

Ein normaler, trainierter Affe folgt einem sich bewegenden Lichtpunkt mit langsamen Augenbewegungen ohne Schwierigkeiten (Abbildung 4). Ein Lichtpunkt (letzte Spur in Abb 4) bewegt sich mit 30 Grad/Sek vom linken ins rechte Gesichtsfeld. Hierauf bewegt er sich wieder vom rechten ins linke Gesichtsfeld zurück. Das normale Tier (präoperativ) folgt dem Lichtpunkt mit einer langsamen kontinuierlichen Augenbewegung derselben Geschwindigkeit und Auslenkung. Nach Entfernung beider Flocculi ist das Tier (postoperativ) nicht mehr in der Lage, dem Lichtpunkt mit derselben kontinuierlichen Augenfolgebewegung zu folgen. Die Geschwindigkeit der Augenfolgebewegung ist viel zu gering, und der Affe versucht, mit kleinen raschen Augenbewegungen oder Sakkaden dem Lichtpunkt zu folgen. Wie bei unserer Patientin kommt es zum Bilde der sakkadierten Augenfolgebewegung (Pfeil, siehe Abb 3). Sowohl die Geschwindigkeit wie auch die gesamte Auslenkung der Augenbewegungen sind zu gering, und der Blick kann auch mit raschen Augenbewegungen nicht auf den Lichtpunkt stabilisiert werden. Nach beidseitiger Flocculektomie ist die Geschwindigkeit der visuellen Augenfolgebewegungen - genauso wie bei unserer Patientin - massiv vermindert (Abbildung 5).

Das Versuchstier ist postoperativ auch nicht mehr fähig, den vestibulären Nystagmus bei stationärem Lichtpunkt zu unterdrücken. In Abbildung 6 wird der Affe zusammen

## Unterdrückung des vestibulären Nystagmus

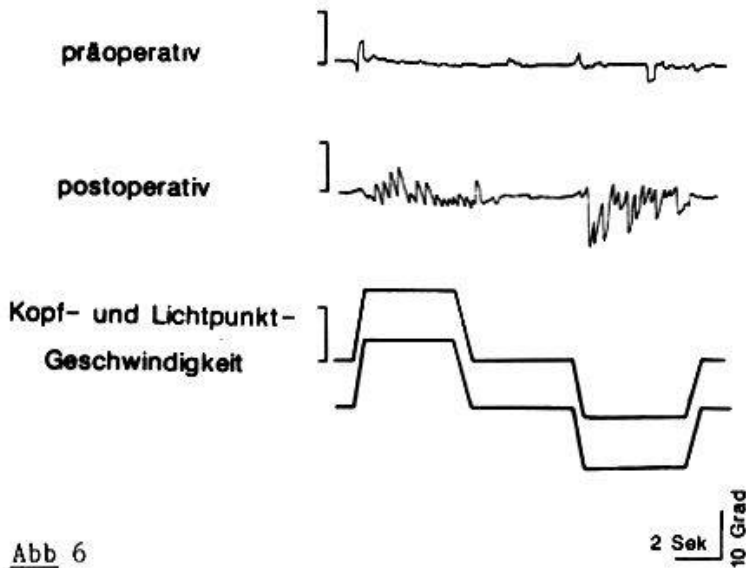


Abb 6

mit dem Lichtpunkt in dieselbe Richtung bewegt. Diese Bewegung allein löst vestibulären Nystagmus aus, der normalerweise (präoperativ) in Gegenwart eines Fixationspunktes unterdrückt wird. Nach beidseitiger Flocculektomie (postoperativ) kann dieser vestibuläre Nystagmus visuell nicht mehr unterdrückt werden. Der Blick wird durch die Augenbewegungen dauernd von sich mit dem Versuchstier mitdrehenden Lichtpunkt in die Gegenrichtung wegbewegt.

Tierexperimentell können wir durch beidseitige Läsion des Flocculus die bei der Patientin zu beobachtende Kombination von Störungen der visuellen Augenfolgebewegungen und der Blickstabilisierung reproduzieren (Waespe et al., 1983; Waespe and Cohen, 1983; Zee et al., 1981). Andere Störungen als diejenige der Blickstabilisierung sind nicht zu beobachten, das Versuchstier verhält sich sonst normal und unauffällig. Damit ist jedoch noch nicht erwiesen, dass der Flocculus auch bei der Blickstabilisierung eine wesentliche Funktion hat. Es ist wohl bekannt, dass aus den Ausfallerscheinungen einer Struktur noch nicht auf deren Funktion beim normalen Tier oder Menschen geschlossen werden kann. Dennoch können wir hypothetisch annehmen, dass Nervenzellen im Flocculus für die Bildung von neuronalen Signalen, die zu visuellen Augenfolgebewegungen oder zu optokinetischem Nystagmus und zur visuellen Unterdrückung des vestibulären Nystagmus führen, verantwortlich sind.

Wie können wir Gewissheit haben, dass der Flocculus beim Normalen eine entscheidende Funktion bei der Blickstabilisierung hat?

### Ableitung der Aktivität von Einzelzellen in Flocculus:

Durch die Ableitung der Aktivität von Nervenzellen, den Trägern der Information des Nervensystems, kann die Informationsverarbeitung einer neuralen Struktur untersucht werden. Der Flocculus hat verschiedene Arten von Nervenzellen. Körnerzellen nehmen die über Moosfasern aus anderen Hirnregionen ankommende Informationen auf. Die Körnerzellen werden auf Purkinjezellen (P-Zellen) verschaltet, welche die einzigen Zellen sind, die die Rinde des Flocculus verlassen und ihn wiederum mit anderen Hirnregionen efferent verbinden. Sollte der Flocculus tatsächlich zur Blickstabilisierung beitragen, dann müssen seine Empfangsneurone, die Körnerzellen, visuelle und vestibuläre Informationen, also Informationen über die Bewegungen des Lichtpunktes und des Kopfes, erhalten. Andererseits müssen seine Sendezellen, die P-Zellen, Informationen weiterleiten, die zu visuellen Augenfolgebewegungen und zur Unterdrückung des vestibulären Nystagmus führen. Eine Bestätigung unserer Hypothese können wir nur erhalten, wenn wir die Aktivität von einzelnen Nervenzellen im Flocculus unter den entsprechenden Versuchsbedingungen beim wachen, normalen Tier extrazellulär ableiten.

Die Informationsträger der Nervenzellen sind elektrische Signale, welche als Potentialschwankungen mit Hilfe von Mikro-Elektroden ableitbar sind. Eine feine, zugespitzte Mikro-Elektrode wird ins schmerz-unempfindliche Gehirn eingeführt. Die nicht-isolierte Elektrodenspitze leitet sämtliche elektrische Aktivität innerhalb eines bestimmten Bereiches von verschiedenen Nervenzellen gleichzeitig ab. Indem nun die Elektrodenspitze möglichst nahe an eine Nervenzelle herangeführt wird, ohne jedoch diese selbst zu berühren, heben sich deren Potentiale von denjenigen weiter entfernt gelegener Zellen ab. Die Aktivität einer Nervenzelle in Form von Potentialschwankungen wird über entsprechende Apparaturen verstärkt. Zur Analyse der Aktivität einer Nervenzelle misst man die Häufigkeit der Potentiale oder Impulse innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls. Die zeitliche Sequenz der Impulse nennt man die Entladungsrate. Je höher die Entladungsrate ist, desto kürzer sind die Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden Impulsen. Die Entladungsrate wird mit Parametern der Reizsituation oder der Augenbewegungen korreliert.

Ich möchte nun am Beispiel der Purkinjezellen (P-Zellen) die Möglichkeiten der Einzelzelleableitungen darstellen. P-Zellen sind die einzigen Zellen, deren Fasern den Flocculus verlassen. Die Aktivität der P-Zellen zeigt uns damit das Ergebnis der Informationsverarbeitung, welche im Flocculus stattgefunden hat (für Literatur siehe Waespe et al, 1985; Waespe und Henn, 1985 a, b).

Folgt ein Affe einem sinusförmig bewegten Lichtpunkt mit einer langsamen Augenbewegung, ändert sich die Entladungsrate der P-Zelle ebenfalls sinusförmig (Abb

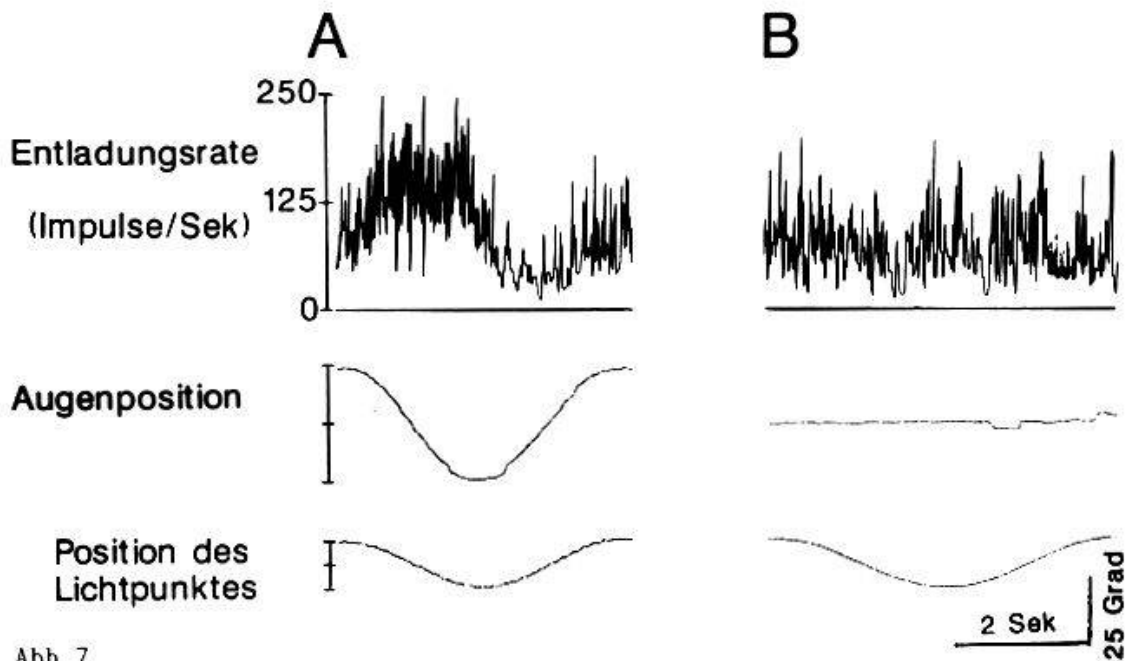


Abb 7

7 A). Bewegen sich der Lichtpunkt und die Augen nach links, steigt die Aktivität der P-Zelle an, bewegen sich der Lichtpunkt und die Augen nach rechts, fällt die Entladungsrates ab (A). Die Entladungsrates der P-Zelle ist nur dann moduliert, wenn sich auch die Augen bewegen. Wird der Lichtpunkt bewegt, jedoch ohne dass der Affe ihm auch folgt, ist die Entladungsrates der P-Zelle nicht moduliert (B). Damit können wir die Entladungsrates dieser P-Zelle im Flocculus mit visuell ausgelösten Augenfolgebewegungen korrelieren. Welche Parameter der Augenbewegung kodiert jedoch die P-Zelle? Die Modulation der P-Zelle ist dann am stärksten, wenn die langsame Augenbewegung ihre maximale Geschwindigkeit erreicht. In der Augenpositionsspur in A entspricht die maximale Geschwindigkeit der maximalen Positionsänderung der Augen. P-Zellen des Flocculus kodieren somit die Geschwindigkeit von visuell ausgelösten Augenfolgebewegungen. Abbildung 8 zeigt die quantitative Auswertung der Aktivität dieser Purkinjezelle. Auf der Abszisse ist die Geschwindigkeit der langsamen Augenbewegungen und auf der Ordinate die Entladungsrates der P-Zelle aufgetragen (gemittelte Werte). Bei einer Augengeschwindigkeit von Null Grad/Sek, also bei fehlender Stimulation, ist die Zelle bereits aktiv. Sie feuert mit einer spontanen Entladungsrates von ungefähr 80 Impulsen pro Sekunde, und man nennt diese Aktivität ihre Ruheaktivität. Mit Augengeschwindigkeiten nach links steigt die Aktivität über und mit Augengeschwindigkeiten nach rechts fällt die Entladungsrates unter die Ruheaktivität. Es besteht für beide Richtungen eine lineare Beziehung zwischen der Entladungsrates der P-Zelle und der Geschwindigkeit der visuellen Augenfolgebewegungen. Damit haben wir eine Korrelation zwischen der Aktivität der P-Zelle und der Geschwindigkeit von visuellen langsamen Augenbewegungen hergestellt. Diese Korrela-

