

Schweizerische Akademie
der
Medizinischen Wissenschaften

Académie Suisse
des Sciences Médicales

Accademia Svizzera delle
Science Mediche



J a h r e s b e r i c h t
1 9 8 9

Schweizerische Akademie
der
Medizinischen Wissenschaften

Académie Suisse
des Sciences Médicales

Accademia Svizzera delle
Science Mediche

J a h r e s b e r i c h t

1 9 8 9

Sekretariat: Petersplatz 13, CH-4051 Basel

INHALT

Allgemeiner Teil

I. Bericht des Präsidenten	5
II. Gremien	
1. Senat	9
2. Vorstand	13
3. Wahlen	13
III. Tätigkeiten	
1. Forschungsförderung	14
– Begutachtungskommission für Zuwendungen	15
– Kommission Forschung und Entwicklung in angewandter Medizin ..	15
– Forschungskommission für den Schweizerischen Nationalfonds	20
– Schweizerische Stiftung für medizinisch-biologische Stipendien	21
– Jubiläumsstiftung der Schweizerischen Lebensversicherungs- und Ren-	
tenanstalt	25
– Symposium SAMW	27
– Kolloquium Lenzburg	28
– Preise	28
2. Beratung und Dienstleistungen	29
– Zentrale medizinisch-ethische Kommission	29
– Dokumentationsdienst (DOKDI)	36
– Kommission für die Beziehung Arzt–Patient	38
– Kommission für die Weiterbildung zum medizinischen Laborleiter ..	38
– Fluor- und Jodkommission	39
– Kommission der biomedizinischen Bibliotheken	40
IV. Jahresrechnungen	42
V. Publikationen und Bibliothek	51
VI. Donatoren	53

Spezieller Teil

– Geschichte des DOKDI	55
– Zusammenfassung der Vorträge des SAMW-Symposiums vom 14./15. September 1989	67

I. BERICHT DES PRÄSIDENTEN

Im Berichtsjahr hat sich die Tätigkeit der SAMW in erfreulicher Weise entwickelt. Der vorliegende Jahresbericht, der erstmals in inhaltlich neuer Form erscheint, gibt darüber Auskunft. Wichtige Aktivitäten und Entwicklungen seien im Folgenden kurz zusammengefasst und kommentiert.

Förderung der Forschung und des wissenschaftlichen Nachwuchses

Die Unterstützung von Forschungsprojekten und die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses waren wiederum ein Hauptanliegen der SAMW. Für diese Tätigkeit sind 3 Kommissionen eingesetzt: die Forschungskommission, die Begutachtungskommission und die Kommission Recherches et réalisations en médecine appliquée.

Die *Forschungskommission* befasste sich mit Gesuchen, die der Nationalfonds (NF) zwar unterstützt, die aber nicht aus dem Hochschulbereich stammen oder die von Schweizern im Ausland eingereicht werden. Die Kommission nahm zu Handen des NF formale Beurteilungen vor und bewilligte Nachwuchsstipendien, die vom NF ratifiziert wurden. Die *Begutachtungskommission* konnte qualifizierte Forschungsprojekte unterstützen und Nachwuchsstipendien zusprechen, die nicht in den Verantwortungsbereich des NF fielen. Sie ist auch bereit, im Bereich ihrer Möglichkeiten, Anschluss-Stipendien für junge Forscher auszurichten, welchen durch schweizerische Förderungsmittel Aufenthalte im Ausland ermöglicht wurden, die aber nach Rückkehr in unser Land eine «Durststrecke» bis zum Stellenantritt zu überwinden haben.

Die *Kommission «recherches et réalisation en médecine appliquée»*, welche die praxisorientierte Forschung und den Kontakt zwischen klinischer und praktischer Medizin fördert, konnte ebenfalls zahlreiche, interessante Gesuche zusprechen (s. Jahresbericht dieser Kommission). Erwähnenswert ist die Erstellung von medizinhistorischen Beiträgen «avant qu'on ait oublié». Es handelt sich um Erfahrungen noch lebender Schweizer Ärzte aus einer Zeit, in der die Medizin technisch nicht den hohen Stand von heute erreicht hatte. Diese Erfahrungen galt es zu bewahren, auch als Brücke für unsere junge Ärztegeneration zur medizinischen Vergangenheit. Der erste Vorsitzende

der obigen Kommission, Herr Prof. J. Fabre, Genf, ist auf Ende 1989 von seinem Präsidialamt zurückgetreten, bleibt aber weiterhin Mitglied der Kommission. Die SAMW ist ihm für seine pionierhafte und kreative Arbeit zu grossem Dank verpflichtet. An seine Stelle als Kommissionspräsident tritt Herr PD Dr. J. Weber, Montreux.

Eine wichtige Entwicklung für die biomedizinische und klinische Forschung sind die Bestrebungen verschiedener Hochschulen unseres Landes, ein biologisches Zweitstudium nach einer abgeschlossenen Medizinerbildung zu ermöglichen (sog. MD-PhD Programme). Hier konnte die SAMW im Sinne einer Starthilfe einen Beitrag leisten.

Bei der Forschungs- und Nachwuchsförderung ist die SAMW bestrebt, dieselben Qualitätskriterien wie der Nationalfonds anzuwenden.

Symposien

Im September 1989 organisierte die SAMW mit privater Unterstützung ein 2tägiges Symposium über den «*Stellenwert der modernen Biologie für die Medizin in Klinik und Praxis*». Zweck der Veranstaltung war, unsere Ärzte durch internationale Fachleute, inklusive Ethiker, über den derzeitigen Stand, die Anwendungsmöglichkeiten und Probleme der neuen biologischen Technologien näher zu orientieren. Das Symposium, an dem ca. 300 Ärzte aus der ganzen Schweiz, Kliniker und Praktiker, teilnahmen, hatte ein recht positives Echo. Die Zusammenfassung der Referate sowie ein genetisches Glossar wurden publiziert, erstere sind auch im zweiten Teil des vorliegenden Jahresberichtes aufgeführt. Die SAMW hat die Absicht, weitere wissenschaftliche Symposien über moderne Entwicklungen auf Gebieten, wo ein Informationsbedürfnis für die Ärzteschaft besteht, zu organisieren.

Im weiteren nahm die SAMW an einem von der Konferenz der Schweizerischen wissenschaftlichen Akademien organisierten Symposium über «*qualitatives Wachstum*» teil. Die Beiträge sind 1989 in einem Symposiumsband publiziert worden.

Ethische Richtlinien

Diese Tätigkeit, für welche die Zentrale medizinisch-ethische Kommission der SAMW mit ihren Subkommissionen verantwortlich ist, hat sich zu einem Schwerpunkt der Akademie entwickelt. Im Berichtsjahr wurden «*Richtlinien für die Organisation und Tätigkeit medizinisch-ethischer Kommissionen zur Beurteilung von Forschungsuntersuchungen am Menschen*» vom Senat der SAMW erlassen. Richtlinien über ärztlich assistierte Fortpflanzung konnten zur breiten Vernehmlassung in der SÄZ publiziert

werden. Zur Zeit sind Richtlinien zur prä- und postnatalen Diagnostik, zu den Beziehungen zwischen Arzt und Patienten und zur Organtransplantation in Subkommissionen der Zentralen medizinisch-ethischen Kommission in Bearbeitung.

Die Richtlinienentätigkeit der Akademie ist aber auch mit Problemen konfrontiert. So ist die Konsensfindung in der Ärzteschaft infolge der zunehmenden Komplexität und der kontroversen Natur der zu behandelnden Materie nicht einfacher geworden. Die Legitimation für die Richtlinienentätigkeit der SAMW beruht aber auf diesem Konsens, da sich ihre Richtlinien ja an die Mediziner wenden. Die Konsensfindung im ethischen Bereich wird deshalb auch innerhalb der Organe der Akademie eine herausfordernde Aufgabe der Zukunft sein.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass seit kurzem eine Schweizerische Gesellschaft für biomedizinische Ethik besteht, die sich an die Öffentlichkeit wendet. Der Kontakt zwischen dieser Gesellschaft und der Zentralen medizinisch-ethischen Kommission der SAMW ist gewährleistet durch gegenseitige Einsitznahme in den leitenden Gremien.

DOKDI

Wie schon im letzten Jahresbericht erwähnt, befindet sich der DOKDI in einer Phase der Umorientierung. Die einfache, einkommensgünstige Recherchiertätigkeit macht zunehmend anspruchsvolleren und personell sowie materiell aufwendigeren Entwicklungs-, Ausbildungs- und Beratungsaktivitäten Platz, z.B. im Bereich fortgeschrittener medizinischer Informations- und Dokumentationssysteme. Dies wirkt sich ungünstig für das Budget des DOKDI aus. Zudem wurde die SAMW von Herrn Bundesrat F. Cotti beauftragt, ein Konzept für ein Schweizerisches Informations- und Dokumentationszentrum zu entwickeln. Die Bearbeitung eines Entwurfes für ein solches Konzept wurde dem DOKDI übergeben. Die definitive Fassung kann voraussichtlich im Laufe von 1990 dem Departementsvorsteher zugestellt werden. Bei Genehmigung des Konzeptes werden möglicherweise neue Aufgaben auf den DOKDI zukommen.

Forschungsevaluation und -koordination

In den Zielen der Forschungspolitik des Bundes ab 1992 wird der Forschungsevaluation und -koordination ein relativ hoher Stellenwert beigegeben. Die SAMW kommt diesem Anliegen nach, indem die von ihr unterstützten, laufenden oder abgeschlossenen Forschungsprojekte evaluiert werden. Ferner unterstützt die Akademie Zusammenkünfte von Forschern auf

Gebieten, die der vermehrten Koordination bedürfen. Der Koordination dienen auch regelmässige Kontakte der SAMW mit dem Nationalfonds und den übrigen Akademien (z.B. im Rahmen der Konferenz der Schweizerischen Akademien) sowie die Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftsrat.

Forschung und CH-91

Die SAMW plant, an den Aktivitäten im Zusammenhang mit der Darstellung der Forschung im Jubiläumsjahr 1991 mitzuwirken. Vorgesehen sind eine Teilnahme an der öffentlichen Forschungspräsentation «Heureka» sowie im Rahmen einer Fernsehserie über Forschung, in der auch ein medizinisches Thema behandelt wird. Ferner wird zusammen mit den anderen Akademien ein öffentliches Symposium über Freiheit und Grenzen der Forschung vorbereitet.

Personelles und Verdankungen

Im Berichtsjahr hat uns Frau Sylvia Kropf, Sachbearbeiterin im Sekretariat der SAMW, auf eigenen Wunsch verlassen. Sie war während mehr als 20 Jahren die Seele unseres Sekretariates. Im weiteren sind auch die Sekretärinnen Frau Madeleine Züger und Frau Käthi Buchwalder wegen Erreichung der Altersgrenze und wegen anderweitiger Tätigkeit zurückgetreten. Die SAMW dankt allen drei Damen für ihren engagierten Einsatz und wünscht ihnen Wohlergehen für die Zukunft. Neu in das Sekretariat aufgenommen wurden Frau Sibylle Heimgartner und Frau Johanna Sigg.

Schliesslich sei allen Kolleginnen und Kollegen, die im Berichtsjahr für die SAMW tätig waren, recht herzlich gedankt. Dies gilt besonders für den Generalsekretär, die Mitarbeiterinnen im Sekretariat, die Vorstands- und Senatsmitglieder sowie die Mitglieder der SAMW-Kommissionen. Ihr loyales und konstruktives Engagement ist die Grundlage für das Gedeihen unserer Akademie. Auch für die grosszügige Unterstützung von seiten des Bundes und der privaten Donatoren, einen weiteren «Lebensnerv» der SAMW, möchten wir unseren besten Dank aussprechen.

Basel, im Mai 1990

A. PLETSCHER

II: GREMIEN

I. Senat

Der Senat trat am 11. Mai 1989 zu seiner Jahresversammlung in Basel zusammen.

a) Vertreter der medizinischen Fakultäten

- Basel: Prof. Dr. F. Gnirss
Prof. Dr. H. Löffler
Prof. Dr. G. Rutishauser
Prof. Dr. D. Sasse
- Bern: Prof. Dr. U. Althaus, ab Dezember 1989
Prof. Dr. A. H. Geering
Prof. Dr. N. Gerber
Prof. Dr. M. W. Hess
- Genf: Prof. Dr. J. Holz
Prof. Dr. B. Jeanrenaud
Prof. Dr. E. Loizeau
Prof. Dr. J. Stalder
- Lausanne: Prof. Dr. C. Bron
Prof. Dr. J.-C. Cerottini
Prof. Dr. C. Perret
Prof. Dr. N. de Tribolet, bis September 1989
Prof. Dr. J.-M. Matthieu, ab Oktober 1989
- Zürich: Prof. Dr. J. Angst
Prof. Dr. M. Cuénod
Prof. Dr. B. Gloor
Prof. Dr. W. Schmid

b) Vertreter der veterinärmedizinischen Fakultäten

- Bern: Prof. Dr. J. Nicolet
Prof. Dr. M. Vandeveld
- Zürich: PD Dr. F. Althaus
Prof. Dr. C. C. Kuenzle

c) *Vertreter der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Fribourg*

Prof. Dr. G. Rager
Prof. Dr. P. Sprumont

d) *Vertreter der Verbindung der Schweizer Ärzte*

Prof. Dr. W. Hitzig, Zürich
Dr. J.-P. de Kalbermatten, Sitten
Prof. Dr. H. Kummer, Bruderholz
Dr. K. Laemmel, Luzern
Dr. E. Rossetti, Ambri
Dr. B. Rüedi, Neuenburg
Dr. H.-R. Sahli, Fahrni
Dr. R. Salzberg, Birsfelden
Dr. A. Schillig, Schiers

e) *Vertreter der Spezialistengesellschaften*

Prof. Dr. F. Harder, Basel,
Schweiz. Gesellschaft für Chirurgie
Prof. Dr. R. Schuppli, Basel,
Schweiz. Gesellschaft für Dermatologie und Venereologie
PD Dr. H. P. Bernhard, Basel,
Schweiz. Gesellschaft für Genetik
Prof. Dr. W. Wegmann, Liestal,
Schweiz. Gesellschaft für Pathologie
Prof. Dr. Ch. Hessler, Lausanne,
Schweiz. Gesellschaft für Radiologie und Nuklearmedizin
Prof. Dr. N. Gerber, Bern,
Schweiz. Gesellschaft für Rheumatologie
Prof. Dr. Th. Abelin, Bern,
Schweiz. Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin
Prof. Dr. P. Frick, Zürich,
Schweiz. Gesellschaft für Innere Medizin

f) *Vertreter der Schweizerischen Zahnärzte-Gesellschaft*

Prof. Dr. P. W. Stöckli, Zürich

g) *Vertreter des Schweizerischen Apothekervereins*

Prof. Dr. P. Buri, Genf

h) *Vertreter der Gesellschaft schweizerischer Tierärzte*

Prof. Dr. K. Zerobin, Zürich

i) *Vertreter des Bundesamtes für Gesundheitswesen*

Prof. Dr. B. Roos, Bern

k) *Vertreter der Schweiz. Akademie der Naturwissenschaften (SANW)*

Prof. Dr. A. Aeschlimann, Neuenburg

Prof. Dr. M. Aragno, Neuenburg

l) ohne Amtszeitbeschränkung

Generalsekretär: Prof. Dr. H. R. Marti

Quästor: Prof. Dr. R. Oberholzer

Präsident Kuratorium DOKDI: Prof. Dr. H. A. Fleisch

Stellvertreter der Senatsmitglieder

a) *Medizinische Fakultäten*

Basel: Prof. Dr. R. Battagay
Prof. Dr. L. Hösli
Prof. Dr. U. Keller
Prof. Dr. W. Kummer

Bern: Prof. Dr. U. Althaus, bis Dezember 1989
Prof. Dr. U. Boschung, ab Dezember 1989
Prof. Dr. H. P. Gurtner
Prof. Dr. P. Hotz
Prof. Dr. H. R. Lüscher

Genf: Prof. Dr. J.-C. Jatton
Prof. Dr. O. Jeanneret
Prof. Dr. A. Perrelet
Prof. Dr. H. Vasey

Lausanne: Prof. Dr. P. de Grandi
Prof. Dr. H.-R. Gujer
Prof. Dr. J.-M. Matthieu, bis September 1989
Prof. Dr. B. Rossier
Prof. Dr. Th. Pexieder, ab Oktober 1989

Zürich: Prof. Dr. Ch. Bauer
Prof. Dr. P. Grob
Prof. Dr. D. Hauri
Prof. Dr. R. Lüthy

b) *Veterinärmedizinische Fakultäten*

Bern: Prof. Dr. A. E. Friess
Prof. Dr. E. Peterhans

Zürich: PD Dr. H. Lutz
Prof. Dr. P. E. Thomann

c) *Mathematisch-naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Fribourg*

Prof. Dr. E. Stolic
Prof. Dr. H. Tobler

d) *Verbindung der Schweizer Ärzte*

Dr. H. H. Brunner, Luzern
Dr. F. Collart, Genf
Dr. E. Eicher, Basel
Dr. B. Friolet, Delémont
Dr. Y. Guisan, Château-d'Œx
Prof. Dr. U. Haller, St. Gallen
Dr. C. F. Rausis, Sion
PD Dr. H. K. Streuli, Aarau

e) *Spezialistengesellschaften*

Prof. Dr. A. Rohner, Genf,
Schweiz. Gesellschaft für Chirurgie

Prof. Dr. T. Ruffli, Basel,
Schweiz. Gesellschaft für Dermatologie und Venereologie

Dr. T. Skripsky, Basel,
Schweiz. Gesellschaft für Genetik

PD Dr. R. Maurer, Zürich,
Schweiz. Gesellschaft für Pathologie

Prof. Dr. M. Haertel, St. Gallen,
Schweiz. Gesellschaft für Radiologie und Nuklearmedizin

Prof. Dr. T. L. Vischer, Genf,
Schweiz. Gesellschaft für Rheumatologie

Prof. Dr. F. Gutzwiller, Zürich,
Schweiz. Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin

Prof. Dr. H. Studer, Bern,
Schweiz. Gesellschaft für Innere Medizin

f) *Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft*

Dr. med. dent. M. Fisch, Lugano

2. Vorstand

Der Vorstand setzt sich wie folgt zusammen:

Prof. Dr. A. Pletscher, Präsident
Prof. Dr. W. Hitzig, Vizepräsident
Prof. Dr. H. R. Marti, Generalsekretär
Prof. Dr. R. Oberholzer, Quästor
Prof. Dr. H. A. Fleisch, Präsident Kuratorium DOKDI
Dr. H.-R. Sahli, Präsident FMH
Prof. Dr. M. Cuénod, Beisitzer
Prof. Dr. M. W. Hess, Beisitzer
Prof. Dr. J. Stalder, Beisitzer
Prof. Dr. N. de Tribolet, Beisitzer, bis September 1989
Prof. Dr. J.-M. Matthieu, Beisitzer, ab Oktober 1989

Der Vorstand tagte im Berichtsjahr zweimal, am 17. April 1989 in Bern und am 23. Oktober 1989 ebenfalls in Bern.

3. Wahlen

Prof. J.-M. Matthieu wurde vom Senat als Mitglied des Vorstandes gewählt.

III. TÄTIGKEITEN

1. Forschungsförderung

Begutachtungskommission für Zuwendungen

Die Kommission hat am 17. April 1989 eine Sitzung abgehalten. Die andern Geschäfte wurden auf dem Korrespondenzweg behandelt. Von 16 eingegangenen Gesuchen wurden 9 bewilligt. Es wurden Beiträge von total Fr. 126 691.– zugesprochen.

Bewilligte Gesuche

– Dr. K. Michel, Bern, Überbrückungskredit für «Multi-center-Study: Attempted Suicide: Risk Factors and Health Care»	Fr. 22 650.–
– Dr. G. Spinas und Dr. U. Zumsteg, Basel, Kurzlaboraufenthalt bei Prof. J. Nerup, Kopenhagen	Fr. 2 654.–
– Prof. R. Gitzelmann, Zürich, Einmalige Starthilfe für Dr. med./Dr. phil. II-Programm an der Universität Zürich	Fr. 46 800.–
– Prof. B. Courvoisier, Genève, Session de l'Association des Centres d'éthique médicale, 21–24 septembre 1989, Genève	Fr. 2 000.–
– Dr. T. Mühlebach, Zürich, Kurs «Advances in Molecular Pathology» in London	Fr. 2 800.–
– Prof. H. Tobler, Fribourg, Beitrag an Forschungsurlaub an der University of California in Los Angeles	Fr. 2 000.–
– Dr. F. Dubois-Arber, Lausanne, Arbeiten in der London School of Hygiene and Tropical Medicine	Fr. 25 900.–
– Dr. Ch. Maier, Bern, Forschungsprojekt «Schizophrene Psychosen in Papua Neuguinea»	Fr. 6 500.–
– Dr. R. Lobos, Liestal, Forschung «Sozialpsychiatrische Katamnese» der Anstalt Arxhof	Fr. 15 387.–
	<hr/>
	Fr. 126 691.–

H. R. MARTI

Mitglieder der Begutchtungskommission für Zuwendungen

Prof. H. R. Marti, Aarau, Präsident
Prof. M. Cuénod, Zürich
Prof. H. A. Fleisch, Bern
Prof. Th. Hardmeier, Ermatingen
Prof. G. Hartmann, Chur
Prof. M. W. Hess, Bern
Prof. W. H. Hitzig, Zürich
Prof. J.-M. Matthieu, Lausanne,
ab Oktober 1989
Prof. T. Moccetti, Lugano

Prof. R. Oberholzer, Riehen
Prof. A. Pletscher, Riehen
Prof. C. Regamey, Fribourg
Dr. H.-R. Sahli, Fahrni
Prof. J. Stalder, Genève
Prof. R. Streuli, Langenthal
Prof. N. de Tribolet, Lausanne,
bis September 1989
Prof. B. Truniger, Luzern

Commission recherches et réalisations en médecine appliquée

La Commission a tenu, les 8 mars et 25 octobre 1989, à Berne, deux séances officielles consacrées à:

1. l'examen des projets qui lui sont soumis en vue de l'attribution de subsides, énumérés;
2. une orientation sur le développement des recherches et actions qu'elle soutient, et la présentation des publications qui en sont résultées;
3. la discussion de la politique de la commission, dont le but reste de promouvoir et soutenir des recherches et réalisations orientées vers une meilleure application pratique des ressources de la science médicale, en privilégiant la collaboration entre milieux universitaires et praticiens engagés sur le terrain – car il est évident que de larges secteurs de la réalité médicale échapperaient à une recherche confinée entre les murs des hôpitaux;
4. l'organisation d'entreprises dans lesquelles la commission ou certains de ses membres interviennent de façon active. Comme celles qui les ont précédées, les entreprises conduites cette année visent à valoriser la médecine pratique ou à répondre aux vœux des praticiens touchés par l'enquête conduite par la commission en 1985/86 (cf. Situationsanalyse der Ärzte in der isolierten Arztpraxis, 168 p., Académie suisse des sciences médicales et Centre interdisciplinaire de recherches sur la santé, Saint-Gall, 1987).

a) *Bulletin technique (Geräte-Informationen-Bulletin)*

Un groupe de travail de la commission, animé par le Dr J. Weber, avec la collaboration très active de M. U. Gessner, ing. EPZ, s'attache à la mise au point de fiches destinées à une meilleure orientation des responsables hospitaliers sur les caractéristiques des appareils médicaux. Il s'agit en effet d'un domaine où les sommes importantes engagées devraient l'être en parfaite

connaissance de cause, ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas. Les avantages et inconvénients des articles proposés, souvent à grand renfort d'arguments publicitaires, l'évolution des techniques, les possibilités de services après-vente échappent parfois à un médecin-chef qui a d'autres pré-occupations. Les fiches techniques que nous élaborons visent à leur fournir une documentation objective. Plusieurs prototypes de fiches ont été établis en 1989 et soumis à un large cercle de responsables hospitaliers pour critiques et ajustements. La diffusion de ces documents commencera en 1990 pour l'ensemble des hôpitaux suisses.

b) *Concours «Avant qu'on ait oublié ...»*

Une enquête conduite en 1985/86 par la Commission recherches et réalisations avait permis de traduire en chiffres la prodigieuse évolution, en quelques décennies, de la situation des praticiens installés dans nos régions de montagne. Pour encourager ceux qui en furent les témoins à rédiger leurs souvenirs sur ce phénomène sans précédent, nous avons ouvert un concours destiné à récompenser les auteurs d'études sur cet important chapitre d'histoire de la médecine.

Cette initiative a reçu un large écho. De l'Oberland bernois, du Jura, des Grisons, de Gruyère, des Alpes saint-galloises, du Valais, du Tessin et d'ailleurs nous sont parvenues une vingtaine de contributions d'un grand intérêt. Très diverses dans leurs approches de la question, elles rappellent les conditions rudimentaires où se trouvaient, récemment encore, les habitants de certaines hautes vallées en matière de soins – le médecin étant tout simplement inaccessible. On y présente les aspects peu connus de notre histoire que constitue l'élaboration d'une politique sanitaire en faveur des populations montagnardes, et analyse le lien qui unit l'évolution des conditions socio-économiques – en particulier le développement du réseau routier – et celle de la pratique médicale. Plusieurs récits attestent tout le dynamisme qu'il a fallu pour créer de rien les dispositifs qui ont permis de réduire la mortalité maternelle et néo-natale. On voit se multiplier les cabinets médicaux, à tel titre que chacun peut recevoir sans délai les soins nécessaires. L'évocation de ce qu'était l'existence d'un praticien isolé au cours des années 40, dans des conditions inimaginables aujourd'hui, apporte un magnifique exemple de sens du devoir professionnel et de dévouement. Ces pages riches de pittoresque et d'humour, parfois émouvantes ou dramatiques, toujours toniques et savoureuses, témoignent de ce qu'étaient le cran, l'esprit de décision et le sens des responsabilités de nos devanciers.

La commission a décerné trois premiers prix de 5000 francs à: Dr Severina Feitknecht-Gallati, Interlaken; Dr Augusto Moccetti, Bellinzona; Dr David Stucki, Porrentruy.

Quatre prix de 2000 francs ont été attribués à: Drs Benedikt Horn-Kullak, Adolf Abplanalp, Berchtold Horn-Müller, Interlaken et Meiringen; Drs Hans Jörg Keel, Hannes von Toggenburg, Walenstadt et Buchs; Dr Roland Marti, Genève; M. Zeno Stanga, cand. med., Roveredo.

Ont également reçu des prix «hors concours» les Drs Ulrich Ammann (Brienz), Jean Cheftel (Genève), Markus Gassner (Grabs) et Arnold Russbach (Genève).

Les contributions les plus significatives ont été publiées dans la revue suisse de médecine *Praxis* et feront l'objet d'un fascicule édité par l'Académie suisse des sciences médicales (Hallwag, Berne).

La remise des prix a eu lieu, le 15 juin 1989, dans le cadre magnifique de la Maison de l'Université de Berne.

c) Intégration du médecin praticien dans la formation postgraduée

La commission a collaboré à l'action entreprise par le Prof. H. Stalder (Polyclinique de médecine de Genève) pour associer les praticiens à la formation de médecins-assistants. Il s'agit là d'un vœu qui avait été largement exprimé dans les réponses à notre enquête de 1985/86 auprès des praticiens.

Un Symposium organisé à Montana en juin 1988 avec le soutien de la commission recherches et réalisations avait permis d'établir un projet pilote de deux modèles: dans le modèle campagne, le médecin-assistant effectue un stage de six semaines dans le cabinet d'un généraliste en Valais; pendant les deux dernières semaines, il remplace totalement le généraliste, qui effectue lui-même un stage de perfectionnement à l'Hôpital cantonal universitaire de Genève; le modèle ville consiste en la participation de l'assistant pendant une demi-journée par semaine à l'activité d'un cabinet pendant 6 à 9 mois. Une méthode d'évaluation a été élaborée avec l'aide du Dr J. J. Guilbert, spécialiste en pédagogie médicale de l'Organisation Mondiale de la Santé. L'expérience s'est déroulée sur l'ensemble de l'année 1989.

Un second Symposium a eu lieu à Montana le 9 novembre 1989 pour évaluer les résultats de cette entreprise, qui se présente non seulement comme une occasion de formation, mais surtout comme une recherche dans le domaine de la pédagogie médicale, en révélant, entre autres, les lacunes de la formation actuelle au niveau des connaissances, du savoir-faire et du savoir-être. L'évaluation des questionnaires remplis par les stagiaires et les maîtres de stage se poursuit. Il s'en dégage une impression d'enthousiasme qui encourage à poursuivre l'expérience.

d) *Réseau suisse d'information thérapeutique*

Cette entreprise, déjà présentée dans nos rapports antérieurs, en est à sa troisième année. Elle met à disposition des praticiens et des hôpitaux périphériques la possibilité d'obtenir rapidement des informations thérapeutiques auprès des cinq centres universitaires de pharmacologie clinique, lesquels bénéficient d'un dispositif informatisé commun qui les met en contact immédiat avec d'importantes banques de données.

e) *Autres projets*

Un groupe de travail dirigé par le Dr B. Horisberger réunit et analyse les données dont on dispose sur les variations régionales de la *mortalité néonatale* en Suisse; il examine l'opportunité qu'il y aurait d'entreprendre une étude approfondie dans ce domaine.

Par l'entremise des Drs P. Brütsch et B. Horisberger, la commission était intervenue, dès 1987, dans la mise sur pied et le soutien de deux actions de l'Association suisse de médecine générale: «Mister X», destinée à la garantie de la *qualité du radiodiagnostic au cabinet médical*, et «EVA», orientée vers l'évaluation des consultations par des pairs («*Hausärzte evaluieren Hausärzte*»). Ces deux entreprises se poursuivent avec succès.

La gestion du budget de la commission recherches et réalisations n'aurait pas été possible sans la compétence du Professeur R. Oberholzer, trésorier de l'Académie suisse des sciences médicales, et de Mme S. Kropf. Dès sa création, la commission a constamment bénéficié de la collaboration de Mme K. Buchwalder, dont nous gardons le meilleur souvenir, et du secrétariat de l'ASSM: que chacun et chacune soit chaleureusement remercié!

J. FABRE

Membres de la Commission

Prof. J. Fabre, Genève,
Président jusqu'au 31 décembre 1989
Dr J. Weber, Montreux,
Président dès le 1^{er} janvier 1990
Dr B. Horisberger, Saint-Gall,
Secrétaire

Dr P. Brütsch, Huttwil
Prof. P. Frick, Zurich
Prof. H.-R. Marti, Aarau
Prof. E. Rossi, Berne

Subsides accordés par la Commission recherches et réalisations en médecine appliquée en 1989

- Dr M. A. Kohler, Bern: Ernährungsberatung in der ärztlichen Praxis Fr. 15000.-
- Dr P. Landolt-Theus, Adliswil: Kasugraphie der regelmässig häufigen Beratungsergebnisse in der Allgemeinmedizin Fr. 8000.-

- Dr F. Borst et Prof. J. R. Scherrer, Genève, Prof. P. Girardet, Neuchâtel (Groupe romand d'études en pédiatrie ambulatoire): Aide au suivi des patients chroniques et à la transmission des cas en pédiatrie ambulatoire Fr. 48 500.-
- Dr A. Wick, Konolfingen (FIAM Bern): Praxisstich (complément) Fr. 10 000.-
- Dr H. Müller, Bâle: Häufigkeit von familiären Tumorkrankheiten in der Schweiz Fr. 8 500.-
- Prof. R. Gitzelmann, Zürich: Dr. med./Dr. phil.-Programm an der Universität Zürich Fr. 46 800.-
- Concours «Avant qu'on ait oublié...» pour des études sur la situation des médecins isolés au cours des cent dernières années Fr. 24 000.-
- MM. J. D. Barman et D. Cordonnier, Sion (Groupement romand pour l'étude de l'alcoolisme et des autres toxicomanies): Jeunes - Alcool - Conduite automobile Fr. 26 600.-
- Dr S. Franscella, Mendrisio: Formation des diabétiques et hypoglycémies (complément d'une bourse française pour un stage à Paris)
- Contribution à l'organisation du Symposium sur les applications cliniques de la Biologie moléculaire, Bâle, septembre 1989 Fr. 45 884.-
- Dr P. Brütsch, Huttwil: Qualitätssicherung in der hausärztlichen Röntgendiagnostik Fr. 12 500.-
- Dr U. Gessner, St. Gallen: Geräte-Informationen-Bulletin Fr. 18 000.-
- Dr B. Horisberger, St. Gallen: Perinatale Mortalität Fr. 15 000.-
- Trois autres demandes ont été écartées.

Bibliographie

Travaux reçus en 1989 concernant des projets soutenus par la commission recherches et réalisations en médecine appliquée de l'ASSM

- ASSAL J.-P., AUFSEESSER M., RÜTTIMANN S., DUBACH U. C., STALDER H.: Lorsque les médecins expliquent aux malades les modalités de leur traitement. *Schweiz. med. Wschr.* 1989; 119, suppl. 28: 36.
- ASSAL J.-P.: Prescription d'un médicament à un malade. Journée scientifique de la Faculté de médecine de Genève, 3 novembre 1988.
- ASSAL J.-P.: How physicians prescribe to patients. 23rd postgraduate course, British Diabetes Association, Newcastle-Upon-Tyne, January 6, 1990.
- BAUMANN H.-J.: Garantie de la qualité du radiodiagnostic au cabinet médical. *Bull. méd. suisse* 1989; 70: 2067-2070.
- BAUMANN H.-J.: Massnahmen zur Qualitätssicherung in der hausärztlichen Röntgendiagnostik. *Schweiz. Ärztezg* 1989; 70: 2029-3033.
- BELIME P., MARTIN-DU-PAN M.-J., LAMBERT-LAMOND G., SAUTY P.-Y., SIMEONE I., FABRE J.: Les réseaux relationnels des aînés. *Praxis* 1989; 78: 432-439.
- BORST F., SOLENS M., EGGENBERGER K., SCHERRER J.-R.: Follow-up of severity in chronic and recurrent disease in ambulatory practice: toward a common language. A paraître in 9th International Congress of Medical Informatics Europe, 20-23 août 1990.
- BORST F.: Aide au suivi des patients chroniques et à la transmission des cas en pédiatrie ambulatoire au moyen de l'informatique. *Nouvelles du GREPA. Bull. Groupe romand d'études en pédiatrie ambulatoire.* 3. 3. 1989.