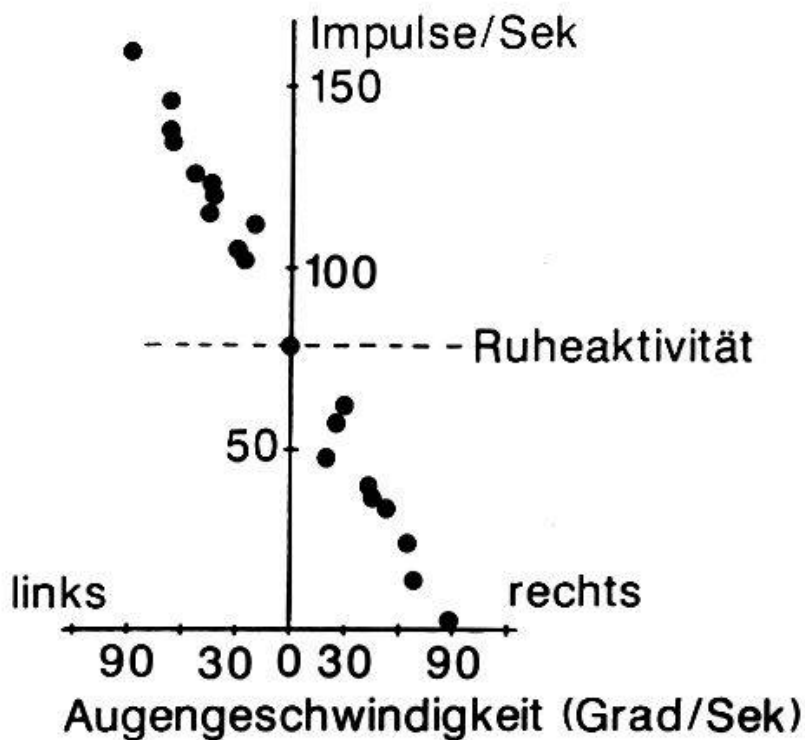


Abb 8

tion allein beweist aber wiederum nicht, dass die P-Zelle auch ursächlich für die Augengeschwindigkeit verantwortlich ist. Wir haben jedoch weiter oben dargestellt, dass nach Entfernung eben dieser P-Zellen die Geschwindigkeit der Augenfolgebewegungen, also desjenigen Parameters, den die P-Zellen kodieren, massiv vermindert ist (Abb 5). Aufgrund der Läsionsexperimente und der Ableitung der Aktivität von P-Zellen dürfen wir annehmen, dass die Informationsverarbeitung im Flocculus und die Signale der P-Zellen, die den Flocculus verlassen, entscheidend und ursächlich zur Generierung von visuellen langsamen Augenbewegungen beitragen. Diese Signale erreichen deshalb auch die peripheren, nukleären Strukturen. Werden die Purkinjezellen während der visuellen Unterdrückung des vestibulären Nystagmus untersucht, sind sie nur dann moduliert, wenn der vestibuläre Nystagmus auch wirklich unterdrückt wird.

Viele Probleme, von denen ich hier nur einige wenige antönen möchte, bleiben offen (siehe Waespe and Henn, 1985 a, b):

- Wie wird die sensorische Information über Bewegungen des Lichtpunktes und des Kopfes in ein motorisches Signal transformiert?
- Wie interagieren lokalisiert getrennte, zentrale Strukturen miteinander, die zum Auftreten von langsamen oder raschen Augenbewegungen beisteuern?
- Wohin im Hirnstamm senden die Purkinjezellen des Flocculus ihre Information, direkt zu den Augenmuskelkernen?

- Nicht nur der Flocculus allein ist für das Auftreten von visuellen Augenfolgebewegungen und die Unterdrückung des vestibulären Nystagmus verantwortlich. Die Entscheidung, welchem Gegenstand mit den Augen gefolgt wird, involviert zweifelsohne kortikale Strukturen des Grosshirns. Bei Patienten mit Läsionen im Parietallappen sind die Augenfolgebewegungen ebenfalls sakkadiert. Wie der Flocculus (via pontine Kerne) mit dem Grosshirn interagiert, ist unbekannt.

### Zusammenfassung:

Durch visuelle und vestibuläre Stimulation reflektorisch ausgelöste langsame Augenbewegungen oder deren Unterdrückung dienen der Stabilisierung des Blickes und ermöglichen ein genaues Sehen und eine adäquate Raumorientierung.

Ich habe bei einer Patientien klinisch wichtige und zentral, supranukleär bedingte Störungen von Augenbewegungen geschildert. Ich habe dabei die Destabilisierung des Blickes betont, welche die Beschwerden wie unscharfes Sehen, Schwindel, und Desorientierung erklärt. Dieselben Störungen treten vorübergehend auch im Schlafmittel- und Alkohol-bedingten Intoxikationszustand auf. Tierexperimentell werden diese Störungen der Blickstabilisierung durch Läsionen im vestibulären Teil des Kleinhirns, dem Flocculus im Kleinhirnbrückenwinkel, hervorgerufen. Wir haben damit die Möglichkeit, Einblicke in die Mechanismen der Generierung von Augenfolgebewegungen und der Blickstabilisierung durch die Ableitung der Aktivität von Einzelzellen in dieser Region beim Versuchstier zu erhalten.

Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen ergänzen sich. Jede Untersuchung hat ihre methodischen Grenzen und Schwierigkeiten. In ihrer Gesamtheit können sie jedoch unsere Kenntnisse über Funktion und Struktur unseres Gehirns im generellen und über Augenbewegungen im besonderen sowie über krankhafte Zustände wesentlich vertiefen.

### Verdankungen

Diese Arbeiten wurden ermöglicht durch finanzielle Unterstützungen des Schweizerischen Nationalfonds (3.044.-76, 3.343-2.78, 3.718-0.80, 3.593-0.84), des Fogarty International Center des NIH (FO TW 02768), der Stiftung für med.-biol. Stipendien, der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften sowie der Roche Foundation.

Für ihre kontinuierliche Unterstützung möchte ich auch den Proff. V. Henn und G. Baumgartner (Neurologische Klinik, USZ) danken.

## Literatur

- Brandt Th., Büchele W. (1983) Augenbewegungsstörungen. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag
- Collewijn H., Van der Mark E., Jansen T.C. (1975) Precise recording of human eye movements. *Vision Res* 15, 437-450
- Henn V., Lang W., Hepp K., Reisine H. (1984) Experimental gaze palsies in monkeys and their relation to human pathology. *Brain* 107, 619-636
- Leigh R.J., Zee D.S. (1983) The neurology of eye movement. Philadelphia: F.A. Davis Company
- Waespe W., Cohen B. (1983) Effects of flocculectomy on unit activity in the vestibular nuclei during visual-vestibular interactions. *Exp Brain Res* 51, 23-35
- Waespe W., Cohen B., Raphan T. (1983) Role of the flocculus and paraflocculus in optokinetic nystagmus and visual-vestibular interaction: Effects of lesions. *Exp Brain Res* 50, 9-33
- Waespe W., Henn V. (1985a) The primate flocculus in visual-vestibular interactions: Conceptual, neurophysiological, and anatomical problems. In: Cerebellar functions (J.R. Bloedel, J. Dichgans, H. Precht, eds). Springer Verlag, Berlin, New York, pp 109-125
- Waespe W., Henn V. (1985b) Cooperative functions of vestibular nuclei neurons and floccular Purkinje cells in the control of nystagmus slow phase velocity: Single cell recordings and lesion studies in the monkey. In: Berthoz A., Melville Jones G. (eds): Adaptive mechanisms in gaze control - Facts and theories. Amsterdam, New York: Elsevier, pp 233-250
- Waespe W., Rudinger D., Wolfensberger M. (1985) Purkinje cell activity in the flocculus of vestibular neurectomized and normal monkeys during optokinetic nystagmus (OKN) and smooth pursuit movements. *Exp Brain Res* 60, 243-262
- Waespe W., Henn V. (1986) Gaze stabilization in the primate: The interaction of the vestibulo-ocular reflex, optokinetic nystagmus, and smooth pursuit. *Review of Physiology, Biochemistry and Pharmacology* (in press)
- Wilson V.J., Melvill Jones G. (1979) Mammalian Vestibular Physiology. New York: Plenum
- Zee D.S., Yamazaki A., Butler P.H., Guecer G. (1981): Effects of ablation of flocculus and paraflocculus on eye movements in primate. *J Neurophysiol* 46, 879-899

## ANHANG IV

### Frontiers in Pancreatic Physiology

Sigriswil, 8 - 10 June 1986

---

#### WORKSHOP REPORT

The purpose of this meeting was to review and discuss selected aspects of pancreatic physiology. The workshop was a follow-up of previous meetings with a similar format and its main objective was to exchange new ideas and develop international, multidisciplinary cooperation between scientists interested in research activities related to the endocrine and exocrine pancreas.

The meeting was held at Sigriswil, Switzerland, from June 8-10, 1986, and was sponsored by the Swiss Academy of Medical Sciences and the Swiss National Science Foundation. Among those attending the conference, 42 scientists were from Europe, 11 from the United States, 1 from Japan, 1 from India, and 1 from New Zealand. The scientists represented a wide variety of disciplines including anatomy, physiology, biochemistry, cell and molecular biology, pharmacology, internal medicine, and surgery. Each session was introduced by a short lecture which summarized the currently available information on a specific topic and focused on areas of controversies. Attendees then presented their current work, and presentations were followed by lively discussions and exchange of ideas.

A number of new concepts evolved and some exciting hypotheses were formulated. What follows is a summary of the major presentations made at the conference. An attempt is made to formulate some of the questions that will likely be the basis for future research in pancreatic physiology. The five sections given in this summary reflect the framework of the workshop.

#### 1. Neurohormonal regulatory mechanisms

Hormonal aspects. G. Scheele (New York) opened this session by presenting the hypothesis that dietary adaptation in the exocrine pancreas is mediated by specific hormones. In collaboration with H. Kern (Marburg) hormones were infused

into conscious rats for periods of up to 24 h. Stimulation with caerulein (CCK analogue) resulted in increased synthesis of the majority of protease forms whereas secretin stimulation resulted in the regulation of lipase synthesis. He formulated an integrated view of these processes by showing in the rat correlations between specific dietary substrates (protein, fat), gut hormones (CCK, secretin) released by such substrates, and functional groups of pancreatic enzymes (proteases, lipase) whose synthesis is in turn regulated by the individual hormones, respectively. George Scheele suggested that the following questions be pursued: Do individual hormones regulate the same functional groups of enzymes in different species? Do different gut and islet hormones interact in these regulatory processes and do neural mechanisms participate?

The following presentations dealt with regulation of exocrine pancreatic function in the intact organism, especially the role of CCK as a hormonal regulator of pancreatic enzyme secretion. O. Schaffalitzky (Odense) suggested that both secretin and CCK combined might be responsible for the pancreatic response to intraduodenal oleate in man. P. Cantor (Copenhagen) reevaluated the role of sulfated gastrin compared to CCK peptides in regulating pancreatic enzyme secretion in man. He concluded that gastrin is not a physiological regulator of exocrine pancreatic secretion as it did not stimulate enzyme secretion above basal rates when infused at postprandial plasma concentrations.

The need for a potent CCK antagonist as a research tool and for clinical applications was indicated by three papers. U. Fölsch (Göttingen) and J. Calam (London) presented their data with a new specific CCK antagonist (code name: CR 1392). The CCK antagonist (a proglumide derivative) was several orders of magnitude more potent than proglumide in the in vivo rat model. P. Hildebrand (Basel) described experiments measuring pancreatic secretion and PP release after pretreatment with another new specific CCK antagonist in conscious dogs. In vitro data had suggested that this proglumide derivative (code name: CR 1505) was 5000 times more potent than its parent peptide. However, the data obtained by in vivo study showed that it was only about 30 times more potent. R. Jensen (Bethesda) indicated in the discussion that CR 1409 was the most potent CCK inhibitor; CR 1505 was somewhat less potent, but safer for administration. He emphasized that the dog represents a special case, as all available CCK antagonists are many times less potent in dogs than in rodents such as rat, mouse or guinea pig.

Neural aspects. M. Singer (Essen) discussed and reviewed the different neural mechanisms responsible for the pancreatic response to food and its components.

He emphasized the marked redundancy in control mechanisms. In conscious dogs with access to pancreatic juice via a duodenal fistula, neither truncal vagotomy nor celiac and superior mesenteric ganglionectomy alone nor the two combined altered the incremental bicarbonate secretion to intravenous secretin. However, atropine depressed the bicarbonate response to low doses of secretin, regardless of the integrity of pancreatic innervation. He concluded that the integrity of "extrinsic" pancreatic nerves is not required for the pancreatic secretory response to secretin and that the endogenous muscarinic cholinergic activity of the gland is sufficient to potentiate the pancreatic bicarbonate response to physiological doses of secretin. The pancreatic enzyme secretion in response to graded doses of CCK was neither affected by truncal vagotomy, celiac and mesenteric ganglionectomy and a combination of both procedures nor by atropine. These findings indicate that cholinergic nerves are unlikely to be important mediators of pancreatic enzyme response to exogenous CCK peptides.

The influence of neural activity on exocrine pancreatic secretion was further pursued by P. Layer (Essen) who described measurements of the release of motilin and PP as well as interdigestive motility and pancreatic secretion in man. A good correlation was found between antral motor activity, trypsin output, and PP release, whereas motilin levels were not affected. Pancreatic secretion during phase II of the interdigestive period was increased by bethanechol and blocked by atropine. He concluded that the cholinergic tone rather than motilin participates in the control of interdigestive motor activity. This hypothesis was supported by J. Valenzuela (Los Angeles) who presented his results obtained in man with intraduodenal perfusion of amino acid solutions during different interdigestive phases. According to his data, pancreatic response seems to depend on the phase of motor activity. M. Fried (Basel) together with J. Meyer (Los Angeles) measured pancreatic enzyme secretion in response to different dextrose meals instilled into the stomach in relation to gastric emptying in man. Instillation of a dextrose meal into the duodenum evoked only a transient non-specific stimulation of pancreatic secretion. He postulated that the pancreatic response was mainly dependent on the rate of gastric emptying.

In the lively discussion which followed, many questions remained unanswered: What are the relative contributions of neural (including cholinergic, adrenergic, purinergic and peptidergic) and hormonal mechanisms in both interdigestive and postprandial secretory responses? What is the physiological role of potential inhibitory mechanisms in pancreatic secretion? Do stimulatory and inhibitory mechanisms interact? How do the individual food components interact with gastric acid in stimulating the exocrine pancreas? How is gastric emptying involved

in pancreatic stimulation? Is CCK one of the main mediators of the intestinal phase of pancreatic response to a meal? Given the marked redundancy of the control mechanisms and the many potential interactions, it is clear that further research must take into account these added complexities.

Feedback regulation of pancreatic secretion. A general overview of the available human data on feedback mechanisms was given by P. Toskes (Gainesville). In his summary, he addressed the main controversies: 1) Which pancreatic enzymes are involved in feedback regulation: trypsin, chymotrypsin or elastase? All of them? 2) Is CCK involved in feedback regulation? 3) Is secretin involved? 4) Why is pain relief achieved with enzyme substitution?

Data were presented on the effects of different enzyme inhibitors on pancreatic and plasma hormone responses in man (L. Hanssen, Oslo; J. Calam, London). T. Yamada (Ann Arbor) mentioned that C. Owyang from his laboratory had an article in press demonstrating inhibition of CCK release by intraduodenal trypsin administration. The inhibitory effect of trypsin on CCK release was dose-dependent and specific for proteases, findings which support the existence of a functional CCK-dependent feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in man.

## 2. Endo-exocrine interactions

Introducing the topic, J. Holst (Copenhagen) divided the available evidence for endo-exocrine interactions in two categories: 1) What are the products of islets and how do they affect acinar cell secretion? 2) How do these islet peptides get to the acinar cells?

The evidence reviewed demonstrated the complexity in the regulation of islet cell and acinar cell secretions and the difficulty to distinguish which of the observed effects are of physiological importance. For islet-acinar cell interactions, a role has been best established for insulin, but many questions remain unanswered. J. Henderson (London) discussed the phenomenon of zoning which previous investigators have termed the halo phenomenon. Halo areas, which consist of periinsular acini surrounding islets can be distinguished from teleinsular acini by staining characteristics, as was first recognized by Jarotzky in 1899. Periinsular cells are larger, contain larger nuclei, and stain less intensely than teleinsular cells. The halo effect has generally been ascribed to high insulin concentrations around the islets. However, the amylase/chymotrypsin ratio is reduced in periinsular compared to teleinsular acini, a finding which is opposite to that expected from the effects of insulin. Furthermore, in animals rendered diabetic by streptozotocin-treatment, J. Henderson (London) noted

an enlargement in the size of halos and he suggested that other islet hormones, possibly glucagon or somatostatin, might be the mediators of this effect.

R. Stubbs (London) presented studies carried out in conscious dogs showing the effects of both intraduodenal or intravenous amino acids and fat on CCK-stimulated pancreatic secretion. The inhibition of pancreatic secretion observed did not seem to be due to a rise in circulating PP or glucagon. L. Gullo (Bologna) and K. Gyr (Basel) presented data on somatostatin-14-induced inhibition of pancreatic secretion. While Gullo found no inhibition of exocrine pancreatic secretion in man, K. Gyr observed a significant reduction of endo- and exocrine secretion at postprandial concentrations of somatostatin. In the discussion it was revealed that L. Gullo had not measured S-14 plasma levels. W. Creutzfeldt (Göttingen) stressed the need for region-specific somatostatin antibodies (directed at different, well defined amino acid sequences in the somatostatin molecule), since multiple molecular forms of somatostatin may exist in both tissue and blood. There was general agreement that other molecular forms such as somatostatin-28 need to be studied, but it remains to be defined which of the molecular forms dominate in the blood circulation.

Important areas for future research include studies designed to: 1) establish the relations between islet hormones and other secretagogues on changes in acinar cell functions; 2) develop alternative models to distinguish between hormonal effects and paracrine effects due to islet hormones; 3) study the halo phenomenon in other species; 4) reevaluate the regulation of blood supply to acinar cells via direct or indirect vessels in different species.

### 3. Newer peptides which may play a role in exocrine and endocrine pancreatic secretion

R. Jensen (Bethesda) presented a general review of the receptors present on acinar cells. Most of his work has been carried out using preparations of isolated pancreatic acinar cells from rodents which allow the study of both receptors and their induced response in the same preparation. He emphasized that the use of the new substance P and bombesin receptor antagonists may be useful in defining the role of bombesin-like peptides and/or substance P-like peptides in various physiological processes.

J. Holst (Copenhagen) focused on the effects of gastrin-releasing peptide (= GRP) on exocrine pancreatic secretion using the perfused pig pancreas. GRP stimulated exocrine pancreatic fluid secretion up to 40% of the maximal response to secretin, whereas protein secretion after GRP was similar to the maximal response

with CCK. Nerve fibers which contain GRP are found throughout the pancreatic tissue, particularly in relation to acinar cells. Also receptors which bind GRP have been found on acinar cells. Based on these data, Holst suggested that GRP-containing nerves play a significant role in the control of pancreatic enzyme secretion.

There is an increasing number of candidate peptides with new species discovered almost monthly. Many of these peptides affect endocrine and exocrine pancreatic functions when administered in large pharmacological doses. The main difficulty is to decide: which peptides do have a physiological role? How do they affect pancreatic functions? What are the interactions, how are they important?

#### 4. Pancreatic cell replication, transport, stimulus secretion coupling

G. Scheele (New York) reviewed the biochemical steps involved in regulation of gene expression including gene transcription, RNA processing, and mRNA translation. The response in protein synthesis to caerulein stimulation appears to occur at multiple levels of control and in three distinct, but overlapping phases: 1) transient changes after hormone receptor interaction with regulation at the level of mRNA translation, 2) persistent changes in mRNA translation after withdrawal of the hormonal stimulation, and 3) persistent changes due to alterations in levels of functional mRNA by hormonal stimulation. G. Scheele pointed out that changes in protein synthesis occur in response to hormonal stimulation initially without changes in mRNA levels. For example, synthesis of anionic but not cationic trypsinogen is increased by caerulein stimulation. It is believed that differences in the efficiency of translation account for the observed results and that the alignments of anionic compared to cationic trypsinogen mRNAs along specific regions of ribosomal RNA may be crucial during these regulatory processes.

Regulation of pancreatic acinar and duct cell replication following maximal physiological stimulation with hormones, was discussed by G. Adler (Marburg). Long-term infusion of caerulein leads to a progressive reduction in enzyme content and to an increase in DNA synthesis. Those animals with lowest enzyme content showed the highest increase in DNA synthesis. Mainly two populations of exocrine cells (acinar and intralobular duct cells) contribute to hormone-stimulated pancreatic growth. Significant increases were also observed in the mitotic activity of connective tissue cells in the pancreas. Although an exciting finding, the mechanism by which hormonal stimulation of acinar tissue leads to replication of fibroblasts and perivascular cells, remains unclear. Supramaximal doses of caerulein given for 12 hours produce acute interstitial pancreatitis with pan-

creatic inflammation, acinar cell destruction, and edema. This experimental model was used in a sequential analysis of regeneration processes. It became evident that the regenerative process starts on the first day after induction of acute pancreatitis: however, differences were observed between centroacinar, periacinar, and acinar cells as well as fibroblasts. J. Williams (San Francisco) referred to autoradiographic studies, performed in his laboratory, demonstrating CCK receptors on the acinar cells and intralobular duct cells, but not on fibroblasts. Many questions remain unanswered: Which hormones and neurotransmitters represent toxic agents in the pathogenesis of pancreatitis? Which models can be applied to human pathophysiology? Which agents promote regenerative processes?

#### 5. Studies on human acinar cell preparations

The subject was introduced by O. Petersen (Liverpool), who described the technique for preparing tissue fragments and dispersed acini from pancreatic tissue obtained from multiple organ donors. In his talk, data were presented showing that acetylcholine evoked cellular potassium release via selective calcium-activated potassium channels in the membrane. Furthermore, acetylcholine stimulated amylase release. Most of his data related to elements of stimulus-secretion coupling.

N. Vaysse (Toulouse) presented their results on human pancreatic acini. The speaker stressed that the pancreatic acini had to be prepared within 30 min after removal of the organ. The results showed the changes in pancreatic enzyme secretion evoked by a variety of secretagogues. Peptides from the bombesin family were the most potent secretagogues of amylase secretion, whereas CCK peptides were much less potent. Neither secretin nor VIP increased enzyme secretion, whereas both peptides were able to increase cyclic AMP accumulation.

The studies on human acinar cell preparations indicated that it is important to establish good in vitro systems which explore the mechanisms by which secretagogues produce biological pancreatic responses in humans. The results presented in this workshop are still fragmentary. But there was general agreement that human acinar cell systems will be a major focus in pancreatic research in the immediate future.

Prof. K. Gyr

Dr. C. Beglinger



## ANHANG V

### 5th International Workshop on the Molecular Genetics of the Mouse

Kartause Ittingen, Warth - 15. - 20. Juni 1986

---

#### KONFERENZBERICHT

Auf welcher Stufe und wie wird die Expression eines Genes während der Entwicklung, spezifisch für bestimmte Gewebe oder auf physiologische Signale hin gesteuert? Wie ist eine Multigenfamilie (Bsp. Immunglobuline, Histokompatibilitätsantigene oder Cytchrom P-450 Gene) organisiert? Wird die Expression von mehreren Genen, deren Produkte gemeinsam eine Funktion ausüben (Bsp. Muskelproteine), koordiniert gesteuert? Welche Vorgänge führen zur Differenzierung einer Zelle oder eines Gewebes während der Entwicklung? Was sind die molekularen Ursachen der Tumorgenese? Diese und andere Fragen wurden vom 15.- 20. Juni 1986 von fast 100 Biochemikern, Biologen, Genetikern, Molekularbiologen und Medizinern in der Abgeschiedenheit der Kartause Ittingen diskutiert. Der zweijährlich abgehaltene Workshop wurde von Dr. Kurt Pfister, Stoffwechselabteilung, Universitäts-Kinderklinik in Zürich mit Hilfe der wissenschaftlichen Beratung von Prof. Heidi Diggelmann, ISREC, Lausanne, und Prof. Ueli Schibler, Département de Biologie Moléculaire, Universität Genf, organisiert.