- COLLART E., GRANDCHAMP D., ARNOLD E., POSTERNAK J.: Les aînés donnent leur avis sur les problèmes de la vieillesse. *Praxis* 1989; 78: 419–422.
- CORNUZ J., MARTIN B., PACCAUD F., BURCKHARDT P.: Reference values of urinary calcium and OH-proline for elderly patients. *ASBMR/ICCRH Joint Meeting* (abstract), 1989.
- DAYER P.: Les centres régionaux de pharmacologie clinique dans le réseau de l'information thérapeutique. *Méd. et Hyg. (Genève)* 1989; 47: 1195–1196.
- FABRE J.: Pour une gérontologie préventive. *Praxis* 1989; 78: 417–418 (éditorial introductif à un numéro de *Praxis* consacré aux travaux de l'Université du 3^e âge de Genève soutenus par l'ASSM).
- FABRE J., DAYER J.: La pharmacologie clinique au service du praticien. (A paraître dans *Praxis*.)
- Groupe de travail «Logement» de l'Université du 3^e âge de Genève. *Quel habitat pour les aînés?* 1 vol., 46 p. Université de Genève 1988.
- Groupe de travail «Solitude» de l'Université du 3^e âge de Genève. *Les réseaux relationnels des aînés.* 1 vol., 47 p., 1989.
- Groupe de travail «Solitude» de l'Université du 3^e âge de Genève. *Isolement et solitude chez les personnes âgées. Caractéristiques des personnes isolées.* 1 vol., 31 p., 1989.
- JEANNERET M.-L., BAUSSAND L., WEBER I.: Les obstacles au maintien à domicile des personnes âgées. *Praxis* 1989; 78: 729–731.
- MARKO P., FLÜCKIGER H.: Antikoagulation in der Praxis. Erste Erfahrungen mit INR-Werten. *Schweiz. Ärztztg* 1988; 69: 1178–1181.
- MARKO P., FLÜCKIGER H., CHRISTELLER S.: Oral anticoagulation in private medical practice. *World Congr. Hematol.*, Milan 1989; abstract 19: 501.
- MARTIN-DU-PAN R., HENTSCH Y., LAMBERT-LAMOND Y., RAGETH J.-P.: Les caractéristiques des personnes très isolées. *Praxis* 1989; 78: 440–444.
- DE ROULET R., HIRSCH-DURRETT E., FABRE J., MARTIN-DU-PAN R., POSTERNAK J., RAGETH J.-P.: Où logerons-nous si nous perdons notre indépendance? *Praxis* 1989; 78: 423–427.
- STALDER H., GISSELBAEK-LALICATA M., PASCHOUD N., FABRE J.: L'intégration du praticien dans la formation post-graduée. *Bull. méd. suisses* 1988; 69: 1533–1536.
- ZIMMERMANN K.: Understanding physician's learning needs and preferences. Principal report, 2nd International Conference on Continuing Medical Education, Anenberg, Calif., 1988.
- ZIMMERMANN K., HORISBERGER B., ROSSI E., BRÜTSCH P.: Die ständige Fortbildung der Schweizer Ärzte. *Medicus Europaeus* 1987; 6: 45–129.

Forschungskommission für den Schweizerischen Nationalfonds

Die Forschungskommission hat sich am 17. April 1989 zu einer Sitzung versammelt. Weitere Gesuche wurden auf dem Korrespondenzweg bearbeitet. Es wurden Gesuche für total Fr. 153 600.– befürwortet und vom Nationalfonds bewilligt.

Von 8 Gesuchen für Nachwuchsstipendien konnten 6 ganz oder teilweise bewilligt werden.

Bewilligte Gesuche

- Dr. G. Praz, Boston: Fortsetzungskredit Résistances aux béta-lactames et aux amino-glycides Fr. 6492.–
- Dr. D. Germann, Rochester: Virusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten Fr. 17550.–
- Dr. Chr. Ruef, Clinton: Produktion von Interleukin-6 .. Fr. 22700.–
- Dr. J. von Overbeck, Luzern: Immunité cellulaire dans la Lèpre Fr. 39000.–
- Dr. D. Übelhardt, Villeurbanne (France): Marqueurs spécifiques de la dégradation des collagènes de type I et II Fr. 40600.–
- Dr. K. Mühlemann, St. Gallen: Funktion der Placenta bei der Pathogenese intrauteriner Infektionen Fr. 27258.–

H.-R. MARTI

Mitglieder der Forschungskommission für den Schweizerischen Nationalfonds

Prof. H. R. Marti, Aarau, Präsident	Prof. R. Oberholzer, Riehen
Prof. M. Cuénod, Zürich	Prof. A. Pletscher, Riehen
Prof. H. A. Fleisch, Bern	Prof. C. Regamey, Fribourg
Prof. Th. Hardmeier, Ermatingen	Dr. H.-R. Sahli, Fahrni
Prof. G. Hartmann, Chur	Prof. J. Stalder, Genève
Prof. M. W. Hess, Bern	Prof. R. Streuli, Langenthal
Prof. W. H. Hitzig, Zürich	Prof. N. de Tribolet, Lausanne, bis September 1989
Prof. J.-M. Matthieu, Lausanne, ab Oktober 1989	Prof. B. Truniger, Luzern
Prof. T. Moccetti, Lugano	

Schweizerische Stiftung für medizinisch-biologische Stipendien

Im Berichtsjahr hat sich die Arbeit des Vorstandes unserer Stiftung im gewohnten Rahmen abgespielt. Neu ist allerdings, dass die Zahl der bearbeiteten Gesuche von 23 (1988) auf 32 (1989) zugenommen hat, ohne dass mehr Mittel zur Verfügung stünden. Diese Tendenz zeichnet sich in noch stärkerem Masse bereits für 1990 ab. Aus der am Schluss aufgeführten Abrechnung könnte der Eindruck entstehen, der Ertragsüberschuss von ca. Fr. 35000.– deute auf eine relativ komfortable Situation. Dieser Überschuss ist aber nur entstanden, weil wir unter dem Eindruck ständig zunehmender Gesuchzahlen sehr restriktiv geurteilt haben.

Aus den unten aufgeführten Zahlen ist ersichtlich, dass wir, wie es uns scheint, einen zu hohen Prozentsatz von Gesuchen ablehnen müssen, wenn

man berücksichtigt, dass es sich bei unseren Kandidaten um fortgeschrittene Forscher handelt, die schon von anderen Geldgebern als eines Stipendiums würdig befunden worden waren. Hier besteht doch wohl ein Unterschied gegenüber den Kandidaten der Forschungskommissionen, welche Forschungsanfänger sind. Wir sind deshalb der Meinung, dass wir über Mittel verfügen sollten, die es erlauben, nicht mehr als 20% der Gesuche abzulehnen. Es wurde denn auch in der Junisitzung 1989 erstmals nötig, im Anschluss an die Verhandlungen eine Rangliste zu erstellen und zwei hervorragenden Bewerbern aus rein finanziellen Gründen abzusagen. Dies ist in höchstem Masse bedauerlich und war die Veranlassung, Anstrengungen zu unternehmen, um unsere Mittel zu erhöhen. Die Kompetition um unsere Stipendien ist also gegenüber dem Vorjahr noch gestiegen und das Niveau der Gesuche entsprechend hoch. Die früher recht häufigen 2-Jahres-Stipendien mussten wir fallenlassen, sind aber bei ausgezeichneten Kandidaten bereit, eine Verlängerung zuzusprechen. Damit kommen wir allerdings in das Dilemma, ob wir einem ausgewiesenen Bewerber ein Zweitjahr zusprechen und dafür einem Newcomer die Chance eines ersten Jahres verweigern sollen.

Für diese anspruchsvolle Aufgabe haben sich die Herren des Vorstandes wiederum in sehr beeindruckender Weise eingesetzt, und die Herren Stiftungsräte haben uns ihr so wichtiges Interesse bekundet, wofür allen der besondere Dank der Stiftung gebührt.

Die Donatoren haben uns für 1990 weiterhin ihre dankenswerte finanzielle Unterstützung zugesichert. Die bedrohliche finanzielle Lage hat uns veranlasst, die Frage einer Erhöhung der Beiträge zu prüfen. Der Nationalfonds hat sich über unsere diesbezügliche Anfrage vorläufig noch reserviert geäußert. Er würde allerdings, sofern die andern Donatoren ihre Beiträge erhöhen, wohl eine nochmalige Beitragserhöhung in Betracht ziehen. Solche Verhandlungen wird der Präsident vorsehen.

Anlässlich der Sitzung des Stiftungsrates 1989 wurde nach intensiven vorgängigen Diskussionen eine Modifikation unseres Reglementes vorgenommen. Dieses erlaubt nun, bei allfällige Patentrechten, die durch die Arbeit unserer Stipendiaten anfallen, eine angemessene Gewinnbeteiligung durch die Stiftung zu verlangen. Der Gesuchsteller unterschreibt jetzt zugleich mit der Krediteröffnung eine Erklärung, wonach er von dieser Regelung Kenntnis genommen hat.

Immer wieder beschäftigt uns das Alter unserer Kandidaten. Der Nationalfonds hat bekanntlich eine Limite von 35 Jahren festgelegt. Dies wird unserer Situation nicht gerecht. Sehr viele Humanmediziner entschlossen sich erst nach ihrer FMH-Ausbildung zur Grundlagenforschung, und es ist auch durchaus erwünscht, dass ein medizinischer Forscher «den Geist der

Medizin» begriffen hat, von dem zwar Mephisto meint, «er sei leicht zu fassen», bevor er sich wissenschaftlich mit einem begrenzten Thema befasst. Damit werden aber unsere Kandidaten bis zur Gesuchstellung erheblich älter als beispielsweise die Biologen. Der Präsident machte deshalb beim Nationalfonds den Vorschlag, die Alterslimite für unsere Leute höher anzusetzen. Dies soll in Zukunft in Einzelfällen möglich werden, wenn auch der Nationalfonds nicht generell zustimmen will.

Der Präsident hat jetzt alle Daten der Gesuchsteller im Computer gespeichert (DBASE4, WORD4), so dass dereinst sein Nachfolger mit einem Datensystem weiterfahren kann. Dies hat sich bereits als nützlich erwiesen, indem der Nationalfonds u. a. mit Hilfe unserer Adressen eine Umfrage bei allen Stipendiaten gestartet hat mit dem Ziel, deren Karriere nach der Rückkehr in die Schweiz zu ermitteln. Wir sind alle überzeugt, dass sich eine sehr hohe «Rendite» ergeben wird. Unsere Stipendien sind zweifellos eine hervorragende Investition.

Im Berichtsjahr wurden 32 Gesuche bearbeitet, gegenüber 23 in 1988, worunter 3 von Frauen. 4 Gesuchsteller zogen ihre Anfrage zurück oder erhielten Geld von anderer Quelle.

Von den verbleibenden 28 Gesuchen wurden 18 angenommen und 10 abgewiesen (36%). 14 der 18 Zusprachen wurden durch Nationalfondsgelder, 4 durch Donatoren finanziert. 13 von 18 Gesuchstellern waren vorher schon durch andere Stiftungen unterstützt worden, wovon 10 durch die lokalen Forschungskommissionen des Nationalfonds.

Das Durchschnittsalter der Gesuchsteller betrug 34,5 Jahre (Variationsbreite 28–43 Jahre). Die jüngsten Kandidaten (28–30 Jahre) sind bezeichnenderweise 2 Veterinärmediziner, ein Arzt und ein Biologe, die keine FMH-Ausbildung hatten, sondern sich nach dem Studium sofort einer experimentellen Tätigkeit zuwandten. Mit zwei Ausnahmen sind alle Kandidaten, die ≥ 35 Jahre alt sind (17), Humanmediziner.

17 der 32 Gesuchsteller sind verheiratet mit 1–4 Kindern.

Die Antragsteller kamen aus folgenden Universitäten: Basel (3), Bern (6), Genf (7), Lausanne (5) und Zürich (10), Tessin (1) sowie aus folgenden Fakultäten: Medizin (25), Zahnmedizin (1), Veterinärmedizin (2), Naturwissenschaften (4).

Die Destinationen der Gesuchsteller waren wie gewohnt hauptsächlich die USA (26), Australien (2) und England (4). Die Stipendiendauer betrug 18 Monate (1mal), 12 Monate (15mal), 8 Monate (1mal) und 6 Monate (1mal).

Der Vorstand pflegt jährlich im März, Juni und November Sitzungen abzuhalten, im März zusammen mit dem Stiftungsrat.

Personelles:

Herr Prof. Dr. W. Stauffacher wechselte neu in den Vorstand, nachdem er 1988 noch dem Stiftungsrat angehörte. Umgekehrt gehört Herr Prof. Dr. E. R. Froesch neu zum Stiftungsrat, nachdem er bis 1988 noch im Vorstand aktiv war.

Herr Dr. Manfred Karobath, Leiter der Pharmaforschung Sandoz, hat Herrn Dr. Guttmann im Stiftungsrat ersetzt.

Herr Prof. J.-Ph. Bonjour ersetzt Herrn Prof. Cruchaud im Vorstand als Delegierter der SAMW.

Finanziell stellt sich laut Angaben von Herrn B. Berner unsere Stiftung auf Jahresende 1989 wie folgt:

Bei einem Ertrag von Fr. 978 602.50 und einem Aufwand von Fr. 943 063.75 schliesst die Jahresrechnung mit einem *Ertragsüberschuss* von Fr. 35 538.75 ab. Dieser Ertragsüberschuss erhöht die in der Bilanz per Ende 1989 noch mit Fr. 64 942.65 ausgewiesenen Ertragsüberschüsse aus den Vorjahren auf Fr. 100 481.40.

Dieser Saldo, zusammen mit dem intakten Stiftungskapital von Fr. 125 000.–, ergibt per 31. Dezember 1989 ein Netto- oder *Reinvermögen* unserer Stiftung von Fr. 225 461.40.

Rechnung und Bilanz wurden wiederum durch die Herren B. P. Burla, Ciba-Geigy, und R. Geiger, Sandoz, revidiert.

H. FEY

Mitglieder der Schweizerischen Stiftung für medizinisch-biologische Stipendien

Prof. Dr. H. Fey, Liebefeld, Präsident (SAMW)

Stiftungsratsmitglieder:

Prof. Dr. R. Froesch, Zürich (Nationalfonds)

PD Dr. D. Hartmann, Basel (Roche)

Prof. Dr. M. Karobath, Basel (Sandoz)

Dr. M. Wilhelm, Basel (Ciba-Geigy)

Vorstandsmitglieder und Stiftungsräte:

Prof. Dr. J.-Ph. Bonjour, Genève (SAMW)
Dr. J. Gelzer, Basel (Ciba-Geigy)
Prof. Dr. O. Gratzl, Basel (SAMW)
Prof. Dr. P. Haab, Fribourg, Vizepräsident (Nationalfonds)
Prof. Dr. W. Haefely, Basel, Schatzmeister (Roche)
Prof. Dr. E. Jéquier, Lausanne (SAMW)
Prof. Dr. H. Murer, Zürich (SAMW)
Dr. H. R. Müller, Vevey (Nestlé)
Prof. Dr. R. Oberholzer, Riehen (Schweizer Ärzte)
Dr. R. Schmidt, Basel (Sandoz)
Prof. Dr. W. Stauffacher, Basel (Nationalfonds)
Prof. Dr. M. Wiesendanger, Fribourg (Schweizer Ärzte)

B. Berner, Basel, Quästorat der Stiftung; Lic. iur. B. G. Frey, Bern, Geschäftsstelle NF (beratendes Mitglied); Sekretariat: Frau V. Erath, Riehen; Frau Ch. Lozano, Hinterkappelen.

Jubiläumstiftung der Schweizerischen Lebensversicherungs- und Rentenanstalt

In seiner ordentlichen Sitzung vom 5. Juni 1989 stimmte der Stiftungsrat dem Bericht des Präsidenten vom 7. Februar 1989 über die Tätigkeit der Stiftung sowie über deren Kapitalanlagen zu; er genehmigte die Jahresrechnung 1988 und erteilte dem Quästor Entlastung.