Das Ziel des Workshops war, Wissenschaftler, die mit ganz unterschiedlichen Fragestellungen und experimentellen Strategien auf verschiedenen Stufen die Organisation und Funktion von Genen in der Maus studieren, zu einem Informationsaustausch zusammenzubringen. Die Forschungsbeiträge wurden nach funktionalen Kriterien unter den Themenkreisen "Molecular analysis of complex loci", "Regulation of genetic loci", "Differential gene expression", "Somatic cell genetics", "Tumorigenesis" und "Early Development" diskutiert. Von den vielen interessanten Beiträgen seien nur ein paar neue Erkenntnisse über genetische Steuerungen erwähnt. In mehreren Beiträgen wurde über programmierte "Instabilitäten" des Genoms berichtet, die im "Major Histocompatibility Complexes" und bei den Immunglobulin Genen zu einer funktionell wichtigen Variabilität der Genprodukte führen. Bei der Amylase und dem Albumin scheinen durch Veränderungen im nicht-codierenden 5'-Ende die gewebespezifische Expression des Genes fixiert

zu werden. An zwei Beispielen,  $\beta$ -Glucuronidase und "Parotid Secretory Protein", wurde gezeigt, dass die genau programmierte Veränderung der Expression beider Proteine während der Entwicklung nicht wie ursprünglich angenommen auf der transskriptionellen sondern auf einer post-transkriptionellen, vermutlich translationellen Stufe geschieht. Auf dem Gebiet der viralen Karzinogenese wurde ein wesentlicher Schritt zum Verständnis der Gewebespezifität von Tumorzellen gemacht. Es wurde gezeigt, dass gewisse regulatorische Sequenzen im viralen Genom für die Replikation in einem spezifischen Gewebe und für dessen Transformation verantwortlich sind. An den Beispielen der Arteriosklerose, Phenylketonurie, Sever Combined Immunodeficiency und am Beispiel von Hämoglobinopathien in Mäusen wurde aufgezeigt, wie bei vererbten Krankheiten die Mausgenetik zur Hilfe genommen werden kann, um eine klinische Beobachtung auf eine oder mehrere genetische Faktoren zurückzuführen.

Dank der grosszügigen Unterstützung der Krebsliga des Kantons Zürich, der Schweiz. Akademie der medizinischen Wissenschaften, der Schweiz. Krebsliga, des Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft und der Union Schweiz. Gesellschaften für Experimentelle Biologie konnten 8 namhafte Wissenschaftler, die mit ihren Projekten die Hauptakzente der heutigen genetischen Forschung repräsentieren, als Referenten und Leiter der entsprechenden Sessionen eingeladen werden. Mehreren Doktoranden und jüngeren Wissenschaftlern, auch aus devisenschwachen Ländern, konnte durch finanzielle Beihilfen die Teilnahme am Workshop ermöglicht werden.

Die Abstracts des Workshops werden in Mouse News Letter veröffentlicht.

Dr. K. Pfister

## ANHANG VI

### Bericht über die 3. Internationale Konferenz über Aerobiologie BASEL - 6. - 9. AUGUST 1986

---

Die junge Wissenschaft "Aerobiologie" ist wirklich interdisziplinär. Das hat der 3. Internationale Kongress im August 1986 in Basel gezeigt. Aus der Vielfalt der Themen sollen hier einige herausragende Vorträge resp. Posters hervorgehoben werden.

Das Problem, das schon vielfach erwogen wurde, wird in einem Uebersichtsvortrag des sehr bekannten Botanikers Prof. W. S. Benninghoff, Ann Arbor, mit neuen Ausblicken abgehandelt. Der Referent analysiert verschiedene Einflüsse auf den Lufttransport von Partikeln aller Art. So werden die grösseren Partikeln, d.h. also unbelebte Teilchen wie Russ und Staub, aber auch belebte wie z.B. Pollen und Pilzsporen in ihren Transportmöglichkeiten diskutiert. Dabei spielt in manchen Fällen auch die elektrische Ladung der kleinen Gebilde sicher eine Rolle. Zu den bewegten Teilchen gehören natürlich auch - wie der Autor betont - allerfeinste Wassertröpfchen, die z.B. in einem sauren Nebel eine erhebliche Rolle spielen können. Derartige Partikeln nennt er "hydrometeors". Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Tröpfchen des sauren Nebels in einer ganz anderen Arbeit von G. Masuch et al.  $H_2O_2$  enthalten können und zu Schäden an Pflanzen führen. In bezug besonders auf Waldschädigungen haben R.L. Edmonds und F.A. Basabe von Seattle, USA, die Wirkung von Ozon besonders diskutiert. Alle drei Arbeiten wurden in den "Proceedings"-Band aufgenommen.

Im Rahmen der Fragen über Transportmöglichkeiten speziell für Pollen untersucht Frau Prof. J. Coetzee aus Bloemfontein, Südafrika, weiträumig und berichtet darüber in einem Hauptvortrag. Neben den Transportmöglichkeiten auf sehr grosse Distanzen in Afrika zielt ihre Arbeit auch auf die Deposition der Teilchen ab. Dabei ist festzustellen, wie sich die heute vorhandenen also rezenten Pollen mengen- und artenmässig zu den Blütenstaubkörnern der Quartärperiode verhalten.

Die Luftpollen werden hier mit einer Apparatur nach Cour aufgefangen, während die in der Quartärzeit sedimentierten Pollen aus Bohrproben untersucht werden. Die Untersuchungen von J. Coetzee erstrecken sich auf ausgeprägte Wüstengebiete, nämlich einerseits die Sahara und andererseits Namibia in Südwestafrika. Die Resultate lassen bemerkenswerte Schlüsse in paläobotanischer Sicht zu. Auch dieser Beitrag erscheint - mit dem entsprechenden Kartenmaterial - in den "Proceedings".

Für die Aerobiologie ist es jetzt und auch für die Zukunft wichtig, Grundlagen über das Pollen- und Pilzsporenvorkommen in den verschiedensten Ländern zu erhalten - Grundlagen auf die in den folgenden Jahren einmal mit Vergleichen aufgebaut werden kann: Diese Länder seien im folgenden hier kurz erwähnt:

Aegypten	Finnland	Polen	Thailand
Belgien	Frankreich	Portugal	USA
BRD	Indien	Saudiarabien	UK
Bulgarien	Italien	Spanien	Venezuela
Canada	Jordanien	Schweden	
China	Niederlande	Schweiz	

Soviel über das Vorkommen von Luftpollen und Pilzsporen in der Luft im Hinblick auf verschiedene Länder und damit auch auf verschiedene meteorologische Gegebenheiten; dabei erscheint besonders auch die Situation in tropischer Umwelt bedeutungsvoll zu sein.

Die Aerobiologie ist natürlich nicht nur biologisch geprägt. Die Wirkung der belebten und auch der unbelebten Schwebeteilchen auf den Menschen ist - wie man weiss - ein weiteres sehr wichtiges Problem dieser Forschungsrichtung. Gemeint sind damit allergische Erscheinungen durch Luftpollen und Pilzsporen in der Luft sowie auch durch Mikroalgen.

Ein grundlegender ausführlicher Vortrag, der den neuesten Stand der Kenntnisse zusammenfasst, stammt von Prof. E. Fuchs aus der deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden, mit dem Titel: "Inhalative Allergene". Hier wird ein besonders klarer Ueberblick gegeben - neben Ausblicken auf Diagnose und therapeutische Möglichkeiten. Einzelbefunde zu diesem Thema seien hier erwähnt: Allergische Erscheinungen durch den Mehlkäfer (*Tribolium confusum*) einerseits und durch einen sogenannten "Milbenkäfer" (mite beetle) mit dem Namen *Gibbium psylloides*.

(Diese Arbeiten von E. Rudolph et al. und von E. Fuchs et al. kommen in die "Proceedings".)

Mit mancherlei allergischen Erscheinungen und auch unspezifischen Reizungen der Atemwege befassen sich verschiedene Vorträge, die Symptome aufzeigen, wie sie in Räumen mit Klimaanlage vorkommen und allem Anschein nach recht häufig als sehr störend beobachtet werden; sie sind teilweise unter dem Namen "airconditioning disease" bekannt. Die Autoren, die sich mit diesem Problem abgeben, machen darauf aufmerksam, dass die Filter, in denen sich beispielsweise Pilzsporen fangen können, dabei eine erhebliche Rolle spielen dürften. Hier ist noch manches für die Forschung zu klären. Die Vorträge von J.M. Macher; S. Gravesen, J. Elixmann, W. Jorde und H.F. Linskens; P. Kroeling sowie E. Pitkänen et al. sind im demnächst erscheinenden "Proceedings"-Band zu finden.

Alle diese Untersuchungen befassen sich mit den belebten Schwebeteilchen - also mit Pollen, Pilzsporen und Algen, die allergisierend wirken können. Die obstruktiven Atemwegserkrankungen können aber auch - wie man weiss - durch unbelebte Partikeln der Luft zumindest einmal "gebahnt" werden. Hier ist an Staub verschiedenster Provenienz, an Flugasche, an ausgestossenes Material der Industrie und beispielsweise an Asbestfasern zu denken. Mit den Fragen der Asbestose befasste sich ein Hauptvortrag des britischen Spezialisten aus Oxford, Sir Richard Doll. Seine Arbeit und eine wichtige Publikation aus Lausanne von M. Guillemin, P. Madelaine et al. wurden ihrer grossen Bedeutung wegen ebenfalls in die "Proceedings" aufgenommen. Erwähnt sei hier noch kurz eine Arbeit über einen neuen unbelebten Schadstoff, nämlich Calciumsulfat, von H. Morrow Brown aus Derby, UK; dieser neue Befund ist etwas ausführlicher in den "Proceedings" beschrieben.

In diesem Zusammenhang ist auch noch folgendes zu bemerken: Staubbmessungen werden ja heute an sehr vielen Orten laufend vorgenommen, u.a. geschieht das mit Sedimentationsmethoden neben der Bestimmung des täglichen Schwebstaubs mit speziellen Einrichtungen. Ständig vorgenommene Untersuchungen lassen sich aber auch sehr einfach mit der Burkard Sammelapparatur, die ja ursprünglich nur für Pilzsporen und Pollen konstruiert wurde, durchführen. Ihre Fangfolien können beim Auftreten von Staubschwaden irgendwelcher Art dunkle Streifen aufweisen, die sehr leicht densitometrisch semiquantitativ untersucht werden können. Dazu braucht man nur eine Apparatur, wie sie heute in jeder modernen Klinik zur Untersuchung von Elektrophorese-Präparaten der Plasma-Eiweisse vorhanden ist. Darüber hat G. Boehm, Basel, im Satelliten-Symposium berichtet; diese Arbeit ist in den "Proceedings" zu finden.

Bemerkenswert sind jetzt auch die Fortschritte, die im Zusammenhang mit Milben, bei denen es sich nicht um Insekten, sondern um Spinnentiere, Acari, handelt, gemacht worden sind. Mit einem neuen Testverfahren von E. Bischoff, dem Nachweis von Guanin, einem Stoffwechselprodukt dieser Tiere, lässt sich feststellen, ob Milben als Verursacher für allergische Erscheinungen im einen oder anderen Fall überhaupt in Frage kommen. So sind die schwer zu bekämpfenden Milben - etwa in Matratzen, Polstern, Teppichen, Vorhängen usw. - in Wohnungen auf grosser Höhe, d.h. über 1500 m, praktisch nicht mehr zu finden. Es liegt ein bemerkenswerter Fortschritt in dieser sehr aktuellen Forschungsrichtung vor. (Arbeiten wurden geschrieben von R. Picard et al., F.M. Kniest, G. Schober, J.E.M.H. van Bronswijk, D.P.J. Wassenaar, alle in den Niederlanden, ferner auch von E. Bischoff und W. Schirmacher aus Mainz, G. Menz, E. Petri, Chr. Virchow, Davos, sowie von Frau Prof. G. Pauli et al., Strasbourg. Die letzteren drei Arbeiten erscheinen im "Proceedings"-Band.)

Zur angewandten Aerobiologie zählt auch die Phytopathologie. Hier sei besonders die Verbreitung und die grosse wirtschaftliche Bedeutung des Mehltaus der Gerste hervorgehoben. Die Sporen dieses schädlichen Pilzes werden durch Luftströmungen auf weite Distanz "ausgestreut". Dadurch wird die Wirtspflanze - eben die Gerste - befallen. Von E. Limpert liegt hierfür ein originelles Verfahren vor. Die Sporen werden mit einem Sammelgerät, das auf dem Dach eines Autos montiert ist, in weiten Gebieten aufgefangen.

Bakterien können selbstverständlich (ebenso wie natürlich auch Viren) mit Luftströmungen fortgetragen werden. Hierzu wurden besondere Untersuchungen auf dem Kongress vorgelegt. Eine dieser Arbeiten (Autor: A. Donaldson) befasst sich mit der Ausbreitung des Maul- und Klauenseuchen-Virus. Hierfür wurde ein besonderes mathematisches Modell entwickelt. R. Fitzgeorge befasst sich experimentell mit dem Zerstäuben der Legionella pneumophila in wässrige Medien, d.h. also des Erregers der Legionärs-Krankheit, um damit einen Anhaltspunkt für deren Verbreitung zu finden.

Zerstäubungseffekte spielen auch in der Arbeit von K. Willeke und P.A. Baron eine Rolle. Die Autoren befassen sich mit der Grösse der Partikeln, die durch eine "Whirlpool"-Einrichtung in die umgebende Luft gelangen; auch das ist Neuland, das sicher erhebliche praktische Bedeutung besitzt. P. Boutin et al. befasst sich mit der bakteriellen Luftverunreinigung durch Schmutzwasser, das mit Hilfe einer Archimedes-Schraube in den entsprechenden Anlagen transportiert wird. Das ist bei den heutigen Tendenzen zur Reinigung von Abwässern bedeutsam.

Derartige Kontaminierungen der Luft spielen ja heute eine zunehmende Rolle. Speziell mit der bakteriellen Luftverschmutzung beim Handhaben von Haushaltsabfällen befassen sich in der Untersuchungsstation von Rothamsted, UK, **B. Crook**, **S. Higgins** und **J. Lacey**. Alle diese heute so wichtigen Arbeiten erscheinen in dem "Proceedings"-Band.

In methodischer Hinsicht hat der Kongress manches Bedeutsame gebracht. So wurden in Schweden und Finnland je zwei Pollen- resp. Sporen-Sammelgeräte verglichen (**E. Henningson** und **I. Faengmark**, Schweden; **A. Rantio-Lehtimaeki** und **R. Kupias**, Finnland). Zu Sammelgeräten besonderer Art gehört auch der "Individuelle Pollenfänger" nach **G. Boehm**, der beschrieben wurde und der sich speziell für Problemfälle von Pollinosis eignet. Die Patienten tragen das kleine Gerät etwa 24 oder 48 Stunden. Auf der Fangfläche sind dann gegebenenfalls Pollen oder eventuell Pilzsporen zu finden, an die - als Auslöser allergischer Erscheinungen - nicht gedacht worden war, und die eben der persönlichen Exposition des Patienten entsprechen.

Methodisch wichtig ist auch die korrekte Feststellung einer Inversionsschicht in einer gewissen Höhe der Atmosphäre, die in den tieferen Luftschichten zu einem "Kaltluftsee" führt. In diesem sammeln sich dann Pollen an, die nachweislich verstärkte Beschwerden der Patienten verursachen. (Solche Wetterlagen können in ausgeprägten Fällen zu Smog führen.) Das wurde von **R. Leuschner**, **G. Boehm** und **Chr. Brombacher** mit einer in der Nähe von Pratteln aufgestellten Apparatur, die nach dem Echolot-Prinzip arbeitet, im Zusammenhang mit den täglichen Pollinosis-Anfällen der Patienten und mit genauen Pollenzählungen festgestellt.

Die **Burkard**-Sammelapparatur ist methodisch nicht nur für Pollen und Pilzsporen geeignet. Wie das schon an anderer Stelle gesagt wurde, lässt sie sich auch für Staubregistrierungen verwenden. Nach Untersuchungen von **G. Boehm** konnte jetzt auch - ohne weiteren apparativen Aufwand - auf den täglichen Fangstreifen der radioaktive Staub nach dem Vorfall von Tschernobyl anfangs Mai 1986 in der Luft von Basel nachgewiesen werden.

Bioindikatoren spielen jetzt schon eine zunehmende Rolle in der Forschung. Wie **K. Ammann** und Mitarbeiter aus Bern am Beispiel von Biel zeigen konnten, sind Flechten sehr empfindliche Indikatoren für Schadstoffe aus der Luft, wie  $\text{NO}_x$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{HCl}$  usw. Auch Bakterien zeigen sich - nach einer Untersuchung von **S. Waldner-Sander** und **K. Botzenhart** aus Tübingen - als Indikatoren der Verun-

reinigung der Luft etwa durch  $\text{SO}_2$  und  $\text{NO}_x$ . Schliesslich zeigen sich mutagene und carcinogene Effekte auf Zellkulturen von Nagern und auf menschlichen Zellen, wie das **N.H. Seemayer** und Mitarbeiter im Institut für Umwelthygiene in Düsseldorf nachgewiesen haben. Die Lysosomen menschlicher Zellen und auch das Cytoskelett reagieren in Kulturen empfindlich auf Verunreinigung der Luft durch Blei, das zeigt die Untersuchung von **E.V. Orsi et al.** aus den USA.

Zum Abschluss dieses Berichts sei noch etwas Historisches gebracht. Die Ausdrücke "Aeroplankton" und "Aerobiologie" werden heute gebraucht, ohne dass man sich bewusst ist, von wem diese Bezeichnungen geschaffen wurden. In der Einführungsrede zu diesem Kongress wird von **G. Boehm** geschildert, dass das Wort "Aeroplankton" erstmals 1916 von dem Wiener Botaniker **H. Molisch** (1856 - 1937) gebraucht wurde. Die umfassendere Bezeichnung "Aerobiologie" stammt von dem amerikanischen Phytopathologen **Fred Campbell Meier** (1893 - 1938), der in den frühen dreissiger Jahren das Wort erstmals in die Wissenschaft eingeführt hat. Meier, ein äusserst initiativer Forscher, hat systematisch mit Flugzeugen in höheren Luftschichten - teilweise zusammen mit **Charles Lindbergh** - Pilzsporen und Pollen gesammelt. Auf einem Forschungsflug mit einem "Hawaiian Clipper" ist er leider, zusammen mit den weiteren Expeditionsmitgliedern und der Mannschaft des Flugzeugs, im Juni 1938 verschollen.

Der "Proceedings"-Band enthält insgesamt 71 Arbeiten, während in den "Abstracts" etwas mehr als 200 Zusammenfassungen von Vorträgen und "Postern" zu finden sind. Am Kongress haben sich fünf sogenannte "Working Groups" konstituiert über verschiedene Fachrichtungen der Aerobiologie.

Prof. Dr. med. G. Boehm

Dr. phil. II Ruth M. Leuschner

## ANHANG VII

25th Annual Meeting  
European Society for  
Paediatric Endocrinology

ZUERICH - 31. AUGUST bis 3. SEPTEMBER 1986

---

Das diesjährige Treffen fand vom 31. August bis 3. September 1986 in Zürich, dem Geburtsort dieser Gesellschaft, statt und war verbunden mit einer Ehrung seines Initiators Professor **Andrea Prader**. Es mag dem Jubiläum zuzuschreiben sein, dass die Zahl der aktiven Teilnehmer (427 aus 40 verschiedenen Ländern) und die Zahl der eingereichten wissenschaftlichen "abstracts" (237) grösser waren als an allen vorangegangenen Tagungen.

Der wissenschaftliche Teil begann am Sonntagnachmittag mit einer "Round table session on Human Growth Hormone" im Kinderspital. Die Sitzungen der beiden Haupttage, die im alten Kollegiengebäude der Universität stattfanden, gliederten sich je in eine "Plenary session" und vier Parallel-Sitzungen sowie ein Symposium. Ausserdem waren mehrere Stunden zum Studium der wissenschaftlichen Poster reserviert, die im weiträumigen Lichthof der Universität ausgestellt waren.

Im ersten Hauptvortrag über "Growth - Auxiological and Endocrine Aspects" hat **Prof. Prader** seine Erkenntnisse und Gedanken über Gesetzmässigkeiten und Besonderheiten des kindlichen Wachstums dargelegt. Im zweiten Hauptreferat über "Regulatory Peptides in Health and Disease" verstand es Frau **Prof. Polak** aus London, die biochemischen Regulationsvorgänge mittels faszinierender technischer Methoden bildlich sichtbar zu machen. Die Symposien waren der fetoplacentaren Endokrinologie sowie dem Calcium Phosphor-Stoffwechsel gewidmet.

Die wissenschaftlichen Kurzvorträge (51) und Poster (129) hatten Themen aus allen Teilgebieten der pädiatrischen Endokrinologie zum Inhalt, von denen die Beiträge über IGF, GRH und DNA-Analysen bei verschiedenen endokrinen Störungen besondere Beachtung fanden. Es war uns eine grosse Freude, erstmals den **HENNING ANDERSEN PRIZE** zu verleihen, mit dem von jetzt an alljährlich die Autoren des

besten wissenschaftlichen "abstracts" ausgezeichnet werden. Er ging 1986 an eine belgische Forschergruppe.

Das dichtgedrängte wissenschaftliche Programm war umrahmt von einer Reihe von sozialen Veranstaltungen, die es möglich machten, weiter zu diskutieren, wissenschaftliche und persönliche Kontakte zu knüpfen, vor allem aber alte und neue Freunde zu treffen und damit - trotz der grossen Teilnehmerzahl - den familiären Charakter unserer ESPE Kongresse zu wahren.

Prof. Dr. med. Ruth Illig

## ANHANG VIII

### Rapport sur la 20e Conférence du Conseil des Organisations internationales des Sciences Médicales (C.I.O.M.S.)

Acapulco, Mexique, 7 - 12 septembre 1986

---

Le C.I.O.M.S. organise traditionnellement chaque année une Conférence sur un sujet d'intérêt multidisciplinaire, à laquelle participent les représentants des organisations affiliées. Le sujet de la Conférence de 1986 était "Health Manpower out of Balance: Conflicts and prospects" 1). Des représentants de 40 pays étaient présents.

L'intérêt d'un tel sujet est évident. Beaucoup de choses essentielles sont mal réparties dans le Monde, à commencer par la nourriture. Le déséquilibre, cependant, en ce qui concerne le personnel de Santé, a besoin d'être placé dans une perspective historique. Après la deuxième Guerre mondiale, il est apparu que dans la plupart des pays, y compris les pays industrialisés, il existait un déficit en personnel médical et para-médical. Les recommandations faites par les instances de guidance telle que l'OMS, furent d'augmenter le nombre de médecins et d'infirmiers (infirmières), et cela, si nécessaire par la création de nouvelles écoles ou facultés de médecine.

Ce qui fut accompli, dans les 20 à 40 ans qui suivirent, et à grands frais naturellement. Le résultat (voir tableau I) est qu'actuellement en ce qui concerne les médecins en tout cas, la vaste majorité des pays dans le monde estiment en avoir assez, voire trop. Même les pays en voie de développement. Une situation de déséquilibre existe aussi pour les autres professions de la santé (corps infirmier etc). Certains pays ont trop d'infirmières, d'autres pas assez. Ce qui précède est une appréciation globale (total du personnel de santé par rapport au nombre d'habitants). Le déséquilibre est en fait plus complexe, comme

---

1) "Déséquilibre dans la main d'oeuvre sanitaire: conflits et perspectives d'avenir"

chacun sait. Il touche aussi la répartition géographique du personnel de santé, la répartition qualitative (grosso modo les spécialistes par rapport aux généralistes) et le déséquilibre au sein des équipes qui nolens volens ou par vocation dispensent les soins dits primaires à la population. Les causes du déséquilibre sont innombrables. Pour n'en citer que quelques-unes, on peut évoquer:

- Le prestige attaché à la profession médicale.
- L'attrait d'un gain matériel (réel ou fictif)
- La stimulation ou la fascination intellectuelle exercée par le travail médical.
- Des facteurs politiques ou démagogiques: les hommes politiques sont souvent plus sensibles aux pressions de l'électorat qu'aux besoins réels de celui-ci.
- L'accès libre, et souvent gratuit, aux Facultés de médecine pour tous les bacheliers.
- Dans certains pays, le manque de prestige de la profession d'infirmiers ou d'infirmières.
- Les salaires insuffisants du personnel paramédical.
- L'accent mis sur la spécialisation des médecins, ou la non-planification de la spécialisation post-graduée en fonction des besoins.
- L'inadaptation de la formation médicale (aussi bien prégraduée que post-graduée) aux besoins réels de la population et à la pathologie locale.
- La répugnance des médecins à s'éloigner des centres.
- Les erreurs de planification, quand il y a eu planification.
- Les migrations de personnel de santé dans le monde, en quête de conditions de vie et de travail plus acceptables.