Zur Behandlung gelangten 26 Beitragsgesuche. In 14 Fällen konnte den Gesuchen wie folgt entsprochen werden:

1. Nr. 306: *Bütler Martin*, Ludwig Institut für Krebsforschung, Inselspital Bern Fr. 5000.–
Teilbetrag an Studium der Regulation der PTPase-Aktivität an der Universität von Washington in Seattle, USA.
2. Nr. 307: *Hohl Daniel*, Dr. med., National Institutes of Health, National Cancer Institute Bethesda, USA; *Schnyder U. W.*, Prof. Dr. med., Dr. H. c., Chefarzt Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Zürich Fr. 24000.–
Salär für eine Halbtagslaborantin für die Untersuchung der ätiopathogenetischen Rolle des Cornified Envelopes im Rahmen cutaner Verhornungsstörungen an der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich.
3. Nr. 308: *Klinik Valens*, Rheuma- und Rehabilitationszentrum, Dr. med. J. Kesselring, Valens SG Fr. 15000.–

- Beitrag an Computer für die Ergotherapie bei neurologischen und rheumatologischen Erkrankungen.
4. Nr. 309: *Landolt-Theus Patrick*, Dr. med., Adliswil Fr. 20000.–
 Beitrag an Sachauslagen zur Erarbeitung von definierten Begriffen der diagnostischen Strategie. (Dr. Landolt-Theus verzichtet mit Schreiben vom 14. Juli 1989 auf diesen Beitrag, da er von anderer Stelle Unterstützung erhalten hat.)
 5. Nr. 311: *Hochalpinen Töchter-Institut Fetan*, Prof. Dr. A. Prader, Fetan/Zürich Fr. 20000.–
 Neue Einrichtung für Biologie-, Chemie- und Physikräume.
 6. Nr. 317: *Arbeitsgemeinschaft für die Probleme bei Wahrnehmungsstörungen*, Dr. Félicie Affolter, Dr. W. Bischofberger, St.Gallen/Speicher Fr. 22801.–
 Übernahme der Kosten eines Videosystems.
 7. Nr. 318: *Kinderspital Zürich*, Chirurgische Klinik, Eleonorenstiftung, Universitäts-Kinderklinik, Prof. Dr. med. U. G. Stauffer, Zürich Fr. 25000.–
 Beschaffung eines Edwards Cardiac-Output-Monitors HX komplett.
 8. Nr. 319: *Pro Infirmis*, Im Dienste behinderter Menschen, Zentralsekretariat, Dr. L. Schlumpf, Präsident, Zürich Fr. 20000.–
 Beitrag an Aufbau der Transportdienste der Walliser Vereinigung für körperlich und geistig Behinderte.
 9. Nr. 321: *Schweizer Liga gegen Epilepsie*, Prof. Dr. med. M. Egli, Präsident, Zürich Fr. 10000.–
 Zwei informative Kurzfilme sollen gedreht werden.
 10. Nr. 324: *Inauen Werner*, Dr. med., zurzeit Department of Physiology and Biophysics, Louisiana State University, Medical Center, School of Medicine, Shreveport, Louisiana, USA Fr. 20000.–
 Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten der Colitis ulcerosa im Medical Center von Shreveport, Louisiana, USA.
 11. Nr. 326: *Patenschaft für bedrängte Gemeinden* (Samariterverein Biasca), Prof. Dr. med. Steinmann, Zürich Fr. 16000.–
 Beitrag an neues Ambulanzfahrzeug.
 12. Nr. 327: *Lüscher Thomas*, Dr. med., Kantonsspital Basel, Departement für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Basel . . . Fr. 6826.–
 Übernahme der Kosten des Operationsmikroskopes.
 13. Nr. 330: *Centro Sociale Onsernonese*, Russo Fr. 10000.–
 Beitrag an medizinische Ausrüstung.
 14. Nr. 331: *Stiftung für Taubblinde*, Frau Dr. iur. Dr. med. h.c. M. Bohren-Hoerni, Zürich Fr. 10000.–
 Beitrag für Schwimmgeräte im Therapiebad.

Damit hat der Stiftungsrat in insgesamt 14 Fällen einen Beitrag von Fr. 224627.– zugesprochen. Nachdem Herr Dr. Landolt-Theus sein Gesuch zurückgezogen hat, konnte an 13 Gesuchsteller ein Betrag von total Fr. 204627.– ausbezahlt werden.

F. HONEGGER

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

Dr. oec. publ. Fritz Honegger, Rüschlikon, 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

SAMW Symposium

Im Berichtsjahr wurde ein zweitägiges internationales Symposium über den Stellenwert der modernen Biologie für die Medizin in Klinik und Praxis mit folgendem Programm abgehalten.

A. Pletscher: Eröffnung
W. Stauffacher: Molekularbiologie in der Medizin
M. Burger, Ch. Moroni, Hj. Müller: Vertiefungsseminare

Molekulare Diagnostik

M. Steinmetz: DNS-Diagnostik von Infektions- und Erbkrankheiten
K. Winterhalter: Molekulare Diagnostik in der Hämatologie

Gen-Therapie

Ch. Weissmann: Genübertragung beim Menschen: Probleme und Aussichten
F. Meyer: Experimentelle Grundlagen der Genübertragung
T. Friedmann: Developments and new models in human gene therapy

Neue Möglichkeiten der Virusdiagnostik und -therapie

B. Mach: Impact du génie génétique sur la médecine pratique: quelques exemples
A. Skalka: Molecular studies of retroviral replication / Potential targets for therapeutic intervention

Immundiagnostik und -therapie

R. Zinkernagel: Anti-infektiöse Immunität und neue Impfstoffe: Möglichkeiten und Grenzen

J. Drews: Der Einfluss der Immunologie auf Diagnose und Therapie in der Inneren Medizin

Genetik der Krebsentstehung

H. Diggelmann: Rolle der Onkogene in der Zellteilung, Krebsentstehung und Diagnostik

Ch. Moroni: Anti-Onkogene als neue Prinzipien der Tumorsuppression

Degenerative Erkrankungen

B. Anderton: Alzheimer's disease and similar disorders

H. Potter: Molecular biology of Alzheimer's disease

Ethische Aspekte der modernen Biologie

F. Böckle: Ethische Aspekte in der modernen Biologie

H. Ruh: Ethische Aspekte in der modernen Biologie

Kolloquium Lenzburg

Die Konferenz der Schweizerischen Wissenschaftlichen Akademien hat am 26. und 27. September 1989 auf dem Schloss Lenzburg ein Kolloquium «Qualitatives Wachstum» durchgeführt. Die Beiträge sind in Buchform publiziert.

Preise

Der Robert Bing-Preis wurde Anfang 1989 ausgeschrieben. Vom Senat wurden folgende Preisträger gewählt:

- *Prof. Franz Hefti*, Ph.D.
Ethel Percy Andrus Gerontology Center
University of Southern California
Los Angeles, CA
- *Prof. Paul Honegger*
Institut de Physiologie
de l'Université de Lausanne
Lausanne

2. *Beratung und Dienstleistungen*

Commission centrale d'éthique médicale

La Commission a accueilli, comme nouveau membre, le Prof. Olivier Guillo, des Facultés de Droit des Universités de Genève et de Neuchâtel, comme successeur du Prof. Jean Guinand.

La Commission a poursuivi ses études et réflexions au cours de 3 séances plénières, de plusieurs réunions des différents groupes de travail et sous-commissions ainsi que de nombreux contacts individuels, d'une part au sein de la Commission et de son Bureau (Président et secrétaire général de l'ASSM et sous-signé), d'autre part avec les milieux universitaires, médicaux, para-médicaux et politiques ainsi qu'avec les médias.

Principaux sujets abordés au cours de cette année

Directives et Recommandations pour les Commissions d'éthique médicale pour les recherches effectuées sur l'être humain

Le texte publié en première lecture dans le Bulletin des Médecins suisses en août 1988 a donné lieu, comme prévu et souhaité, à de nombreux commentaires, dont il a été tenu compte dans la mesure du possible, permettant la publication du texte définitif, approuvé par le Sénat, en octobre 1989.

Directives médico-éthiques pour la procréation médicalement assistée

Un groupe de travail constitué par le Prof. A. Campana, les Drs Hj. Müller et Ch. Brückner a assumé d'une manière particulièrement approfondie et critique la tâche qui lui a été confiée par notre Commission d'établir un projet de Directives comprenant à la fois l'insémination artificielle, la fécondation in vitro avec transfert d'embryons et autres méthodes, en tenant compte des données acquises depuis nos dernières Directives, notamment dans le cadre de la Commission de coordination réunissant les médecins et biologistes des institutions publiques et privées concernées par ce domaine. Le texte approuvé par notre Commission a été soumis, au cours du dernier trimestre, aux membres du Sénat. Un texte qui tiendra compte de leurs remarques sera publié, en première lecture, dans le Bulletin des Médecins suisses au début de 1990.

Directives concernant le diagnostic pré-natal

La sous-commission multidisciplinaire présidée par le Prof. Th. Déonna a rédigé un texte témoignant de réflexions très profondes et nuancées au cours de plusieurs séances. Il a été soumis aux membres de notre Commission et sera discuté au cours d'une séance spéciale au début de 1990 avant d'être proposé au Sénat.

Directives concernant le diagnostic génétique post-natal

Compte tenu de l'actualité et de l'importance de ce sujet, une sous-commission a été créée cette année, qui a eu sa première réunion cet automne et dont la composition est la suivante:

Sous-commission «Diagnostic génétique post-natal» Liste des membres

Dr Hj. Müller, président, Humangenetik, Kantonsspital Basel
Dr W. Bär, Gerichtlich-medizinisches Institut, Universität, Zürich
Frau Prof. E. Bühler, Kinderspital, Basel
PD Dr P. Dayer, Division de pharmacologie clinique,
Hôpital universitaire, Genève
Prof. O. Guillod, Faculté de Droit, Université, Neuchâtel
Prof. F. Gutzwiller, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Zürich
PD Dr Ch. Heierli, Sandoz AG, Basel
Prof. G. Pescia, Division autonome de génétique médicale du CHUV, Lausanne
M. J. M. Thévoz, Faculté de théologie, Université, Genève
Dr W. Weber, wissenschaftlicher Sekretär der Schweizerischen Krebsliga, Bern

Accompagnement en fin de vie, Euthanasie

Ce problème d'une grande actualité dans les médias (cf. notre rapport annuel de 1988) a été abordé à nouveau lors d'une séance de notre Commission en juin, avec la collaboration du Dr Ch. H. Rapin, médecin-chef du Centre de Soins Continus (CESCO), Genève, président de la Société suisse de médecine palliative, qui nous a fait un excellent exposé sur les acquisitions nouvelles dans le domaine des soins palliatifs. Contrairement à ce qui est trop souvent proclamé actuellement, ce domaine n'est pas nouveau; mais il a fort heureusement une nouvelle dimension, à la fois plus large et plus profonde, résultant des options prises au cours de ces dernières années par les équipes soignantes. Un domaine d'une importance capitale est celui du traitement de la douleur, où des progrès très réjouissants ont été réalisés ces derniers temps.

Il importe de dire une fois de plus que les soins palliatifs et les soins curatifs sont intégrés les uns et les autres dans une médecine globale.

Transplantations d'organes

Ce sujet continue à intéresser notre Commission. Une préoccupation actuelle bien connue est le manque d'organes disponibles, les longues listes d'attente des candidats aux transplantations (de reins, notamment) avec les pressions et les dérives qui peuvent en découler. Le problème est à l'ordre du jour de la Fondation «Swisstransplant», où notre Commission est représentée.

Relation médecin – patient

Le Comité de l'ASSM a créé en 1987 une sous-commission multidisciplinaire, présidée par le Dr U. Frey de Berne, chargée de faire un bilan des différents règlements hospitaliers et cantonaux du pays concernant cet aspect actuel de l'éthique clinique. Un projet de Recommandations a été rédigé, document important qui sera revu et complété dans le cadre de notre Commission centrale d'éthique et proposé au Sénat.

Schweizerische Gesellschaft für biomedizinische Ethik

Société suisse d'éthique biomédicale

Società svizzera di etica biomedica

La Société suisse d'éthique biomédicale (SSEB) a été constituée le 1^{er} mars 1989. Cette société a vu le jour grâce à l'initiative d'un groupe de bioéthique suisse-romand qui travaille dans ce domaine depuis 1983. La SSEB a reçu l'appui de plusieurs organismes, dont l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM), l'Université de Genève, l'Institut d'éthique sociale de l'Université de Zurich, la Fondation Louise Jeantet de Médecine (Genève), la Fédération des médecins suisses FMH (Berne) et l'Institut de recherches herméneutique et systématique (Neuchâtel).

La Société suisse d'éthique biomédicale se propose d'ouvrir un forum où ces questions d'éthique pourront être étudiées, de mettre en relation des groupes déjà au travail depuis plusieurs années, d'être un partenaire de dialogue avec les instances universitaires ou politiques de notre pays, et d'entretenir des relations avec les sociétés analogues d'autres pays. Elle veut promouvoir l'ouverture et le dialogue entre personnes et groupes de formations et de convictions différentes, l'information de la population et l'éveil de la conscience de chacun aux questions de bioéthique.

Le Président est le Dr Alberto Bondolfi, théologien, Institut d'éthique sociale de l'Université de Zurich.

L'ASSM est membre collectif de cette nouvelle société. Pour assurer l'indispensable collaboration entre elle et notre Commission, il a été décidé que le Président de chacune des deux institutions sera membre du comité de l'autre (d'entente avec le Sénat de l'ASSM). Des activités complémentaires sont prévues. Notre Commission s'adressant en priorité au corps médical, la SSEB facilitera la liaison avec les médias et la société et leur information. Un service commun de documentation est à l'étude (avec la participation du DOKDI) ainsi que l'organisation de colloques conjoints.

Rencontres, conférences et congrès en Suisse et à l'étranger

Plusieurs membres de notre Commission, dont le sous-signé, ont participé activement aux réunions et congrès suivants:

2-4 mars: Journées de l'Association européenne des Centres d'éthique médicale, Lyon; thème: Droits de l'homme, éthique et médecine.

11 mars: Séminaire d'éthique médicale au Centre médicale universitaire de Genève organisé par le Centre de soins continus de Genève sous les auspices de l'ASSM.

6 juin: Colloque de la Clinique de la Source, Lausanne: Ethique et médecine, problèmes actuels, exposés du sous-signé, du Dr A. Mauron, biologiste moléculaire, et du Dr J. M. Thévoz, théologien (Fondation Louis Jeantet).

23-25 août: Congrès national de la Société de Médecine palliative, Lugano. Participation du sous-signé à une Table ronde sur le testament biologique.

21-23 septembre: Assemblée annuelle de l'Association européenne des Centres d'éthique médicale, Cartigny-Genève, sous les auspices de l'ASSM. L'assemblée a compris 2 parties:

1. Séance de réflexion de 2 jours réservée aux membres de l'Association sur le sujet «Ethique de la recherche sur l'être humain».
2. Conférence publique au Centre médical universitaire de Genève: «Ethique de la recherche dans les sciences de la santé».

Message de M. J. Vernet, Président du Conseil d'Etat de la République et Canton de Genève.

Dr P. Dayer, PD, chef de l'Unité de pharmacologie clinique, Hôpital universitaire de Genève: «Ethique de la recherche sur l'être humain».

Prof. M. A. M. de Wachter, Directeur de l'Institut d'éthique médicale, Maastricht, Pays-Bas: «Ethique de la recherche dans le domaine du diagnostic génétique».

Prof. A. Jacquard, Directeur du Département de génétique de l'Institut national d'études démographiques de Paris, Professeur à l'Université de Genève: «La science et la lucidité sur l'homme».

En octobre, au cours d'un séjour privé à Montréal, le sous-signé a eu l'occasion de rencontrer plusieurs collègues canadiens, médecins, juristes et théologiens concernés par les problèmes d'éthique bio-médicale, notamment le Dr Judith Miller, Directrice du Conseil national de la bioéthique en recherche sur les sujets humains à Ottawa, qui a donné des informations d'un grand intérêt concernant le contrôle de la recherche effectuée au Canada, informations basées sur des lignes directrices particulièrement complètes et détaillées. Ce conseil se préoccupe à juste titre du contrôle de ces recherches effectuées dans les institutions canadiennes. Le premier atelier national sur l'examen éthique s'est tenu à Ottawa en avril. 85 délégués des universités canadiennes qui ont une faculté de médecine, de leurs centres de recherche et des hôpitaux d'enseignement ont partagé leurs préoccupations et leurs expériences sur l'examen éthique de la recherche en sciences de la santé, chez les sujets humains.

26 octobre: Symposium «Société, Santé, Natalité», Martigny, organisé par l'Hôpital de Martigny, le Service de génétique de l'Hôtel-Dieu Lyon et le Département de la Santé publique, Sion: l'évolution démographique, la procréation aujourd'hui, données quantitatives et qualitatives, réflexion sur le rôle de la médecine.

2–3 novembre: Council for International Organization of Medical Science (CIOMS), Genève. Round Table Conference: «Health Technology Transfer – whose responsibility».

11 novembre: Premier symposium de la Société suisse d'éthique biomédicale Berne: «Éthique médicale et législation fédérale» avec la participation de M. Eduard Amstad, juge fédéral émérite, président de la Commission d'experts pour la génétique humaine et la médecine de la reproduction.

22 novembre: 7. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland einschliesslich Berlin (West), Köln. Le Prof. H. R. Marti, secrétaire général de l'ASSM a représenté notre Commission à ce symposium.

25 novembre: Rencontre–Débat au théâtre Vidy–Lausanne: «Frankenstein, du mythe à la réalité» avec la participation de généticiens, de juristes, de psychologues et de théologiens suisses et parisiens.

5–7 décembre: Premier symposium du Conseil de l'Europe sur la bioéthique. Palais de l'Europe Strasbourg: Séance d'ouverture, discours pro-

noncé par Mme Catherine Lalumière, secrétaire générale du Conseil de l'Europe. Séance plénière, travaux du Conseil de l'Europe dans le domaine bioéthique. Ateliers: 1. Formation et enseignement, 2. Recherche en bioéthique, 3. Documentation et information, 4. Comités d'éthique et commissions d'enquête. Forum (réunions sectorielles). Rapport général: Prof. Bartha Maria Knoppers, Montréal. Séance de clôture: discours prononcé par Prof. W. Arber, Bâle, et Mme Edwige Avice, Ministre délégué auprès du ministre d'Etat de la République française.

Le sous-signé a participé à l'atelier «Comités d'éthique et commissions d'enquête». La discussion a porté sur les différents comités d'éthique locaux et nationaux actuellement en activité en Europe. Un consensus a été admis sur l'opportunité de séparer les comités qui s'occupent d'éthique clinique en général et ceux qui concernent la recherche sur l'être humain, dont les divers aspects ont été abordés, conformément aux réflexions faites lors de l'Assemblée annuelle de l'Association européenne des Centres d'Ethique médicale à Cartigny-Genève en septembre.

La composition et les tâches de ces différentes commissions ont été longuement discutées. Le problème de l'information aux médias et à la société a été également abordé. Le compte-rendu des quatre ateliers, présentés en séance plénière par les rapporteurs sera publié.