L'un des déséquilibres les plus néfastes pour un pays est la surproduction de nouveaux médecins. En effet loin de diminuer la part que chaque médecin peut s'attribuer dans le "marché" national de la Santé, un excès de médecins tend à augmenter la consommation médicale, l'offre créant la demande. Si la tolérance des pays les plus favorisés à l'égard de ce phénomène est considérable, celle des pays moins favorisés l'est évidemment moins (cela apparaît déjà dans le tableau I) et le déséquilibre est très malsain. Cela d'autant plus qu'aucune statistique n'est fiable et que personne ne connaît vraiment, dans ces pays-là, combien la population dépense inofficiellement pour des soins médicaux (de mauvaise qualité, ce qui rend la situation encore plus sombre).

Les indicateurs de l'état de la santé de la population d'un pays donné sont simples et assez faciles à récolter. Ce sont, entre autres, le taux de mortalité

Tableau I : Nombre de médecins par pays et évaluation (1985)  
Document préparé pour la XXe Conférence CIOMS)

Pays	Année de référence	Population (1000)	Nombre de médecins	Médecin/ 100.000 hab.	Evaluation (1985)
Argentine	1980	27.947	46.353	165.8	Excès
Brésil	1980	119.099	101.793	85.5	Adéquat
Canada	1983	25.000	41.440	165.7	Excès
Colombie	1985	28.100	18.158	64.6	Excès
Cuba	1985	10.048	22.910	228.0	Adéquat
Egypte	1985	47.000	71.739	152.6	Excès
Inde	1981	685.185	250.000	36.5	Excès
Mexique	1985	77.777	95.000	123.4	Excès
Pakistan	1985	94.700	25.650	27.1	Excès
Philippines	1982	50.000	30.000	60.0	Excès
Rép.de Corée	1984	40.559	28.015	69.1	Adéquat
Sri Lanka	1983	15.400	1.243	8.1	Manque
USA	1982	235.700	465.026	197.3	Excès

périnatale infantile et maternelle, le taux de mortalité infantile en général, le taux d'immunisation contre les principales maladies contagieuses, l'état de nutrition, l'état de la dentition, la structure des âges de la population, le taux de couverture de la population par des assurances (d'état ou privées). L'amélioration de la Santé dans un pays donné est donc assez facile à enregistrer; elle est davantage obtenue par des mesures générales de santé publique, de médecine sociale et préventive, et l'amélioration des soins primaires ambulatoires simples que par des thérapies individuelles compliquées. Le malheur est que le public, en général n'est pas sensible à l'amélioration de la Santé en général: celle-ci semble très vite aller de soi, et le public ne fait pas la relation entre les mesures sanitaires générales, relativement peu coûteuses, et l'amélioration de la Santé. Ce qui intéresse bien plus l'individu en tant que tel c'est de savoir comment il sera soigné quand il tombera malade et quel genre de soins "secondaires" ou "tertiaires" il recevra. La médecine, comme la religion, profite du fait que ce que chacun craint le plus, c'est la mort. Quand il s'agit de soi-même, rien n'est trop coûteux ni trop "moderne" pour sauver sa peau. Les hommes politiques sentent bien cette demande de la part des citoyens et ont de la peine à lui opposer un refus. Ils sont donc très réceptifs à la demande de soins de plus en plus "sophistiqués". D'où un coût de la médecine qui ne cesse d'augmenter, surtout lorsque le patient a quasiment libre accès à la médecine la plus chère. Les causes du déséquilibre, dans le domaine de la Santé, sont donc d'ordre humain, économique et politique.

## Planification

Il est de plus en plus évident que de vouloir déterminer une proportion idéale de médecins ou d'infirmières par 100'000 habitants est futile. Chaque pays doit déterminer lui-même quel taux de médicalisation il peut se payer. Chaque pays doit fixer ses priorités en fonction des capacités de son économie. Rien ne sert à un pays d'Afrique de concentrer l'ensemble de ses ressources budgétaires pour la Santé sur un centre de soins tertiaires dans sa capitale si le reste du pays, et même la population de la capitale, n'a accès à aucun service de santé primaire. Un tel pays n'a que faire de médecins formés à grands frais à l'étranger, surentraînés par rapport aux tâches à accomplir dans le pays. Par contre il a besoin de dispensateurs de soins primaires "dans le terrain"<sup>2)</sup> pas forcément médecins. La résistance des pays en voie de développement à l'égard de cette évidence est malheureusement souvent insurmontable. Une chose est certaine, c'est que le personnel qui travaille sur le terrain doit offrir à la fois des soins et des mesures préventives. La prévention pure et dure est un leurre. Elle doit être assortie d'une fourniture de soins.

Une autre chose est tout aussi évidente: si l'on veut que les dispensateurs de soins primaires restent où on désire qu'ils soient, il faut leur assurer des moyens d'existence décents, voire même plus favorables que la moyenne, ainsi que les moyens matériels de remplir leur mission. Autrement ils abandonnent.

Un autre aspect de la planification des systèmes de Santé nationaux concerne la composition des équipes qui dispensent les soins dits primaires à la population. Cette composition variera en fonction non seulement des besoins en services mais aussi en fonction des ressources financières disponibles. Si l'on n'a que peu d'argent, il vaut mieux avoir des équipes formées de 1 médecin plus 10 infirmières plutôt que de 2 médecins plus 2 infirmières. Mais chaque pays doit décider lui-même de la composition la meilleure possible de ses équipes.

Une constatation navrante en ce qui concerne la médicalisation des différents pays c'est l'excès numérique dont se plaignent déjà maintenant un grand nombre d'entre eux, pays du Tiers-Monde compris. Le problème est que la formation médicale est un cul-de-sac ("once a doctor, always a doctor") et que les médecins

---

2) Ce "terrain n'est pas toujours rural. L'intense et sauvage urbanisation dans les pays les plus défavorisés a créé une situation nouvelle: l'accès aux soins primaires est au moins aussi mauvais, sinon pire, dans les bidonvilles du Tiers-Monde que dans les zones éloignées des centres urbains

ne se recyclent pas facilement dans une autre profession. Il est vrai que les systèmes de Santé ont démontré une remarquable tolérance vis-à-vis de cet état de chose, particulièrement dans les pays industrialisés, où les progrès technologiques ont "absorbé" une bonne partie de cette main d'oeuvre, et où la médicalisation des régions rurales, jusque-là défavorisées, a aussi "tamponné" la surproduction de médecins. Mais tout a des limites, et les pays les moins favorisés n'ont pas les mêmes capacités d'absorber leurs médecins que les autres. Il est plus difficile pour un médecin de gagner sa vie dans une région rurale du Mexique que dans une région rurale de France. Une correction doit donc être apportée "d'en haut" et une partie plus importante que jusqu'à présent des ressources budgétaires pour la Santé doit être réservée, dans les pays en voie de développement, au recrutement des équipes de santé primaire. Sans "motivation" financière, pratique, et technique suffisante, les médecins n'iront jamais s'établir dans les régions éloignées, même en présence d'une pléthore médicale urbaine.

### Recommandations

Les différents groupes de travail ayant constaté et enregistré tous les aspects de la situation décrite ci-dessus, la 20e Conférence du CIOMS a établi la liste suivante de recommandations, à l'usage des instances gouvernementales, des institutions de la santé et de l'éducation, des associations membres et de toutes les personnes jouant un rôle dans les décisions concernant la politique de la Santé (y compris si possible les "consommateurs" eux-mêmes):

1. Des moyens de coordination doivent être mis en place ou activés dans tous les pays afin de prévenir les déséquilibres. Par exemple il devrait exister une coordination entre le ministère de la Santé et le ministère de l'Éducation. Dans certains cas il serait bon de créer un "Conseil National de coordination de la main d'oeuvre sanitaire", avec des pouvoirs exécutifs.
2. Des informations correctes et précises doivent être mises à disposition des organes décisionnels concernant l'état de la main d'oeuvre sanitaire. Dans chaque pays l'évolution de celle-ci doit être surveillée, afin que les tendances puissent être détectées suffisamment tôt pour être éventuellement modifiées. Les statistiques doivent être exactes, ce qui n'est pas le cas actuellement dans beaucoup de pays. Par exemple il existe des cas où une même personne travaille à la fois pour le ministère de la Santé et pour une division dans un autre ministère, sans que l'un ou l'autre ministère en ait con-

naissance. Ou bien encore un médecin est indiqué comme "sans emploi" dans la statistique, alors qu'il pratique en fait la médecine en privé, inofficiellement, et en marge d'une autre activité.

3. Beaucoup de pays n'ont pas de planification des services de soins à la population, ou ont un plan qui n'a jamais été mis en pratique. Chaque pays devrait avoir une politique de la Santé, mais celle-ci devrait être réaliste et à l'échelle de la situation économique du pays. Quand un changement de stratégie est décidé, il devrait l'être après consultation, voire négociation, avec les différents partenaires du système de Santé.
4. En ce qui concerne la formation dans les professions de la Santé: les objectifs et le contenu des programmes d'étude (curriculum) doivent être fixés en fonction des besoins d'un pays et de la situation locale. Cela, pour toutes les professions de la Santé et à tous les niveaux éducatifs.
5. Des restrictions de production dans les professions de la Santé s'imposent dans beaucoup de pays. Cela malgré le fait qu'il faut attendre de nombreuses années avant que les effets de ces mesures de restriction se fassent sentir. Les institutions produisant des médecins, des infirmières ou d'autres travailleurs sanitaires de mauvaise qualité ("les fabriques de diplômés") doivent être fermées. Même dans les institutions produisant du personnel de qualité, un numerus clausus (révisé périodiquement en fonction de l'évolution de la situation) doit être instauré. La croissance non-contrôlée est un des principaux facteurs responsables du déséquilibre observé actuellement.
6. La migration internationale du personnel sanitaire doit être réduite. En ce qui concerne les pays défavorisés, la formation des médecins étrangers ou des médecins à l'étranger est en général inadéquate par rapport aux problèmes de santé prédominant dans les dits pays.
7. La distribution du personnel sanitaire dans la plupart des pays laisse à désirer; elle est parfois franchement catastrophique. Des efforts majeurs doivent être faits:
  - a) pour redéployer les forces.
  - b) pour fournir à ceux que l'on redéploie ou qui sont déjà sur place (par exemple dans les zones urbaines des pays défavorisés) des moyens d'actions adéquats.Ces efforts majeurs doivent comprendre des incitations matérielles (salaire, logement, conditions d'existence, éducation permanente).

Le personnel assurant les soins de Santé primaires doit pouvoir compter sur un support logistique secondaire fonctionnel.

8. Autant que possible il faut éviter d'avoir à recourir à des mesures radicales, source de conflit, pour réduire le volume du personnel déjà en place. De telles mesures sont, par exemple, la mise à la retraite prématurée, le "rationnement" des listes de patients, l'institution d'examens de "re-licensing", l'expulsion des diplômés étrangers ou le retrait de permis de travail etc.

Professeur B. Courvoisier

Professeur P.E. Ferrier



## ANHANG IX

### Rapport sur les Cinquièmes Journées de Pathologie Osseuse Médicale

GENEVE - 19 - 20 SEPTEMBRE 1986

---

Les journées annuelles en pathologie osseuse médicale sont organisées alternativement par la Faculté Alexis Carrel de Lyon et la Faculté de Médecine de Genève. La dernière réunion a été consacrée à différents thèmes touchant aux aspects fondamentaux, physiopathologiques, diagnostiques, thérapeutiques et épidémiologiques des maladies osseuses et du métabolisme phosphocalcique.

Sur le plan fondamental, les sujets suivants ont été présentés: mécanismes du remodelage osseux, actions cellulaires de l'hormone parathyroïdienne, mode d'action des diphosphonates.

Les causes et conséquences physiopathologiques de l'hyperparathyroïdisme, des hypercalcémies, de l'ostéodystrophie rénale et des lithiases urinaires ont fait l'objet de plusieurs rapports.

Parmi les sujets concernant les moyens diagnostiques, il faut mentionner une mise au point sur la place et valeur respectives des méthodes d'imagerie dans la détection des adénomes parathyroïdiens, un rapport sur la place de la minéralométrie biphotonique dans l'évaluation des maladies métaboliques du squelette ainsi qu'une présentation sur les perspectives de l'application de la résonance magnétique nucléaire à l'étude des maladies osseuses.

Le fluor a fait l'objet d'un "mini-symposium" traitant de la biodisponibilité, de la rétention osseuse, de l'action sur le remodelage osseux, et de l'application de cet élément dans l'ostéoporose humaine.