Des réunions sectorielles ont fait suite à ces ateliers. Le sous-signé a participé à une séance où fut envisagée la préparation d'une Convention européenne avec des déclarations fondamentales sur les grands principes universels concernant par exemple la protection du génome humain, la non-commercialisation du corps humain, de la cellule à l'organe, etc. Ces déclarations pourraient compléter celles des Droits de l'homme.

A l'issue de ce symposium, l'idée a été évoquée de réunir les présidents des comités d'éthique des différents pays d'Europe en vue d'une confrontation des Directives et Recommandations élaborées.

8-12 décembre: Conférence européenne de la Culture, Lausanne. Participation à une Table ronde «Sciences et valeurs».

14-16 décembre: Journées annuelles d'éthique du Comité Consultatif National d'Ethique à Paris (président Prof. Jean Bernard) avec la participation d'étrangers. Thèmes principaux: Ethique et Droit, Ethique et Enseignement, Droit de l'homme et Neurosciences.

Commentaires et Conclusions

Comme le résume ce rapport, l'année écoulée a été marquée par une importante activité de notre Commission, notamment par le désir de mainte-

nir et de renforcer nos relations avec l'extérieur, avec l'Association européenne des Centres d'Ethique médicale, le CIOMS et le Conseil de l'Europe entre autres.

Il est bien connu que la mutation de la médecine moderne résultant de la révolution scientifique, celle de la biologie moléculaire en particulier, est liée à des problèmes éthiques nouveaux, fondamentaux et d'une grande complexité; ils concernent, bien évidemment, les scientifiques et les professionnels de la santé en premier lieu; nous devons assumer nos responsabilités; mais ils intéressent également la société toute entière, heureusement pluraliste, qui doit, elle aussi, établir ses valeurs.

En ce qui nous concerne, un problème essentiel, rappelé par notre président, est le suivant: «La médecine doit-elle ou peut-elle se fixer des limites?» Le scientifique est motivé par l'instinct de découvrir, de créer, qui est une des expressions fondamentales de l'aventure humaine. Un monde sans création, artistique, littéraire, philosophique, scientifique, etc., serait un monde qui se meurt. L'homme ne peut pas et ne doit pas s'empêcher de repousser les limites de son savoir. Ce ne sont pas les connaissances scientifiques qui sont en cause mais l'utilisation abusive de la science. Le Mouvement Universel de la Responsabilité Scientifique (MURS) de Paris, présidé par le Prof. Jean Dausset, prix Nobel de médecine (dont fait partie notre Académie) propose que la déclaration des Droits de l'homme soit complétée par un nouvel article stipulant que «les connaissances scientifiques ne doivent être utilisées que pour servir la dignité, l'intégrité et le devenir de l'homme, mais nul ne peut en entraver l'acquisition». En fait, si cette distinction entre la recherche scientifique pure d'une part, qui doit être libre, et ses applications d'autre part, qui doivent être contrôlées, si cette distinction est valable en principe, elle n'est pas aussi évidente en pratique, du fait de l'évolution de la science qui a passé d'une activité d'observation à une activité d'intervention. C'est là que se situe le compromis dont chacun connaît la nécessité et la difficulté. Nous sommes au cœur de la bioéthique. Il appartient aux scientifiques ainsi qu'aux professionnels de la santé de tracer chaque fois les limites entre le légitime et l'inacceptable. Notre responsabilité se situe à différents niveaux.

Par ailleurs, le même «MURS» souhaite que la plus haute instance internationale, l'Organisation des Nations unies, se prononce solennellement sur ces trois points essentiels:

- «- toute source d'énergie ne doit être utilisée qu'au bénéfice de l'homme sans atteinte à la biosphère;
- le patrimoine génétique de l'homme, dans l'état actuel de nos connaissances, ne doit pas être modifié de façon héréditaire;
- le corps humain dans tous ses éléments, cellules, tissus et organes n'a pas de prix et ne peut donc être source de profit.»

Le MURS nous demande de diffuser auprès de nos membres, associés étrangers et correspondants, cette proposition; elle ne peut aboutir que si elle recueille un consensus international, en particulier de la part des scientifiques. On peut noter que cette proposition est en accord avec celle du Conseil de l'Europe, mentionnée ci-dessus, et la complète.

Quant à la société, qui doit donc prendre, elle aussi, ses responsabilités, elle ne peut le faire qu'en étant correctement informée, ce qui n'est malheureusement pas le cas. L'information et la formation en bioéthique de la société, dès la jeunesse, et des professionnels de la santé, évoquée lors du Symposium de Strasbourg et des Journées d'éthique de Paris, constitue donc une des préoccupations actuelles de notre Commission. Nous envisageons d'aborder ce problème important dès l'an prochain, en collaboration avec les Départements cantonaux de l'Instruction publique et de la Santé publique ainsi que les Facultés de médecine.

Au terme de ce rapport, je tiens à remercier sincèrement les membres de notre Commission et les experts consultés pour leur précieuse collaboration.

B. COURVOISIER

Membres de la Commission centrale d'éthique médicale

Prof. B. Courvoisier, Genève, Président
Dr J.-Ph. Assal, Genève
Prof. J. Bernheim, Genève
Dr. Ch. Brückner, Basel
Dr J.-P. de Kalbermatten, Sion
Prof. Th. Déonna, Lausanne
Dr. C. Ernst-Allemand, Zürich
Mme N. Fichter, Genève
Prof. O. Guilloid, Grand-Lancy
Prof. H.-R. Gujer, Lausanne
Prof. H. R. Marti, Basel

Prof. A. Pletscher, Basel
Dr. E. Rossetti, Ambri
Dr. H.-R. Sahli, Bern
Dr. G. Siegenthaler-Zuber, Zürich
Dr. V. Tatti, Bellinzona,
bis Juni 1989
Frau M. Zierath, Basel
Dr. K. Zimmermann, Zürich
Dr. A. Bondolfi, Zürich,
ab November 1989

Dokumentationsdienst (DOKDI)

Die Ergebnisse des Berichtsjahres 1989 bestätigen die bereits 1988 beobachtete Richtung im Bereich der medizinischen Literaturversorgung in der Schweiz. Der Endbenutzer hat zunehmendes Interesse, in Datenbanken selber online zu recherchieren und die gefundenen Literaturzitate mittels geeigneten Programmen auf dem eigenen PC zu verwalten. So wurde MEDLINE via DATASTAR 1989 in der Schweiz von über 500 Passwortinhabern abgefragt, statt den 300 im vergangenen Jahr. Die Zahl der durch DOKDI

erledigten Recherchen sank jedoch trotzdem nur auf 6921, was eine Abnahme von 4,3% gegenüber dem Vorjahr bedeutet.

Mit dieser wachsenden Anzahl der Selbstrechercheure sowie der weitverbreiteten Benutzung der Personal-Computer hat sich das Aufgabenprofil des DOKDI zunehmend verändert. So wurde DOKDI immer mehr für Beratungen zum Gebrauch der Personal-Computer und geeigneter Programme sowie für Programmarbeiten angefragt, um die erhaltene Information computeranwendbar zu gestalten. Ferner wurden Trainings für Selbstrechercheure und Informationsveranstaltungen für Assistenten, Doktoranden und Studenten in und ausserhalb Berns durchgeführt.

Neue Datenbanken der NLM wurden in Zusammenarbeit mit DATA-STAR aufgenommen. So wird AIDSLINE, eine Datenbank über Aids, seit dem 1. September 1989 online angeboten.

Im Lichte dieser Veränderungen hat sich dieses Jahr DOKDI und sein Kuratorium eingehend mit der zukünftigen Entwicklung beschäftigt, dies insbesondere auch im Hinblick auf das von der Eidgenössischen Kommission für Wissenschaftliche Information geplante schweizerische Informationsversorgungszentrum für Medizin und Biologie. DOKDI hat sich bereit erklärt, die Rolle eines Nucleus für dieses Zentrum zu übernehmen. Dieses soll die Aktivitäten der verschiedenen bestehenden Institutionen, insbesondere der Biomedizinischen Bibliotheken und anderen Institutionen des Gesundheitswesens, koordinieren und dem Benutzer eine effiziente, benutzerfreundliche und umfassende Hilfe in wissenschaftlicher Information und Dokumentation zur Verfügung zu stellen (s. spezieller Teil).

H. FLEISCH

Mitglieder des Kuratoriums DOKDI

Prof. H. Fleisch, Bern, Präsident
Dr. R. Forclaz, Bern
Prof. H. R. Marti, Basel
Prof. R. Oberholzer, Basel

Prof. A. Pletscher, Basel
Dr. H. Schärer, Basel
Dr. U. Winkler, Bern
Prof. H. Wirz, Basel

Kommission für die Beziehung Arzt–Patient

Die Kommission hatte zwei Sitzungen, an denen der Entwurf für Richtlinien über die Arzt-Patienten-Beziehung definitiv bereinigt und nach Kenntnisnahme der Vernehmlassung bei den Mitgliedern des Vorstandes über das weitere Vorgehen beraten wurde.

Die weitere Bearbeitung der Richtlinien wurde durch Beschluss der Zentralen medizinisch-ethischen Kommission im Einvernehmen mit der Kommission Arzt-Patienten-Beziehung einer Subkommission der medizinisch-ethischen Kommission übertragen.

Die Tätigkeit der Kommission Arzt-Patienten-Beziehung ist damit abgeschlossen.

U. FREY

Mitglieder der Kommission für die Beziehung Arzt–Patient

Dr. med. U. Frey, Wabern
Prof. B. Courvoisier, Genf
Dr. med. J. Flück, Brienz
Dr. iur. J. Gross, Weinfelden
Frau E. Jordi, Zürich

PD Dr. J. Martin, Lausanne
H. Ott, Fürsprecher, Thun
Frau R. Rüegg-Dual, Zürich
Dr. K. Zimmermann, Zürich
Frau B. Hirschi, Muri

Kommission für die Weiterbildung zum Leiter medizinischer Laboratorien

Die Kommission hat während der Berichtsperiode 2 Sitzungen abgehalten.

Bereits zu Beginn des Jahres konnten die Arbeiten am Weiterbildungsprogramm zum Leiter medizinischer Laboratorien abgeschlossen werden. Nach seiner Genehmigung durch den Senat wurde das Programm mit der Publikation in der Schweiz. Ärztezeitung vom 16. August 1989 in Kraft gesetzt.

Gemäss Senatsbeschluss bleibt die Kommission – vorläufig für 5 Jahre – weiterhin als Akademie-Kommission bestehen und kann auch als Rekursinstanz amten.

Zur praktischen Durchführung wurde das Weiterbildungsprogramm wie vorgesehen dem Schweizerischen Verband der Leiter medizinisch-analytischer Laboratorien (FAMH) übergeben, dessen Fachausschuss die Arbeit auch bereits aufgenommen hat. So haben die ersten vier Kandidaten die Weiterbildung gemäss Programm begonnen.

Das nun in Kraft gesetzte Programm ist den beiden Bundesämtern für Gesundheitswesen (BAG) und für Sozialversicherung (BSV) zum Einbau in

ihre entsprechenden, in Revision stehenden Verordnungen übergeben worden. Ferner wurde es allen kantonalen Sanitätsdirektionen zur Kenntnis gebracht. Insgesamt ist das Programm auf ein grosses Interesse gestossen.

J. FLÜCK

Mitglieder der Kommission

«Weiterbildung zum Leiter medizinischer Laboratorien»

Dr. med. J. Flück, Brienz, Präsident

Prof. P. Grob, Zürich

Prof. W. H. Hitzig, Zürich

Prof. J. Nicolet, Bern

Dr. G. Riedler, Luzern

Dr. C. Roth, Bern

Prof. W. Rüedi, Luzern

Prof. D. Vonderschmitt, Zürich

Fluor- und Jodkommission

Die Kommission hielt am 8. November 1989 eine Sitzung ab.

In Rundschreiben und in der Sitzung wurden die folgenden Themen behandelt oder Schritte unternommen:

- Orientierungen über wissenschaftliche Fortschritte über Metabolismus und Toxizität der Fluoride und über die renale Ausscheidung von Fluorid durch Kinder im Schulalter.
- Die Kommission publizierte eine Arbeit: T. M. MARTHALER: Zahnkaries fünf Jahre nach Einführung des Kochsalzes mit 0,025% Fluorid. Mitteilung der Fluor- und Jodkommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen 1989; 29: 374–375.
- Die Kommission bzw. deren Mitglieder nahmen Kenntnis vom starken Rückgang der Kariesprävalenz im Kanton Glarus, der zur Hauptsache auf die Salzfluoridierung zurückgeht.
- Die Kommission befasste sich mit dem Ausbau der Salzfluoridierung, da das ausschliesslich dem Paketsalz beigefügte Fluorid (der Marktanteil des fluoridhaltigen Kochsalzes im Gesamtverkauf von Koch- und Tafelsalz betrug 1988 75%) noch keine optimale Situation schafft. Ein erster Schritt wurde durch die Verwendung von fluoridiertem Salz in Altersheimen im Kanton Zürich ins Auge gefasst.
- Die Kommission nahm verschiedentlich Stellung gegen behauptete Schadenwirkungen der zur Kariesvorbeugung verwendeten Fluoride.
- Die Jodversorgung der Schweizer Bevölkerung wurde als gut beurteilt, dies dank dem Umstand, dass der grösste Teil des Speisesalzes und nicht

nur das im Detailverkauf erhältliche Speisesalz («Kochsalz» und «Tafelsalz») jodiert ist. Allerdings ist eine ungünstige Entwicklung in Gang gekommen, indem zunehmend ungenügend jodiertes «Meersalz» für Brote und andere Produkte verwendet wird.

T. M. MARTHALER

Mitglieder der Fluor- und Jodkommission

Prof. Dr. T. M. Marthaler, Zürich, Präsident
Prof. Dr. Th. Abelin, Bern
Prof. Dr. H. Bürgi, Solothurn
Prof. Ph. de Crousaz, Lausanne

Dir. A. Jedelhauser, Schweizerhalle
Dr. G. Oeschger-Hübscher, Luzern
Prof. Peters, Lausanne
E. Trempe, BAG, Bern

Kommission der biomedizinischen Bibliotheken

Im vergangenen Jahr hat die Kommission zum vierten Mal das Verzeichnis der biomedizinischen Zeitschriften in Schweizer Bibliotheken (VMZ) in Buchform herausgegeben. Dieses für Bibliotheken und weitere Benutzer unentbehrliche Hilfsmittel enthält heute ca. 18000 Titel, d. h. 3000 mehr als in seiner dritten Auflage. Ferner wurden 19000 Angaben korrigiert.

Die Integration des VMZ in das Verzeichnis aller Zeitschriften in Schweizer Bibliotheken (VZ-7) ist weiter fortgeschritten. Alle von der Kommission erarbeiteten Angaben, die Software, die Programme, das Konzept der Zugänglichkeit und das gesamte Know-how wurden vom VZ-7 übernommen. Es ist erfreulich, dass die Pionierarbeit der Kommission nun zu einem vollständig neuen, auf EDV basierenden Verzeichnis für alle Zeitschriften geführt hat. In Zukunft sollte es somit nicht mehr nötig sein, dass die Akademie dieses Projekt finanziert.

Eine spezielle Arbeitsgruppe hat in Zusammenarbeit mit DOKDI den Prototyp eines EDV-Programms geschaffen, das es dem Endbenutzer erlauben soll, die Zitate einer von DOKDI erhaltenen Recherche automatisch zu identifizieren, zu lokalisieren und die gewünschten Artikel zu bestellen. Das Projekt wird zurzeit im täglichen Einsatz geprüft. Dieses System soll es dem Benutzer in Zukunft erlauben, ohne das zeitraubende Ausfüllen und Herumsenden der Bibliotheksbestellzettel auszukommen, was zu erheblichen Arbeits- und Zeitersparnissen führen wird. Es ist auch vorgesehen, das System in Zukunft mit einer automatischen Verrechnung zu koppeln.

Schliesslich hat die Kommission darüber beraten, welche Dienste sie in einem zukünftigen Informationsversorgungszentrum für Medizin und Bio-

logie (IZMB) anbieten könnte. Sie hat ihr Interesse an einer zukünftigen Zusammenarbeit bekundet und konkrete Vorschläge zu diesem Projekt formuliert.

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

P. Gavin, Lausanne

Th. Hofer, Zürich

R. J. Kuhn, Bern

Gina Reymond, Genf

Rosmarie Schenk, Basel

Muriel Serodino, Genf

Dr. Z. Urbanek, Bern

Dr. R. Wälchli, Bern

B. Wilhelm, Basel

Dr. P. Wolf, Basel

Bilanz per 31. Dezember 1989

AKTIVEN	Fr.	PASSIVEN	Fr.
<u>Flüssige Mittel</u>		<u>Kreditoren</u>	
Kassa 1.166,95		div. Kreditoren	203.682,15
Postcheck 87.453,10			
A. Sarasin & Cie:		<u>Stiftungskapital</u>	
Einlage-Kto. 32.406,35		Ciba-Fonds 200.000,--	
Festgeld 300.000,--		Betriebsfonds 500.000,--	
Einlage-Kto. Klaesi <u>58.957,20</u>	479.983,60	Erbschaftskapital 390.000,--	
		Klaesi-Kapital <u>59.664,60</u>	1.149.664,60
<u>Debitoren</u>		<u>Rückstellungen</u>	241.756,75
Verrechnungssteuer 16.077,50		Reserve für Kursverluste	264.508,--
DOKDI 14.758,05			
K. Bing-Fonds ./.	<u>11.156,95</u>		
	19.678,60	<u>Einnahmenüberschuss</u>	
<u>Anlagen</u>		per 31.12.88 17.241,70	
Apparate, Mobilien		Mehreinnahmen per	
und Bücher	3,--	31.12.89 <u>39.077,--</u>	56.318,70
Wertschriften Sara-		<u>Transitorische Passiven</u>	37.500,--
sin & Cie	1.303.765,--		
<u>Transitorische Aktiven</u>	150.000,--		
		<u>Total der Passiven</u>	<u>1.953.430,20</u>
<u>Total der Aktiven</u>	<u>1.953.430,20</u>		

Betriebsrechnung per 31. Dezember 1989

	Ausgaben Fr.	Einnahmen Fr.
<u>Wissenschaftliche Arbeiten, Symposien und Workshops</u>		
Bewilligte Kredite		
zu Lasten SAMW	379.218.45	
zu Lasten Nationalfonds	<u>180.000.--</u>	
		559.218.45
<u>Publikationen</u>		
Bulletin, Richtl., Index		60.053.55
<u>Senat</u>		
Vorstand und Senat	58.573.85	
Arbeitskommissionen	<u>173.910.95</u>	
		234.484.80
<u>Delegationen und Bez. zu med.-wiss. Körperschaften</u>		8.870.75
<u>Rückstellung Forschung 1991</u>		100.000.--
<u>Verwaltung</u>		
Wissenschaftliche Hilfs- dienste (DOKDI)	105.762.15	
Sekretariat	30.098.90	
Einrichtung	7.755.60	
Quästorat	18.774.10	
Diverses	<u>4.108.80</u>	
		166.499.55
<u>Beiträge</u>		
Donatoren		189.400.--
Bundesbeitrag		750.000.--
Nationalfonds		180.000.--
ordentl. Wertschriftenertrag		48.804.10
Mehreinnahmen		
	<u>39.077.--</u>	
	<u>1.168.204.10</u>	<u>1.168.204.10</u>
	=====	=====

Budget 1991

	1990		1991	
	Budget	Einsatz der Sub- vention	Budget	Einsatz der Sub- vention
<u>Ernahmen</u>				
Beiträge der Donatoren	185.000		185.000	
Zeitschriftenenertrag	40.000		48.000	
Landesbeitrag	<u>775.000</u>	<u>775.000</u>	<u>820.000</u>	<u>820.000</u>
	1.000.000	775.000	1053.000	820.000
	=====	=====	=====	=====
<u>Ausgaben</u>				
Beihilfen für wissenschaftliche Arbeiten, Symposien, Workshops + Anschlussbeihilfen	493.000	415.000	440.000	370.000
Publikationen (Bulletin, Leitlinien etc.)	55.000	30.000	75.000	45.000
Präsident und Vorstand				
Delegationen u. Beziehungen zu med.wiss. Körperschaften im In- und Ausland	10.000	-	10.000	----
Präsidenten- und Senatsaktivitäten inkl. Öffentlichkeitsarbeiten	60.000	32.000	90.000	50.000
Arbeitskommissionen	175.000	125.000	170.000	125.000
Wissenschaftsfilm 1991			30.000	20.000
Erhaltung				
Wissenschaftliche Hilfsdienste (DOKDI)	150.000	150.000	200.000	160.000
Sekretariat	33.000	11.000	45.000	30.000
Wästorat	20.000	10.000	30.000	20.000
Diverses	<u>4.000</u>	<u>2.000</u>	<u>5.000</u>	<u>-----</u>
	1.000.000	775.000	1095.000	820.000
	=====	=====	=====	=====
Abgabenüberschuss			42.000	
=====			=====	

DOKDI

Bilanz per 31. Dezember 1989

AKTIVEN	Fr.	PASSIVEN	Fr.
<u>Flüssige Mittel</u>		<u>Kreditoren</u>	
Kassa ./. 124.60		div. Kreditoren	343.731.65
Bank Sarasin, Kto.Krt. 213.413.57		<u>Einnahmenüberschuss</u>	
Festgeld <u>600.000.--</u>	813.288.97	Bund	
<u>Debitoren</u>		Saldovortrag bis 1974 196.233.84	
div. Debitoren 272.924.05		Saldovortrag ab 1975 <u>174.698.29</u>	370.932.13
Verrechnungssteuer 15.342.05		NF Saldovortrag 175.406.55	
SAMW ./. <u>14.758.05</u>	273.508.05	Mehrausgaben per	
<u>Anlagen</u>		31.12.89 ./. <u>19.232.95</u>	156.173.60
Apparate, Mobilien		Interpharma Saldovortrag	157.786.29
und Bücher 1.--	1.--	Royalties Saldovortrag	<u>194.245.45</u>
<u>Wertschriften</u>		<u>Transitorische Passiven</u>	879.137.47
Bank Sarasin	100.000.--		168.408.90
<u>Transitorische Aktiven</u>	204.480.--		
<u>Total der Aktiven</u>	<u>1.391.278.02</u>	<u>Total der Passiven</u>	<u>1.391.278.02</u>
	=====		=====

DOKD1

Fortsetzung der Betriebsrechnung per 31. Dezember 1989

	Bern	Genf I	Genf II	Zürich	Lausanne	Total
<u>Einnahmen</u>						
Beitrag SAMW	105.762.15					105.762.15
Beitrag Nationalfonds	279.960.--					279.960.--
Beitrag Interpharma	180.000.--					180.000.--
Zinsgutschriften	43.833.65					43.833.65
Recherchen Bund	78.350.--					78.350.--
Recherchen andere	158.530.--	15.250.--	120.--	2.465.--	13.390.--	189.755.--
DATASTAR/Royalties für Dritte	787.035.20					787.035.20
NLM/Royalties von Dritten	7.200.--					7.200.--
TOXLIN/HSDB	48.858.75					48.858.75
Dienstleistungen	25.320.--					25.320.--
Trainings, Vorführungen						
	<u>1.714.849.75</u>	<u>15.250.--</u>	<u>120.--</u>	<u>2.465.--</u>	<u>13.390.--</u>	<u>1.746.074.75</u>

Fortsetzung der Betriebsrechnung per 31. Dezember 1989

	Ausgaben	Einnahmen
<u>Zusammenfassung</u>		
Total Verwaltung	867.821.95	
Total Recherchen	897.485.75	
Total Einnahmen		1.746.074.75
Mehrausgaben		19.232.95
	<u>1.765.307.70</u>	<u>1.765.307.70</u>
	=====	=====

R. Bing-Fonds

Bilanz per 31. Dezember 1989

AKTIVEN	Fr.	PASSIVEN	Fr.
<u>Flüssige Mittel</u>		<u>Unverteilte Einnahmen</u>	
A. Sarasin & Cie:		Saldo vortrag	500.517.71
Einlage-Kto.	52.790.24	Mehreinnahmen	
Festgeld	<u>100.000.--</u>	per 31.12.89	<u>32.419.50</u>
	152.790.24		532.937.21
<u>Debitoren</u>		<u>Stiftungskapital</u>	413.657.88
Verrechnungssteuer	10.064.85	<u>Reserve für Kursverluste</u>	326.656.95
SAMW	<u>11.156.95</u>		
	21.221.80		
<u>Wertschriften</u>			
A. Sarasin & Cie	1.099.240.--		
	<u>1.099.240.--</u>		
<u>Total der Aktiven</u>	<u>1.273.252.04</u>	<u>Total der Passiven</u>	<u>1.273.252.04</u>
	=====		=====

Betriebsrechnung per 31. Dezember 1989

	Ausgaben Fr.	Einnahmen Fr.
Verwaltungsspesen	768.40	
Kapitalerträge		33.188.30
Mehreinnahmen	32.419.50	
	<u>33.188.30</u> =====	<u>33.188.30</u> =====

V. PUBLIKATIONEN

Publikationen der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften

Senat SAMW (1989), Medizinisch-ethische Kommission für Forschungsuntersuchungen am Menschen: Richtlinien der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Schweiz. Ärzteztg 69: 1443–1445.

Senat SAMW (1989), Commission d'éthique médicale pour les recherches effectuées sur l'être humain: Directives de l'Académie suisse des sciences médicales. Schweiz. Ärzteztg 69: 1446–1448.

Senat SAMW (1989): Medizinisch-ethische Richtlinien der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften. Schwabe & Co. AG, Verlag.

Senat SAMW (1989): Richtlinien für die Organisation und Tätigkeit medizinisch-ethischer Kommissionen zur Beurteilung von Forschungsuntersuchungen am Menschen. Schweiz. Ärzteztg 70: 1743–1745.

Senat SAMW (1989): Richtlinien für die Organisation und Tätigkeit medizinisch-ethischer Kommissionen zur Beurteilung von Forschungsuntersuchungen am Menschen. Schwabe & Co. AG, Verlag.

Senat SAMW (1989): Weiterbildung zum Leiter medizinischer Laboratorien. Schweiz. Ärzteztg 70: 1367–1375.

Commission Recherches et réalisations de l'ASSM (1989): Bevor man vergisst. Avant qu'on ait oublié. Schweiz. Ärzteztg 70: 1417–1418.

FABRE J. (1989). Avant qu'on ait oublié. Praxis 78: 1147–1148, 1209–1210 et 79: 191–192.

FEITKNECHT-GALLATTI S. (1989): Änderung des medizinischen Angebots in den letzten 60 Jahren im Oberwallis. Praxis 78: 1155–1159.

MARTI R. T. (1989): Cinq ans de pratique au Lötschental. Praxis 78: 1161–1164.

MOCETTI A. (1989): 100 anni di pratica medica nelle regioni di montagna del Ticino. Evoluzione della politica sanitaria dopo la costituzione del cantone. Praxis 78: 1166–1169.

MOCETTI A. (1989): Medico di montagna per quasi 40 anni. Praxis 78: 1170–1174.

STÜCKI D. (1989): De l'isolement à l'ouverture: l'évolution de la pratique médicale dans le canton du Jura. I. Le cadre économique et social. Praxis 78: 1211–1214.

STÜCKI D. (1989): L'évolution de la pratique médicale dans le canton du Jura. II. La médecine d'antan. Praxis 78: 1215–1219.

- STÜCKI D. (1989): L'évolution de la pratique médicale dans le canton du Jura. III. Les grands changements des 50 dernières années. *Praxis* 78: 1220–1225.
- KEEHL H. L. (1989): Kräuterpfarrer Johann Künzle und die Ärzteschaft. *Praxis* 78: 1226–1230.
- GUIGNARD J.-P. (1989): Stellungnahme der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. *Schweiz. Ärzteztg* 71: 210–211.
- HITZIG W. H. (1989): Séance du Sénat de l'ASSM. *Schweiz. Ärzteztg* 70: 1603.
- MÜLLER H. (1989): Genetisches Glossar. *Schweiz. med. Wschr.* 119; 48: 1727–1737.
- PLETSCHER A. (1989): Technologie génétique au service de la santé. *Schweiz. Ärzteztg* 70: 1412–1416.
- PLETSCHER A. (1989): Stellenwert der modernen Biologie für die Medizin in Klinik und Praxis. *Schweiz. med. Wschr.* 119; 47: 1673–1674.
- PLETSCHER A. (1989): Stellenwert der Forschung für die Gesellschaft. *Schweiz. Apoth.-Ztg* 19: 478–481.
- PLETSCHER A. / HITZIG H. (1989): Stellungnahme der Medizinischen Fakultäten der Universität Basel. *Schweiz. Ärzteztg* 71: 210.
- RUH H. (1989): Ethische Aspekte der Biologie. *Schweiz. Ärzteztg* 70: 2080–2083.

VI. DONATOREN

Geschenke

Die Firma Ciba-Geigy AG liess der Akademie geschenkweise 8 Ausgaben der Ciba Foundation Symposia zugehen, und zwar die Bände Nr. 130–137.

Donatoren

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 Ärzte, 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.

SPEZIELLER TEIL

DER DOKUMENTATIONSDIENST DER SAMW (DOKDI)

Rückblick und Ausblick

Vorwort des Präsidenten der SAMW

Der Dokumentationsdienst (DOKDI) der SAMW kann 1990 das zwanzigjährige Jubiläum seiner Gründung feiern. Er hat in dieser Zeitperiode Entwicklungen gefördert und Dienstleistungen erbracht, von denen die medizinisch-biologische Forschung unseres Landes wesentlich profitieren durfte. Heute steht der DOKDI an einem Wendepunkt. Der bisherige Schwerpunkt Recherchiertätigkeit ist infolge des technischen Fortschrittes in zunehmender Dezentralisierung begriffen. Dagegen steht der DOKDI vor neuen, noch anspruchsvolleren Aufgaben im Bereich wissenschaftlicher Information und Dokumentation. Der Zeitpunkt wurde deshalb als angemessen betrachtet, einen Rückblick in die Gründungs- und Entwicklungszeit sowie einen Ausblick in die Zukunft des DOKDI zu richten. Diesem Anliegen ist der nachfolgende Artikel gewidmet. Seinen Autoren sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, welche dem DOKDI zu seinem Erfolg verholfen haben, sei hiermit der herzliche Dank der SAMW ausgedrückt, verbunden mit den besten Wünschen für eine erspriessliche Weiterarbeit zum Wohl der medizinischbiologischen Forschung unseres Landes.

Alfred Pletscher

Der Beginn

Mit der Zunahme der Publikationen ist es für den einzelnen Forscher immer schwieriger geworden, die Literatur über das ihn interessierende Thema zu finden. Deshalb wurden Nachschlagewerke entwickelt, die es ihm erlauben, die relevanten Referenzen in der Literatur zu lokalisieren. Die bekanntesten waren der englischsprachige «Index Medicus» der National Library of Medicine (NLM) in den USA und die deutschsprachigen «Zentralblätter» und «Berichte». Die Entwicklung der EDV-Technologie brachte neue Möglich-

keiten für diese Auskunftsmittel und für die Dokumentation im allgemeinen. So übertrug die NLM den in Buchform erscheinenden «Index Medicus» auf EDV unter dem Namen «*Medical Literature Analysis and Retrieval System*», abgekürzt MEDLARS. Grossbritannien und Schweden übernahmen dieses System schon früh, und andere Länder Europas sollten nach den Vorstellungen der NLM an eine gemeinsame MEDLARS-Zentrale der OECD angeschlossen werden.

1968 berief die OECD in Paris eine Konferenz ein, an der die Gründung einer gesamteuropäischen MEDLARS-Zentrale zur Diskussion stand. Die Schweiz wurde durch die SAMW in der Person von Prof. H. Wirz vertreten. Die Verhandlungen scheiterten jedoch am mangelnden Konsenswillen der Europäer. Die NLM gab in der Folge zwei Ländern, nämlich der Bundesrepublik Deutschland und Frankreich, die Bewilligung, nationale MEDLARS-Zentralen zu gründen. Die übrigen westeuropäischen Staaten, unter anderem die Schweiz, sollten von diesen beiden Zentralen sowie von jenen in Grossbritannien und Schweden aus versorgt werden.

In der Schweiz bemängelten in den sechziger Jahren viele Ärzte und Forscher, dass ihre Publikationen im «Index Medicus» nur sehr lückenhaft, zu spät und nicht immer korrekt aufgeführt wurden. Ferner beklagten sie sich, dass es ihnen nicht möglich sei, im Inland kurzfristig Literaturrecherchen zu erhalten, und sie sich deshalb an ausländische Stellen wenden müssten, jeder einzeln und ohne Hilfe und Koordination.

Im Licht dieser Tatsachen und Entwicklungen beschloss die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW), sich vermehrt mit der Problematik der Dokumentation im biomedizinischen Bereich zu befassen. Sie war dazu gut berufen, da sie mit der Herausgabe der *Bibliographica Medica Helvetica* schon in dieser Richtung tätig war.

Die Gründung des Dokumentationsdienstes (DOKDI)

Die SAMW beschloss deshalb, eine eigene Dokumentationsstelle zu gründen. Sie beauftragte im Januar 1970 Dr. Z. Urbanek, in Bern den Aufbau eines *Dokumentationsdienstes*, DOKDI genannt, an die Hand zu nehmen. Dr. Urbanek hatte in der Tschechoslowakei bereits ein tiermedizinisches Literaturinformations-System gegründet. Ein Jahr später konnte Frau Dr. Hedwig Schirner als Mitarbeiterin gewonnen werden. Frau Dr. Schirner war über viele Jahre am «Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information» (DIMDI) in der Bundesrepublik tätig gewesen. Somit konnte DOKDI mit einem Team beginnen, das sich ausgezeichnet ergänzte

und über die Ausbildung und Erfahrungen, die für den erfolgreichen Aufbau einer schweizerischen Zentrale notwendig waren, verfügte.

Da bald klar wurde, dass die Aufgaben des DOKDI, seine Organisation und seine Finanzierung komplex sein würden, beschloss die SAMW, diese Institution einem Kuratorium zu unterstellen, das im Februar 1971 gegründet wurde. Ex-officio-Mitglieder sind der jeweilige Präsident, der Quästor und der Generalsekretär der SAMW. Der Präsident des Kuratoriums war zunächst Prof. H. Wirz, Basel. 1987 wurde er von Prof. H. Fleisch, Bern, abgelöst. Seit 1975 sind zudem der Schweizerische Nationalfonds, das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) und die Interpharma im Kuratorium vertreten. Die Zusammenarbeit zwischen diesen Organisationen und der Akademie bei der Leitung des DOKDI war äusserst fruchtbar und fand stets in ausgezeichnetem Einvernehmen statt.