Un deuxième "mini-symposium" a été consacré au problème de l'ostéoporose. L'hétérogénéité de cette affection a été soulignée sur la base de données histomorphométriques, de tests biologiques et de mesures de la densité minérale au niveau de l'os cortical et trabéculaire. L'important problème du dépistage

et de la prévention de l'ostéoporose a été traité par la présentation des programmes développés dans deux centres européens particulièrement avancés dans ce domaine. Finalement, un rapport sur les risques et bénéfice du traitement préventif par les oestrogènes dans l'ostéoporose post-ménopausique a également été présenté.

Ainsi, les journées 1986 ont permis d'apprécier les progrès réalisés dans le domaine des maladies osseuses et du métabolisme minéral. De nombreux collègues venus de Belgique, de France et de Suisse ont assisté à ce symposium et apporté leur contribution aux discussions très animées qui ont suivi les exposés des orateurs.

Ce succès nous a incités, le Professeur P. Meunier et moi-même, à poursuivre la réalisation de telles journées. La prochaine réunion aura lieu les 18 et 19 septembre 1987, à Lyon.

Une plaquette regroupant les résumés des présentations sera publiée prochainement.

**Prof. Jean-Philippe Bonjour**

## ANHANG X

### U n S y m p o s i u m I n t e r n a t i o n a l s u r l a B i o l o g i e M o l é c u l a i r e d u M H C (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)

LES AVANTS - 27 - 29 SEPTEMBRE 1986

---

Ce Symposium (Fifth HLA and H-2 Cloning Workshop) a réuni 170 personnes d'Europe, des USA, du Japon et d'Australie pendant 4 jours aux Avants sur Montreux, organisé par le **Professeur Bernard Mach**, du Département de Microbiologie, Faculté de Médecine, Genève. Cette réunion était consacrée aux progrès que la biologie moléculaire a permis ces dernières années dans la compréhension du MHC et de son rôle en immunologie. On sait que les molécules codées dans cette région, les antigènes HLA ou H-2, sont essentielles à la stimulation des lymphocytes et donc au développement de la réponse immune. Ces progrès en génétique et en immunologie moléculaire ont permis d'identifier les nombreux gènes du MHC, répartis en trois groupes, les gènes de classe I, de classe II et de classe III. Les techniques du génie génétique ont permis d'isoler les gènes responsables et d'en étudier la structure, la fonction et la régulation.

Ce domaine essentiel de l'immunologie moléculaire est important pour la compréhension de la réponse immune et de sa régulation. D'autre part, le grand polymorphisme de ces gènes est directement en rapport avec la compatibilité HLA pour les transplantations d'organes ou de moëlle. Finalement, la susceptibilité à de nombreuses maladies est déterminée génétiquement par le polymorphisme HLA, en particulier par celui des gènes HLA, classe II. C'est le cas du diabète, de la sclérose en plaques et de nombreuses maladies autoimmunes.

Les différentes sessions du workshop ont été consacrées à:

1. l'organisation génétique et l'évolution du MHC
2. la structure et le polymorphisme des gènes classe I et classe II
3. les rapports HLA et maladies
4. le récepteur des lymphocytes T
5. les rapports structure-fonction
6. la régulation de l'expression des gènes classe I et classe II

C'est Sir **Walter Bodmer** (Londres) qui a présenté une conférence d'introduction. Les diverses sessions ont été dirigées par **S. Nathenson** (New York), **F. Bach** (Minneapolis), **H. McDevitt** (Stanford), **L. Hood** (Caltech), **J. Strominger** (Harvard) et **W. Bodmer** (Londres).

C'est la cinquième fois que les spécialistes de l'immunologie moléculaire se réunissent pour faire le point sur les contributions des techniques de clonage de gènes à notre compréhension de la régulation de la réponse immune. Les précédents "HLA and H-2 Cloning Workshops" avaient été organisés par **W. Bodmer** (UK), **J. Strominger** (USA), **J. Dausset** (France) et **H. McDevitt** et **L. Hood** (USA). C'était donc un honneur pour la Suisse d'accueillir cette réunion en 1986. Le **Professeur B. Mach** a été très bien secondé par ses collègues du Département de Microbiologie de l'Université de Genève, et l'organisation de ce workshop a été rendue possible par des contributions de plusieurs organismes, comme la Société Helvétique des Sciences Naturelles, le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique, l'Académie Suisse des Sciences Médicales, l'USGEB, l'Université de Genève, ainsi que de plusieurs organismes privés. Le cadre de l'ancien Grand Hôtel des Avants, reconverti en Collège International, a permis à tous les participants de vivre et de travailler sous le même toit pendant 4 jours, dans des conditions où les échanges personnels étaient très favorisés. Ce Symposium a donc été très réussi tant par la qualité des rapports présentés que sur le plan des échanges entre collègues de différents pays.

**Prof. Bernard Mach**

## ANHANG XI

1 9 8 7   E u r o p e a n   W o r k s h o p  
" M a g n e t i c   R e s o n a n c e   i n   M e d i c i n e "  
L O N D O N   -   2 5   -   2 7   M A R C H ,   1 9 8 7

---

Es ist vorgesehen, die magnetische Resonanz in der diagnostischen Medizin für die Herstellung von Bildern innerer Teile des menschlichen Körpers (Magnetic Resonance Imaging - MRI) oder als spektrometrische Methode für die Bestimmung der molekularen Zusammensetzung von Gewebsregionen (Magnetic Resonance Spectroscopy - MRS) auch in unserem Lande vermehrt einzuführen.

Die MRI-Technik ist heute unbestritten, da die Bilder eindeutig diagnostische Aussagen ermöglichen, die vor wenigen Jahren noch undenkbar gewesen wären, und oft diejenigen der Computer-Tomographie (mit Röntgenstrahlen) übertreffen.

Die MRS dagegen hat die "klinische Reife" nur bei wenigen spezifischen Untersuchungen erreicht und befindet sich vom technischen Standpunkt aus noch in voller Entwicklung.

Auch vom ökonomischen Standpunkt aus ist die MRS für Kliniken und Industrie ein "Sorgenkind", da

- die Anlagen besonders kostspielig sein werden
- die Untersuchungen praktisch nur in Kombination mit der Bildgebung erfolgen sollen und
- die Dauer einer Untersuchung (ohne Bildgebung) sehr wahrscheinlich kaum weniger als eine Stunde betragen wird.

In Anbetracht der bedeutenden Fragen, die den evtl. zukünftigen Einsatz der MRS in der klinischen Diagnostik aufwirft, wurde im Jahre 1986 vom Schreibenden, als Vorsitzender der "Scientific Commission" der "European Federation of

Organizations for Medical Physics" (EFOMP), die Organisation eines Treffens in die Wege geleitet, um die erwähnten Aspekte zu diskutieren.

Anlass dafür war auch eine Mitteilung von Prof. Dr. med. Peter J. Bore, Clinical Director, MRS-Facility, John Radcliffe Hospital, Oxford (UK), in der Zeitschrift "Magnetic Resonance Imaging" 3, 407-413, 1985.

In den Schlussfolgerungen ("Potentials of MRS") schrieb Prof. Bore u.a. folgendes:

- "It will be apparent from the above that the use of MRS in clinical medicine are very restricted".
- "It is less than satisfactory that so much has appeared in print and has been delivered at lectures concerning the undoubted advantages of MRS when the problems and limitations of the technique are virtually never discussed".
- "... on the one hand the potential clinical utility is enormous ... , on the other hand, the uses which have emerged to date would hardly justify the expenditure and effort of acquiring an MRS installation purely for its use as a routine clinical tool. Somewhere between these two extremes lies the future of MRS".

Zur eingehenden Diskussion dieser Fragen wurde in London vom 25. bis 27. März 1987 ein "Workshop" organisiert, an welchem ca. 300 Spezialisten teilgenommen hatten. Um die Ergebnisse einer am 25. März 1987 abends organisierten Debatte vorwegzunehmen, muss gesagt werden, dass die etwas skeptischen Gedanken von Prof. P. Bore heute noch Gültigkeit haben.

Die Schwierigkeiten der MRS-Messungen in vivo, d.h. von beliebigen Regionen des menschlichen Körpers, können folgendermassen zusammengefasst werden:

- Es ist noch nicht möglich - und sehr wahrscheinlich wird es sehr schwierig sein - die "Spektren" (Wasserstoff, Phosphor, Kohlenstoff, Natrium und Fluor) einer Körperregion zu messen, die genau definiert ist ("Selektion des interessierenden Volumens"), d.h. z.B. Messung der Spektren der Natrium enthaltenden Molekeln einer Gewebeskugel von  $2 \text{ cm}^3$  Volumen, die 7 cm unter der Haut liegt.
- Die vorgesehene Körperregion muss im allgemeinen im voraus mit Hilfe eines MR-Bildes (MRI) individualisiert und - wenn möglich - auf Homogenität geprüft werden.
- Die erhaltenen "Grundspektren" (oder "Mischspektren") müssen im allgemeinen von "Störungspeaks" (wie z.B. das Protonenpeak des Wassers) befreit und richtig interpretiert werden, was im allgemeinen nur ein erfahrener Biochemiker bzw. ein Pharmakologe tun kann.

Es wäre vorteilhaft, die Darstellung der zu messenden Körperregion (Imaging) und die Bestimmung der dazugehörigen Spektren mit derselben Anlage durchführen zu können. In diesem Falle müssten aber für Bild und Spektroskopie 1,5 bis 2 Stunden pro Patient, d.h. eine sehr reduzierte Anzahl von Patienten pro Tag (5-6?), in Kauf genommen werden (Amortisation der Anlage!).

### Schlussfolgerungen

Wie schon am Jahreskongress der "Society of Magnetic Resonance in Medicine (USA)" von Montreal/Canada, 1986, wurden in London zahlreiche wissenschaftliche Beiträge präsentiert, die von einer initiativreichen MR-Forschung zeugen.

Die schon vor einiger Zeit gestellten Fragen über den praktischen klinischen Wert der MRS konnten dagegen nur teilweise beantwortet werden.

Die "in vivo" MRS-Anlagen werden für einige Jahre noch "Forschungsanlagen" bleiben, deren Betrieb einer sehr motivierten Gruppe von Spezialisten (Physiker, Informatiker, Biochemiker oder Pharmakologen und Radiologen) anvertraut werden soll. Diese Forschung wird eindeutig kostspielig sein und kann nur in sehr grossen, gut ausgerüsteten Universitätsspitalern betrieben werden.

**Prof. Dr. G. Poretti**

## ANHANG XII

### Mehrjahresprogramm 1988-91

#### 1. Einleitung

In der Eingabe für die Beitragsperiode 1984-87 ist dargelegt worden, dass die SAMW im Gegensatz zu anderen wissenschaftlichen Dachorganisationen nicht als Verband von medizinischen Fachgesellschaften entstanden ist. Dass sie trotzdem als gesamtschweizerisch repräsentative Institution im Sinne des Forschungsgesetzes von 1983 gelten konnte, liegt vielmehr in ihrem Stiftungsstatut begründet, das als Träger der Stiftung alle medizinischen Fakultäten des Landes sowie die Verbindung der Schweizer Aerzte (FMH) umfasst. Auch die Erfahrungen der letzten Jahre mit der dank den Bundesbeiträgen erhöhten Handlungsfähigkeit haben bestätigt, dass die Ausübung forschungsfördernder und wissenschaftspolitischer Funktionen im Falle der SAMW nur in beschränktem Ausmass via Fachgesellschaften erfolgt. Diese im Vergleich zu den andern schweizerischen Akademien relativ geringere Inanspruchnahme unserer Institution durch wissenschaftliche Spezialistenkreise hat mehrere Gründe. Erstens muss festgehalten werden, dass die exakt-wissenschaftliche Basis der Medizin seit vielen Jahren erhebliche Förderungsimpulse durch die Abteilung III des Nationalfonds erfährt. Zweitens ist zu berücksichtigen, dass die Fachgesellschaften im Bereich der medizinischen Grundlagenfächer über die Union der schweizerischen Gesellschaften für experimentelle Biologie (USGEB) an die Schweizerische Naturforschende Gesellschaft angeschlossen und von daher auch unterstützt sind. Selbstverständlich schliesst dies den Einsatz von Mitteln unserer Akademie zugunsten dieser Disziplinen nicht grundsätzlich aus, vor allem dann nicht, wenn es um Auswirkungen des Erkenntnis- und Methodenfortschritts in der Grundlagenforschung auf die klinische Medizin geht. Ein dritter Umstand kommt hinzu und verdient besondere Erwähnung: Die Präsenz einer äusserst forschungsintensiven grossen Pharmaindustrie in unserem Lande hat über Jahrzehnte hinweg zu fruchtbaren Symbioseprozessen zwischen Industrie- und Hochschulforschung geführt und dadurch bedeutsame Förderungseffekte auf die medizinisch-biologischen Wissenschaften in der Schweiz ausgeübt. Anliegen der medizinischen Forschung

finden bei der schweizerischen Heilmittelindustrie Verständnis und Hilfsbereitschaft, nicht nur im spezifischen Sektor der medikamentösen Innovation, sondern auch generell im Bereich der wissenschaftlichen Grundlagen moderner Medizin. Nichts könnte diese grosszügige Haltung besser illustrieren als unsere seit über 40 Jahren existierende Akademie, deren Tätigkeit bis vor kurzem vorwiegend durch jährliche Vergabungen der Pharmafirmen ermöglicht wurde. Trotz dieser privilegierten Situation der medizinischen Wissenschaften in unserem Lande hat es sich für die SAMW als unumgänglich erwiesen, zur Bewältigung zunehmender Aufgaben im öffentlichen Interesse auch staatliche Mittel in Anspruch zu nehmen. Dank der seit 1984 gewährten Bundesbeiträge konnte unsere Akademie ihre Aktivitäten in den letzten Jahren intensivieren und ihr Tätigkeitsspektrum erweitern.

## 2. Retro- und Prospektive für die Beitragsperiode 1984-87

Noch vor wenigen Jahren sah sich die SAMW gezwungen, ihre Aktivitäten den äusserst knapp bemessenen Grenzen eines Jahresbudgets von Fr. 200'000.-- bis Fr. 250'000.-- anzupassen. Erfreulicherweise haben die Bundesbeiträge diesen engen Rahmen gesprengt und die Akademie seit 1984 in die Lage versetzt, über den minimalen organisatorischen Eigenbedarf hinaus als wissenschafts- und forschungsfördernde Instanz aktiv zu werden. So konnten bereits 1984 Kredite von insgesamt Fr. 154'000.-- zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten, zur Durchführung von Symposien und zur Veranstaltung von Workshops an Dritte gewährt werden. Durch Schaffung einer akademieeigenen wissenschaftlichen Kommission konnte Ende 1985 ein längerfristiges Forschungsprojekt über Probleme gestartet werden, wie sie sich aus dem Spannungsfeld zwischen wissenschaftlich-technischem Fortschritt und den Randbedingungen praktisch-ärztlicher Tätigkeit in zunehmendem Masse ergeben. Im laufenden Jahr stehen für diese Aufgabe Fr. 220'000.-- zur Verfügung, die laut Verteilplan 1987 auf Fr. 260'000.-- erhöht werden sollen. Zusammen mit den auf entsprechende Gesuche hin an Dritte gewährten bzw. zu gewährenden Krediten erhöht sich das obenerwähnte Total von Fr. 154'000.-- im Jahre 1984 bis und mit 1987 folgendermassen (in tausend Franken):

	1984	1985	1986	1987
Wissenschaftliche Kredite an Dritte	154	141	120	174
Wissenschaftliche SAMW-Kommission	0	62	220	260
Total	154	203	340	434

Der Aufwand für die diversen Arbeitskommissionen der SAMW (Zentrale medizinisch-ethische Kommission, Kommission Reproduktions-Medizin, Kommission Geburtsgebrechen etc.) ist proportional weniger stark angestiegen. Laut Rechnung 1985 belief er sich auf Fr. 134'000.-- und ist für 1986 und 1987 mit je Fr. 154'000.-- budgetiert. Diese Zunahme ist vorwiegend durch Schaffung neuer Arbeitsgruppen innerhalb bestehender Gremien bedingt. So hat beispielsweise die Zentrale medizinisch-ethische Kommission ein Spezialteam gebildet, welches die Grundlagen für Richtlinien und Empfehlungen in der Altersmedizin bearbeitet. In Befolgung der in den Akademie-Richtlinien betr. in vitro Fertilisation und Embryotransfer postulierten Registrierungspflicht war es nötig, eine spezielle Arbeitsgruppe mit der Ueberwachung der entsprechenden Tätigkeiten zu beauftragen und für die Koordination und den Erfahrungsaustausch zwischen den Kliniken besorgt zu sein.

### 3. Details zum Mehrjahresprogramm 1988-91

#### a) Die SAMW als medizinisch-ethische Reflexionsinstanz

Die sich beschleunigende Entwicklung des Wissens und Könnens in Biologie und Medizin führt laufend zu neuen Folgeproblemen des entsprechenden Dürfens. Es ist darum voraussehbar, dass die Zentrale Kommission unserer Akademie zur Bearbeitung medizinisch-ethischer Aspekte dieser Entwicklungen in zunehmendem Mass beansprucht sein wird. Die in ihrer interdisziplinären Zusammensetzung bereits heute relativ grosse Kommission (18 Mitglieder) wird zusätzliche Experten beiziehen müssen. Eine Arbeits-

teilung in Subgruppen dürfte unvermeidlich sein. Dementsprechend wird sich die Anzahl von Sitzungstagungen erhöhen. Von absehbaren neuen Problemkreisen seien stichwortartig erwähnt: Gendiagnostik, Somatische Gentherapie, Transplantationsmedizin, Patientenrecht, Datenschutz-Gesetzgebung und epidemiologische Forschung usw.

**b) Permanente SAMW-Kommissionen**

1. **Wissenschaftliche Begutachtungskommission:** Dieses vom Generalsekretär geleitete Gremium erfüllt zwei Aufgaben: Es wirkt einerseits als Gutachterinstanz für den Nationalfonds (speziell bezüglich NF-Gesuchen aus nichtuniversitären Kantonsspitalern) und bewertet andererseits alle an die Akademie gerichteten Unterstützungsbegehren.
  
2. **Wissenschaftliche Kommission "Recherches et réalisations en médecine appliquée":** Diese erst seit knapp einem Jahr konstituierte Kommission beschäftigt sich mit einem langfristigen Vorhaben, das über die ganze Zeit der neuen Beitragsperiode andauern dürfte. Knapp gesagt geht es um die Ueberwindung bestehender und immer wieder neu sich ergebender Diskrepanzen zwischen dem theoretisch-wissenschaftlichen und dem real-praktischen "state of the art" in der Medizin. Die Kommission hat bereits ausgedehnte Enquêtes u.a. bei geographisch isoliert wirkenden Praktikern und Kleinspitalern durchgeführt, um ein möglichst realistisches Bedürfnisprofil zu gewinnen. Für spezielle Aktionen ist die Zusammenarbeit mit Spezialisten und eventuelle Auftragsvergabe an diese vorgesehen. Einen ersten solchen Schritt bildete eine Konferenz mit den klinischen Pharmakologen der fünf Universitätsspitäler zur Besprechung von Ausbau- und Verbesserungsmöglichkeiten bezüglich der Medikamenteninformation. Weitere Pläne betreffen die Auswirkungen der Informatik auf die ärztliche Praxis, aber auch Fragen der Erfolgsverbesserung langfristiger Therapien durch systematische Patientenschulung, wie beispielsweise beim Diabetes. Es ist beabsichtigt, für diese und weitere noch zu planende Arbeiten jährliche Beiträge von mindestens Fr. 300'000.-- zur Verfügung zu stellen.

c) ad hoc - Arbeitskommissionen

Unter diesen Gremien figuriert die eine oder andere Gruppe, welche im Verlauf der Beitragsperiode ihr Mandat vermutlich abschliessen dürfte, wie beispielsweise die **Kommission für biomedizinische Bibliotheken** oder die **Kommission zur Erfassung von Geburtsgebrechen**. Erfahrungsgemäss wird die Einsetzung neuer Kommissionen für anderweitige Probleme solche Lücken füllen, so dass wir mit dem Stand von 4 - 5 solcher Gruppen auch während der Zeit 1988-91 rechnen müssen.

d) DOKDI

Dieser für die biomedizinischen Wissenschaften unseres Landes nicht mehr wegzudenkende Hilfsdienst konnte in den letzten Jahren weitgehend selbsttragend gestaltet werden. Die direkte finanzielle Last, welche sich für die SAMW aus dem Betrieb des DOKDI ergibt, macht zur Zeit nur ca. Fr. 15'000.-- bis Fr. 20'000.-- pro Jahr aus. Da entsprechend den weltweiten technischen Trends in der Literaturinformatik auch der DOKDI in den kommenden Jahren vor neuen Aufgaben steht, erweist sich die zusätzliche Anstellung eines akademischen Informatikers als notwendig. Dieser neue Mitarbeiter soll nicht für die Recherchiertätigkeit eingesetzt werden, sondern für die laufende Anpassung und Verbesserung der vom DOKDI benützten Informationstechnologien (Document ordering online; benutzerfreundliche Abfragesysteme der Datenbankproduzenten oder Hosts; neue biomedizinische Datenbanken; Videoplatten für Hosts und Micros und deren Programme usw.). Da die durch diesen Spezialisten verursachten Ausgaben die Recherchenkosten nicht belasten sollten, ist eine jährliche Pauschalabgeltung durch die Akademie für die Deckung dieses Mehraufwands vorgesehen. Wir beantragen deshalb eine entsprechende Erhöhung des Bundesbeitrags in der Periode 1988-91 um Fr. 100'000.--.

e) Diverses

Aufgrund von Besprechungen zwischen Nationalfonds und der Konferenz der schweizerischen wissenschaftlichen Akademien sollte sich auch unsere Institution an der Präsenz von Wissenschaft und Forschung im Rahmen der CH-91 mit Fr. 100'000.-- beteiligen, was durch vier jährliche Rückstellungen ab 1988 erreicht werden soll. Auch hierfür stellen wir Antrag, die Bundessubvention ab 1988 entsprechend zu erhöhen. Weitere Kosten, die sich für uns via die Konferenz der schweizerischen wissenschaftlichen Akademien ergeben, wie beispielsweise im Fall der **Ethikkommission für Tierversuche** oder der **Kommission für biologische Sicherheit von Forschung und Technologie**, werden auch in der Periode 1988-91 wie bisher durch unser Basisbudget abgedeckt sein.

4. Subventionsbedarf für das Mehrjahresprogramm 1988-91

Vom Verteilungsplan 1987 ausgehend, der mit einem Bundesbeitrag von Fr. 550'000.-- rechnet, möchten wir für 1988 eine um Fr. 125'000.-- erhöhte Subvention beantragen zur dringenden Anpassung der DOKDI-Dienstleistungen an fortgeschrittene Methoden und Verfahren der Literaturinformatik (Fr. 100'000.--) sowie zur Bildung einer jährlichen Rückstellung von Fr. 25'000.-- während der Beitragsperiode zugunsten CH-91 - Beteiligung. Gestützt auf diesen Ausgangsplafond 1988 von Fr. 675'000.-- sollte es möglich sein, die sich der Akademie stellenden Aufgaben in den Folgejahren mit einem jährlichen Zuwachs von Fr. 25'000.-- inklusive Teuerungsausgleich zu bewältigen. Der globale Subventionsbedarf beträgt somit Fr. 2'850'000.-- in folgender jährlicher Verteilung:

1988	Fr. 675'000.--
1989	Fr. 700'000.--
1990	Fr. 725'000.--
1991	Fr. 750'000.--

Diese Beträge werden wie bisher auch in Zukunft mit den privaten Mitteln unserer Donatoren ergänzt, deren gegenwärtige Höhe jedoch nicht zunehmen wird.

Der mutmassliche Detaileinsatz der Bundessubvention in bisheriger Gliederung der SAMW-Aktivitäten geht aus folgender Tabelle hervor (in tausend Franken):

	Verteilplan 1987	1988	1989	1990	1991
1. Aufwand für eigene wissenschaftliche Tätigkeiten	200	205	220	225	245
2. Beiträge an Dritte (wiss. Arbeiten, Workshops, Symposien)	174	160	160	165	170
3. Auslandsbeziehungen	-	-	-	-	-
4. Arbeitskommissionen	85	90	95	100	100
5. Publikationen	25	25	30	30	30
6. Wissenschaftliche Hilfsdienste (DOKDI)	18	120	120	125	125
7. Aktivitäten Vorstand und Senat	28	30	30	30	30
8. Verwaltung	20	20	20	25	25
9. Rückstellung CH-91	-	25	25	25	25
<b>Total</b>	<u>550</u>	<u>675</u>	<u>700</u>	<u>725</u>	<u>750</u>

Basel, September 1986