Die ersten Aufgaben

Dem DOKDI wurden ursprünglich zwei Aufgaben übertragen: Einerseits wurde eine Verbesserung der Aufnahme aller Arbeiten schweizerischer Autoren im «Index Medicus» angestrebt. Diese Aufgabe erledigte sich von selbst durch die Fortschritte der Computertechnologie und durch Verbesserungen des Indexierens der Arbeiten. Andererseits war die Verbesserung der Übersicht über die Fachliteratur für die Schweizer Forscher und Ärzte eines der Hauptziele. Dieser Auftrag stellte und stellt bis heute die wichtigste Aufgabe des DOKDI dar.

Die erste zu beantwortende Frage war, welche der bestehenden Datenbanken sich für die schweizerischen Benutzer am vorteilhaftesten erwiesen. Neben MEDLARS stach hauptsächlich eine heraus, nämlich das «Excerpta Medica Computer System» (EMCS) der Excerpta Medica Foundation in Amsterdam, heute oft EMBASE genannt. Abklärungen ergaben, dass das EMCS jedoch trotz seiner vielen positiven Elemente leider nicht in Frage kam. Es stellte sich heraus, dass die Programme für den Zugriff auf die gespeicherten Daten noch nicht existierten. Hätte die SAMW diese Datenbank benutzen wollen, so hätte dies nicht nur den Kauf der Datenbank, sondern auch die Herstellung eigener Programme zur Folge gehabt. Dies überstieg ihre finanziellen und technischen Möglichkeiten bei weitem.

Aufgrund dieser Tatsachen entschied sich der DOKDI zugunsten der vergleichsweise günstigen Benützung des MEDLARS. Dieses System hatte den Vorteil, dass die Anschaffung der Datenbank nicht nötig war und die schon entwickelte Software einer der MEDLARS-Zentralen gebraucht werden konnte.

Nach einem dreimonatigen MEDLARS-Training in der deutschen Zentrale DIMDI konnte das DOKDI-Team die ersten Recherchen für Dritte in Bern bearbeiten. Allerdings war der Ablauf nicht einfach. Der Antrag des einzelnen Benützers wurde zuerst nach den strengen MEDLARS-Regeln formuliert und dann auf einem vorgedruckten Formular dem DIMDI nach Deutschland geschickt. Dort wurde die Information auf computerlesbare Lochkarten aufgenommen und, wenn sich rund 100 solche Formulierungen angesammelt hatten, das Paket in einer etwa 16stündigen sequentiellen Suche durch den Computer ausgewertet. Das DIMDI schickte danach den Ausdruck an DOKDI Bern zurück, wo er sortiert und an die Auftraggeber gesandt wurde. Die Wartezeit zwischen Auftrag und Auskunftserteilung betrug durchschnittlich vier Wochen.

Die Suchmöglichkeiten, die dem Rechercheur zur Verfügung standen, waren zu dieser Zeit aus technischen Gründen noch recht rudimentär. Um nach Möglichkeit alle relevanten Zitate aus der Datenbank zu erhalten, mussten die Formulierungen absichtlich breit konzipiert sein, was zu zahlreichen nicht relevanten Zitaten führte. Deshalb wurden dann auch im DOKDI alle eingegangenen Zitate auf ihre Relevanz überprüft und die nicht relevanten manuell ausgeschieden. Dies war allerdings nur möglich, wenn DOKDI die Wünsche des Auftraggebers genau kannte.

Da das DIMDI zu dieser Zeit mit grossen Computerproblemen zu kämpfen hatte, musste es die meisten DOKDI-Anfragen an die nationale MEDLARS-Zentrale Frankreichs in Paris, welche von dem Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) geführt wurde, weiterleiten. Um Zeit zu sparen, erschien es somit bald von Vorteil, auf die Zusammenarbeit mit dem DIMDI zu verzichten und dafür direkt mit dem INSERM einen Vertrag abzuschliessen. Allerdings blieben die Recherchen nun nicht mehr kostenlos, sondern DOKDI musste für deren Prozessierung je nach Zahl der abgesehenen Jahre Fr. 200.– bis 550.– bezahlen.

Die DOKDI-Experimentierphase 1972–1974

Es zeigte sich jedoch bald, dass wegen des Erfolges bei den Benützern und somit der steigenden Anzahl Anfragen die erheblichen Computerverarbeitungskosten auf die Dauer nicht von der SAMW allein getragen werden konnten. Deshalb unterbreitete das Kuratorium im September 1971 der Abteilung für Wissenschaft und Forschung des Eidgenössischen Departementes des Innern ein Subventionsgesuch für eine zweijährige Experimentierphase. Da die Suchprogramme für das EMCS in der Zwischenzeit ent-

wickelt worden waren, kam dieses System für die Schweiz wieder in Frage. Die wesentliche Aufgabe war es abzuklären, welche der zwei Datenbanken, MEDLARS oder EMCS, für den schweizerischen Gebrauch auf längere Sicht vorzuziehen war.

Das Ergebnis zeigte, dass je nach Fragestellung die eine oder andere der beiden Datenbanken besser geeignet war, so dass beide zur Verfügung zu haben als die beste Lösung erschien. Weil während dieser Versuchsphase eine neue Evolution stattfand, durch welche es möglich wurde, Datenbanken on-line via Telephone zu benutzen, empfahl DOKDI, weder die eine noch die andere zu erwerben, sondern sich nach Möglichkeit an beide anzuschliessen.

Die Kosten eines Anschlusses an das Rechenzentrum der Hoechst AG in Frankfurt am Main – die einzige Stelle in Europa, wo das EMCS on-line zur Verfügung stand – betragen allerdings mindestens sFr. 730000.– pro Jahr. Schon diese Summe allein überstieg die gewährte Bundessubvention des DOKDI fast um das Zweifache.

Die Finanzierung des DOKDI

Für die Finanzierung des DOKDI mussten also, wollte er seine Aufgabe erfüllen, weitere Sponsoren gesucht werden. So wurden 1974 unter dem Patronat der Abteilung für Wissenschaft und Forschung des EDI Gespräche mit der Abteilung Biologie und Medizin des Schweizerischen Nationalfonds und der Interpharma aufgenommen. Es kam zu einer Einigung, wonach alle drei Organisationen, EDI, Nationalfonds und Interpharma, dem DOKDI jährlich je Fr. 400000.– zusicherten. Als Gegenleistung verpflichtete sich DOKDI, ihre Anfragen kostenlos zu bearbeiten. Weil die Preise für die Benützung der Datenbanken und der Telekommunikation sanken, konnten diese Beiträge bald wesentlich reduziert werden. Das Prinzip dieser Vereinbarung gilt aber, in modifizierter Form, auch heute noch. DOKDI wurde in den letzten 15 Jahren nicht mehr à fonds perdu unterstützt, sondern für seine Leistungen entgolten. Somit ist DOKDI, im Gegensatz zu anderen Institutionen im Gebiet der Dokumentation, wie z.B. die Bibliotheken, abgesehen von einer Unterstützung im letzten Jahr durch die Akademie für neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Informatik, selbsttragend.

DOKDI «on-line»

Das On-line-Verfahren, welches ein direktes «Gespräch» zwischen dem Terminal in Bern und dem Computer im Ausland erlaubt, auf welchem die bibliographischen Datenbanken gespeichert sind, stellte eine neue Evolution in der Benützung dieser Datenbanken dar. Zwar bestanden in der anfänglich niedrigen Übertragungsgeschwindigkeit und in den hohen Kosten für die Terminals gewisse Nachteile, die Vorteile überwogen jedoch. So waren die Zwischenresultate während einer Suche laufend am Bildschirm ersichtlich, was es erlaubte, die Formulierungen jeweils anzupassen. Die Antworten konnten dem Fragesteller innerhalb von 24 Stunden übermittelt werden, und die Kosten der on-line durchgeführten Recherchen sanken auf einen Bruchteil der früheren. DOKDI war damit die erste und viele Jahre die einzige Stelle in der Schweiz, die on-line an internationale biomedizinische Datenbanken angeschlossen war. Über lange Zeit war DOKDI übrigens auch die einzige Institution in Europa, die die beiden wichtigsten biomedizinischen Datenbanken MEDLINE (die On-line-Nachfolgerin der MEDLARS) und EMCS seinen Fragestellern regelmässig zur Verfügung stellte. Ausserdem empfanden die Benutzer während längerer Zeit kaum das Bedürfnis, sich selbst das Know-how des Recherchierens in den Datenbanken anzueignen und sich die zur Selbst-Recherche spezialisierte Hardware anzuschaffen.

Dies führte dazu, dass DOKDI in der Schweiz praktisch ein Monopol auf biomedizinische Literaturrecherchen hatte. Das Resultat war, dass die Nachfrage nach Recherchen rapid anstieg, nämlich von rund 1000 im Jahre 1973 auf 5000 im Jahre 1977 und 7000 im Jahre 1981. Seitdem blieb die Zahl ungefähr stabil, da immer mehr Recherchen durch die Bibliotheken und die Endbenutzer durchgeführt werden.

DOKDI wird MEDLARS-Zentrale

Verschiedene Gründe, nicht zuletzt finanzielle, bewogen die SAMW zu versuchen, ihren früheren Wunsch zu verwirklichen und selbst MEDLARS-Zentrale zu werden, statt über die INSERM zu gehen. 1978 wurde der entsprechende Vertrag mit der NLM abgeschlossen, und der DOKDI erhielt den Status einer nationalen MEDLARS-Zentrale mit eigenem On-line-Anschluss an den NLM-Computer.

DOKDI als Datenbank-Anbieter – Zusammenarbeit mit Radio-Schweiz AG

Die Bewältigung der ständig steigenden Nachfrage nach Recherchen bereitete dann jedoch, bedingt durch Schwierigkeiten in der Telekommunikation in den USA und der Überlastung des dortigen Computers, immer mehr Probleme. Deshalb wurde DOKDI anfangs der achtziger Jahre gezwungen, nach einem Grosscomputer in der Schweiz Umschau zu halten, in welchem die wichtigsten NLM-Datenbanken gespeichert werden konnten.

Zur gleichen Zeit erwog eine Abteilung der PTT, die Radio-Schweiz AG in Bern, in den Datenbank- und Informatiksektor einzusteigen. Beide Institutionen einigten sich im Jahre 1982 auf eine Zusammenarbeit. Der Vertrag zwischen der SAMW/DOKDI und der NLM wurde abgeändert im Sinne, dass die NLM nun dem DOKDI die Bänder mit ihren Datenbanken direkt zur Verfügung stellte.

DOKDI entwickelte zusammen mit der Data-Star der Radio-Schweiz Programme zur Verarbeitung der von der NLM erhaltenen Bänder und beauftragte die Data-Star, letztere in ihrem Computer in Bern zu speichern und der schweizerischen Öffentlichkeit on-line zur Verfügung zu stellen. Da Data-Star jedoch ein weltweit operierender Datenbank-Anbieter war, erhielten Interessenten nicht nur aus der Schweiz, sondern aus mehr als 40 Ländern aller fünf Kontinente Zugriff auf die NLM-Datenbanken des DOKDI. Heute ist MEDLINE die meistbenützte wissenschaftliche Datenbank von Data-Star.

Da Data-Star danach auch die EMCS-Datenbank übernahm und weltweit anbot, konnte DOKDI die Verträge mit der EMCS Foundation in Amsterdam und der Hoechst AG in Frankfurt auflösen und diese Datenbank über Data-Star benützen.

Zweigstellen des DOKDI

Die Praxis des On-line-Recherchierens zeigte bald, dass es in gewissen Fällen von Vorteil ist, wenn der Fragesteller der Formulierung und Prozessierung seiner Anfrage beiwohnen kann. Dies ist besonders dann der Fall, wenn für die Recherche spezialisierte Kenntnisse, die der Dokumentalist nicht besitzt, erforderlich sind.

1981/82 wurden deshalb zuerst in den Bibliotheken der Universitäts-spitäler von Zürich und Genf, später auch in Lausanne und Bern DOKDI-Zweigstellen eingerichtet. Die in diesen Zweigstellen dezentral durchgeführten Recherchen können günstiger angeboten werden als in der Berner Zen-

trale, weil die Lohnkosten der dortigen Mitarbeiter vom jeweiligen Kanton übernommen werden und somit die Gesamtkosten der einzelnen Recherchen nicht belasten.

*Eine neue Entwicklung –
das Selbstrecherchieren durch den Endbenutzer*

Seinen ursprünglichen Auftrag – Verbesserung des Informationsstandes der Schweizer Ärzte und Biologen in bezug auf die Fachliteratur – konnte der DOKDI in den ersten rund 15 Jahren seines Bestehens als klassischer Vermittler (Broker) erfüllen, das heisst, er führte für die Benutzer Literaturrecherchen mittels internationaler biomedizinischer bibliographischer Datenbanken durch. Die On-line-Zurverfügungstellung der Datenbanken durch die Radio-Schweiz, übrigens wie oben gesehen dank Vermittlung des DOKDI, sowie vor allem die Verbreitung billiger Personalcomputer, welche den On-line-Zugang des Einzelnen zu den Banken erlaubt, gab dann aber den Anstoss zur Verbreitung des Selbst-Recherchierens. Dieser Trend nimmt rapid zu, und es ist anzunehmen, dass in absehbarer Zukunft der grösste Anteil der Recherchen direkt vom Benutzer durchgeführt wird.

Der steile Anstieg des Selbst-Recherchierens sowie die Aktivitäten der Bibliotheken und anderer Vermittler stellte für die Mitarbeiter des DOKDI zunehmend einen Interessenkonflikt dar. Laut Auftrag der Akademie war der DOKDI eine Non-Profit-Organisation, die in den letzten 15 Jahren finanziell selbsttragend sein musste. 80–90% der Einnahmen kamen aus der Recherchiertätigkeit. Die recherchierenden Endbenutzer und die Bibliotheken wurden somit für DOKDI zu Konkurrenten, denen der DOKDI noch durch Trainings, Beratung und andere Dienstleistungen helfen sollte. Dies führte zu erheblichen Folgen für DOKDI, wovon einige sich schon manifestiert haben.

DOKDI zwischen heute und morgen

Aus diesem Grund wurde die Position des DOKDI durch das Kuratorium anfangs 1989 neu definiert, wobei folgende Prinzipien festgelegt wurden. Die Hauptaufgabe des DOKDI ist es, dem Benutzer eine optimale Leistung bei der Dokumentation anzubieten. Das kann wie bisher durch direkt erstellte Recherchen im DOKDI selbst geschehen. Zudem soll aber die Ausbildung von Bibliothekaren sowie von Endbenutzern im Recherchieren gefördert werden. Die Verlagerung der Recherchier-Aktivität auf diese Benutzer wird

also prinzipiell begrüsst. Zudem muss DOKDI sich den neuen Gegebenheiten anpassen und in Zukunft den Bibliotheken und Endbenutzern in anderen Gebieten zur Verfügung stehen, insbesondere auf dem Gebiet der Technik und Informatik.

In den letzten Jahren hatte sich nämlich gezeigt, dass Bibliothekare und Endbenutzer mit neuen Wünschen an den DOKDI herantraten, So war die Nachfrage nach Schulung für die Benützung der NLM-Datenbanken seitens der Endbenutzer drastisch gestiegen. Diese Ausbildungstätigkeit wird in Zukunft eine der wichtigen Aufgaben des DOKDI darstellen. Allerdings ist das nötige Know-how für eine gute Recherche erheblich und kann in den heute angebotenen zweitägigen Kursen nicht vermittelt und erlernt werden. Die Endbenutzer verlangen daher Computerprogramme, die ihnen die Arbeit erleichtern und die Ergebnisse verbessern helfen sollen. Es wird auch eine der zukünftigen Aufgaben sein, solche Hilfsprogramme, wie sie im Ausland schon bestehen, zu übernehmen oder, wenn dies nicht möglich ist, herzustellen. Zudem braucht der Endbenutzer auch vermehrt Programme, die ihm die Nachbearbeitung und Verwaltung der Ergebnisse der Recherchen ermöglichen. Ferner nimmt der Bedarf an Beratungen bei der Wahl, Bedienung und Programmierung der PCs ständig zu. Es ist schliesslich zu bemerken, dass meistens die einfachen und billigen Recherchen von den Endbenutzern selbst durchgeführt, die komplizierten jedoch dem professionellen Rechercheur überlassen werden. Damit erhöhen sich die durchschnittlichen Bearbeitungskosten pro Recherche, und die Qualifikation der zentralen DOKDI-Rechercheure wird sehr hoch sein müssen.

Alle diese Tätigkeiten gehen weit über die Aufgabe des vormals klassischen Informationsvermittlers hinaus. Hinzu kommen die Pflichten, die der DOKDI als nationale MEDLARS-Zentrale und Anbieter von NLM-Datenbanken übernommen hat, wie die Herstellung von Programmen für neu eingeführte Datenbanken sowie die Pflege von Programmen der bereits im Data-Star-Computer gespeicherten Banken.

Im Gegensatz zu den Recherchen wird für die meisten dieser Dienste keine Zahlung verlangt werden können, so dass DOKDI in der Zukunft für diese neuen Dienstleistungen eine Pauschalsubvention benötigt. Recherchen dagegen sollen weiterhin zu kostendeckenden Preisen angeboten werden.

*Die Zukunft des DOKDI –
Das Informationsversorgungszentrum für Medizin und Biologie*

Viele der oben genannten Ziele decken sich mit denen der Eidgenössischen Kommission für Wissenschaftliche Information (CIS), wie diese sie am 9. Dezember 1988 gutgeheissen hat. In ihrem Bericht wurde unter anderem die Bildung von Informationszentren für die Schweiz vorgeschlagen, welche für den Informationssuchenden eine vollumfängliche Dienstleistung erbringen sollen. Anfänglich wurden solche Zentren in den Bereichen Helvetica, Technik und Medizin/Biologie vorgeschlagen. In der Folge beauftragte Bundesrat Cotti die SAMW, die nötigen Schritte zu unternehmen, damit eine Projektstudie der möglichen Strukturen und Pflichten eines Informationszentrums für Medizin und Biologie (IZMB) ausgearbeitet werden kann. Prof. Fleisch wurde von der SAMW mit dieser Aufgabe betraut und verfasste in Zusammenarbeit mit der Kommission der Biomedizinischen Bibliotheken und dem DOKDI einen entsprechenden Entwurf. Das Dokument wurde der CIS und dem Senat der Akademie unterbreitet und von diesen Gremien genehmigt.

Das IZMB soll die federführende Instanz eines Netzes von verschiedenen, in der Schweiz existierenden Institutionen darstellen, welche Information und Dokumentation im Bereich der Medizin und Biologie besitzen und vermitteln. Dieses Netz soll den Benützern breite und umfassende Information sowie Hilfe in Informations- und Dokumentationsbelangen zur Verfügung stellen.

Beim IZMB soll es sich nicht um ein neues grosses Amt oder Institut handeln, welches alle Aufträge selbst erledigt, sondern um eine kleine, schlagkräftige Organisation, die sich auf die schon existierenden Strukturen stützt und deren Kapazitäten fördert und koordiniert. Als Basis des Netzes sollen drei bereits existierende Grundpfeiler dienen, nämlich der DOKDI, die Gruppe der Biomedizinischen Bibliotheken und die Radio-Schweiz AG. Weitere Institutionen können jederzeit dazukommen.

Die Dienstleistung des IZMB soll breit sein: Hilfe bei den gebräuchlichen Zustellungen von Referenzen und Texten und zunehmend auch von Fakten; Unterstützung bei der Wahl und Anwendung von Expertensystemen sowie beim Kauf und der Benützung von Software und Hardware zur Verarbeitung von Information; Ausbildung der Benutzer und des Fachpersonals in verschiedensten Belangen; Zugang zu neuer schweizerischer und international vorhandener Information; Zusammenarbeit und Vernetzung mit dem Ausland.

Allerdings soll das IZMB diese Aufgaben nicht alle selbst erledigen, sondern soviel wie möglich an andere Institutionen des Netzes Schweiz weiter-

leiten. Zu diesem Zweck soll eine Zentrale aufgebaut werden, welche dem Benutzer ständig, sei es über Telefon, Fax (elektronische Post) oder auch für persönliche Besuche zur Verfügung steht.

Da sich diese Aufgaben mit den Plänen des DOKDI decken, ist vorgesehen, DOKDI selbst zum IZMB umzugestalten. Dank den erhaltenen Synergien wird sich die Finanzierung in einem vernünftigen Rahmen halten.

Falls dieser Plan für ein IZMB vom Bundesrat und dem Parlament gutgeheissen wird, würde die Schweiz ab 1992 über eine Institution verfügen, welche unseren Benützern mit einem Minimum an Kosten und im Geiste unseres Föderalismus eine Dienstleistung gewähren könnte, welche jener des Auslandes ebenbürtig ist. Für DOKDI würde damit eine neue Ära beginnen.

Schlusswort

Am Beispiel des DOKDI – eines der ältesten Institute Europas, das sich mit computerisierter bibliographischer Information und Dokumentation im Bereich Biomedizin befasst – kann man die einzelnen Phasen der bisherigen Entwicklung dieser jungen Hilfswissenschaft verfolgen: Der Computer hat sie in den sechziger Jahren ermöglicht, der Terminal hat ihr zur ersten Verbreitung geholfen, und der PC hat sie zum allgemein zugänglichen Gut gemacht.

Die schnellen technischen Fortschritte der kommenden Jahre im Bereich der Datenbanken mit der Miniaturisierung der Speicher, der Entwicklung der künstlichen Intelligenz, der neuen Programmiersprachen und des Hypertextes (Verknüpfung von Informationen auf mehreren Ebenen) werden Verfahren anbieten, die zu heute kaum vorstellbarer Effizienz führen. Der Computer wird zum Gedächtnis der Biologen und Ärzte der Welt werden, und die biomedizinische Information und Dokumentation wird noch interessanter, noch attraktiver und noch faszinierender sein, als sie es während der letzten zwanzig Jahre war.

Z. URBANEK, A. ESCHER, H. FLEISCH

Symposium
der Schweizerischen Akademie
der
medizinischen Wissenschaften

Stellenwert der modernen Biologie für die Medizin in Klinik und Praxis

14./15. September 1989 in Basel



Zusammenfassung der Vorträge

INHALT

A. PLETSCHER: Einleitung	70
M. STEINMETZ: Neue Perspektiven der DNS-Diagnostik von Infektions- und Erbkrankheiten	71
K. WINTERHALTER: Molekulare Diagnostik in der Hämatologie	74
CH. WEISSMANN: Genübertragung beim Menschen: Probleme und Aussichten	78
F. MEYER: Experimentelle Grundlagen der Genübertragung	80
T. FRIEDMANN: Developments and new models in human gene therapy	84
B. MACH: Impact du génie génétique sur la Médecine pratique: quelques exemples	85
ANNA MARIE SKALKA: Molecular Studies of Retroviral Replication / Potential Targets for Therapeutic Intervention	87
R. M. ZINKERNAGEL: Antiinfektiöse Immunität und neue Impfstoffe: Möglichkeiten und Grenzen	89
J. DREWS: Der Einfluss der Immunologie auf Diagnose und Therapie in der Inneren Medizin	92
HEIDI DIGGELMANN: Rolle der Onkogene in der Zellteilung, Krebsentstehung und Diagnostik	95
CH. MORONI: Anti-Onkogene als neue Prinzipien der Tumorsuppression	98
B. H. ANDERTON: Cellular pathology of Alzheimer's and similar diseases	99
H. POTTER: Molecular biology of Alzheimer's disease	101
F. BÖCKLE: Ethische Aspekte der modernen Biologie	105
H. RUH: Ethische Aspekte der modernen Biologie	109

EINLEITUNG

ALFRED PLETSCHER

Die naturwissenschaftliche Forschung hat seit dem 2. Weltkrieg einen bisher nie dagewesenen Aufschwung erfahren. So wird zum Beispiel angenommen, dass der Wissensschatz, welcher sich in dieser Zeitperiode auf dem Gebiet der Biologie anhäufte, grösser ist als derjenige, welchen die Menschheit während ihrer gesamten übrigen Existenz erarbeitet hat. Spektakulär waren zum Beispiel die Durchbrüche im Bereich der Molekularbiologie, inklusive der molekularen Genetik, der Zellbiologie, Mikrobiologie und Immunologie. Diese Fortschritte sind auch im Begriff, eine beträchtliche Auswirkung auf die Medizin auszuüben. Einerseits ergeben und eröffnen sich neue, früher kaum geahnte Möglichkeiten für die Krankheitsbekämpfung, sowohl in prophylaktischer, diagnostischer, wie auch therapeutischer Beziehung. Die positiven Aussichten, welche die neue Biologie für die Medizin eröffnet, sind zum Teil noch nicht mit genügender Schärfe in das Bewusstsein der Ärzte gedrungen. Sie haben aber auch Hoffnungen und Erwartungen erweckt, die noch weit von der Verwirklichung entfernt sind oder kaum Realisierungschancen besitzen. Andererseits geben die neuen Erkenntnisse und Möglichkeiten zu Bedenken Anlass, welche die Öffentlichkeit stark beschäftigen und zum Teil tief beunruhigen. Es handelt sich vor allem um Probleme ethischer, gesellschaftlicher und politischer Natur, die auch in medizinischen Kreisen engagierte Diskussionen ausgelöst haben und weiter auslösen werden.

Parmi les tâches qui lui incombent, l'Académie Suisse des Sciences Médicales tient tout particulièrement à promouvoir les liens entre la recherche scientifique et la pratique médicale. Cet objectif est au centre de notre symposium de deux jours. D'éminents spécialistes y présenteront les nouvelles possibilités offertes par la biologie moderne en médecine. L'ASSM entend de la sorte aider de nombreux médecins à surmonter les réserves qu'ils peuvent éprouver devant les progrès de la biologie moderne et ramener à de justes proportions les craintes exagérées manifestées à l'égard des nouvelles technologies. Un autre but du symposium est de stimuler la réflexion sur les effets potentiels et indésirables de la biologie moderne tout en posant des dimensions raisonnables aux espoirs qu'elle fait naître.

Progress brings both positive and negative consequences in its train. This also applies to advances in biological research. The purpose of this symposium is, on the one hand, to familiarize the medical community with the considerable potential of the new biological technologies for the improvement of health. On the other hand, the symposium, especially its last part, is meant to stimulate reflection on the problems which could arise applying these technologies to medical practice. I hope this symposium will contribute to the establishment of a reasonable, unbiased balance between the positive expectations and the potentially problematic issues of the new biology.

NEUE PERSPEKTIVEN IN DER DNS-DIAGNOSTIK VON INFEKTIONS- UND ERBKRAKHEITEN

MICHAEL STEINMETZ

Seit mehreren Jahren werden DNS-Sonden in Forschungslaboratorien zur Analyse von Infektions- und Erbkrankheiten eingesetzt. Methoden zum Nachweis bestimmter Nukleinsäure-Sequenzen mittels DNS-Sonden wurden bereits vor 20 Jahren entwickelt und beruhen auf der Komplementarität der beiden Stränge einer DNS-Doppelhelix. Die komplementären Stränge können miteinander assoziiert als doppelsträngige Moleküle oder dissoziiert in einzelsträngiger Form vorliegen. Die Dissoziation (Denaturierung) kann auch im Reagenzglas vorgenommen werden, und komplementäre Einzelstränge können durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen wieder in doppelsträngige Form überführt werden. Diesen Prozess nennt man Hybridisierung. Wird die Hybridisierung in Gegenwart eines radioaktiv markierten, einzelsträngigen DNS-Moleküls (DNS-Sonde) vorgenommen, das komplementär zur fraglichen Nukleinsäure ist, so erlaubt die Bildung eines doppelsträngigen Moleküls aus DNS-Sonde und Test-DNS den Rückschluss auf die Anwesenheit des zu diagnostizierenden Nukleinsäure-Moleküls im Untersuchungsmaterial.

Im Gegensatz zu klassischen Methoden der Diagnose von Krankheitserregern (morphologische Veränderungen, mikrobiologischer Nachweis, enzymatische und serologische Verfahren) sind DNS-Sonden deshalb interessant, weil sie latente Krankheitserreger erfassen können, die anders gar nicht oder nur schwer identifizierbar sind [1]. Trotz dieses unbestreitbaren Vorteils werden DNS-Sonden für die medizinische Diagnostik in der Klinik heute noch nicht im breiten Massstab eingesetzt. Die wesentlichen Gründe dafür sind methodischer Art und liegen in der Problematik der Aufarbeitung von Nukleinsäuren aus komplexen klinischen Materialien, der technisch anspruchsvollen Methode der Hybridisierung, der langen Testzeit, der Verwendung von radioaktiven Detektionsverfahren, der häufig nicht ausreichenden Sensitivität und der Problematik in der Auswahl geeigneter DNS-Sonden.

Eine neue Methode zur Vervielfältigung spezifischer Nukleinsäuren *in vitro* hat jedoch einige dieser Probleme gelöst [2]. Es handelt sich hierbei um die sogenannte «Polymerase Chain Reaction (PCR)», die 1985 von Wissenschaftlern der Firma Cetus entwickelt wurde. In den wenigen Jahren seit ihrer Verwendbarkeit hat sich diese Methode einen breiten Platz sowohl in der medizinischen und biologischen Grundlagenforschung als auch in der angewandten Forschung erobert.

Die PCR-Technologie ist heute aus dem modernen molekularbiologischen Instrumentarium nicht mehr wegzudenken und ein ebenso wichtiges Werkzeug geworden wie Restriktionsenzyme, Southern blots, radioaktive Isotope und monoklonale Antikörper. PCR erlaubt es, definierte Bereiche der Nukleinsäuren von Viren, Bakterien, Parasiten oder von menschlichen Genen selektiv in wenigen Stunden millionenfach im Reagenzglas zu vermehren. Bis auf bestimmte Ausnahmen abgesehen, waren solche Vervielfältigungen bisher nur durch mehrere Tage dauernde Klonierungsexperimente in Bakterien möglich und damit zu aufwendig, um für diagnostische Zwecke eingesetzt zu werden. PCR ist sensitiv genug, um ein DNS-Molekül, also etwa 10^{-18} g DNS, zu sichtbaren Mengen, etwa 10^{-7} g DNS, zu amplifizieren.

Zum Einsatz der PCR-Technologie muss ein Teil der zu amplifizierenden DNS-Sequenz bekannt sein. Diese Sequenz wird benötigt, um zwei sogenannte «Oligonukleotid-primer», also kurze Stücke einzelsträngiger DNS, chemisch zu synthetisieren, die die Neusynthese der gewünschten DNS-Sequenz unter geeigneten Reaktionsbedingungen einleiten. Gewöhnlich werden diese «Oligonukleotid-primer» so gewählt, dass sie nur einige wenige hundert Basenpaare voneinander entfernt an die komplementären Stränge der zu amplifizierenden DNS-Sequenz hybridisieren. Zugabe von DNS-Polymerase und Nukleotidbausteinen zu dem Reaktionsgemisch führt zur Synthese von zwei neuen DNS-Strängen. Denaturierung der so entstehenden Doppelstrangbereiche durch Erhöhung der Temperatur und erneutes Starten der Reaktion durch Temperaturerniedrigung in Anwesenheit eines Überschusses an «primer» und Nukleotiden führt im zweiten Schritt bereits zur Synthese von vier neuen DNS-Strängen. Die folgenden Reaktionszyklen führen zur Synthese von 8, 16, 32 usw. neuen DNS-Strängen, also zu einer exponentiellen Zunahme der synthetisierten DNS und zu einer starken Anreicherung eines doppelsträngigen DNS-Fragments, dessen Länge durch die Position der beiden «primer» bestimmt wird. Das so amplifizierte DNS-Fragment kann anschliessend aufgrund seiner definierten Länge oder über Hybridisierung mit DNS-Sonden nachgewiesen werden, die komplementär zu internen Sequenzen der amplifizierten Region sind.

Gerade für die medizinische Diagnostik besitzt die PCR-Methode erhebliche praktische Bedeutung, die sich von der Erfassung von Infektionskrank-

heiten, Erbkrankheiten, Risikoallelen und Krebs bis hin zu gerichtsmedizinischen Aspekten, wie der Aufklärung von Vaterschaftsverhältnissen und der Analyse von biologischem Beweismaterial erstreckt. Eine Reihe von Anwendungsbeispielen wurde in der wissenschaftlichen Literatur in den vergangenen vier Jahren beschrieben.

Im Januar 1989 wurde ein exklusives Abkommen zwischen Cetus und Hoffmann-La Roche geschlossen, das vorsieht, die neuartige PCR-Technologie zur Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von *in vitro*-Reagenzien und Dienstleistungen im Bereich der Humandiagnostik einzusetzen. Der Übergang der PCR-Technologie von ihrer Anwendung als Forschungswerkzeug im Labor zur breiten Anwendung in der medizinischen Diagnostik wird sich stufenweise vollziehen. Zunächst werden Service-Laboratorien (Roche Biomedical Laboratories) die PCR-Technologie als Dienstleistung für die Erfassung bestimmter Infektions- und Erbkrankheiten anbieten. Erst später, wenn die Methode ausreichend automatisiert ist, denkt man daran, *in vitro*-Reagenzien mit den entsprechenden Instrumenten für die medizinische Diagnostik auf dem Markt anzubieten.

- 1 Steinmetz, M.: DNS-Sonden in der medizinischen Diagnostik. *Ärztl. Lab.* 34, 307–313 (1988).
- 2 Steinmetz, M.: Neue Perspektiven in der DNS-Diagnostik von Infektions- und Erbkrankheiten. *Therapiewoche Schweiz*, im Druck.

MOLEKULARE DIAGNOSTIK IN DER HÄMATOLOGIE

KASPAR H. WINTERHALTER

Der Begriff «Molekulare Krankheit» *stammt* aus der Hämatologie (Pauling L., Itano H.A., Singer S.J., Wells I.C.: Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease. Science 110: 543, 1949). Das grundlegende Konzept ist jedoch schon bedeutend älter und wurde von Osler meisterhaft charakterisiert (Osler W.: A clinical lecture on erythraemia; polycythemia with cyanosis maladie de Vaquez. Lancet, Jan. 18, 143, 1908): «Given a haemoglobin of poor quality, incapable of combining normally with O₂, a greater number of erythrocytes would have to be manufactured to meet the usual demands of the system.»

Zwischen der Veröffentlichung von Pauling und der Charakterisierung der molekularen Basis der Krankheit vergingen 10 Jahre (Ingram V.M.: Abnormal human hemoglobins. III. The chemical difference between normal and sickle cell hemoglobins. Biochim. Biophys. Acta 36: 402, 1959).

Molekulare Diagnosen können auf verschiedenen Ebenen des genetischen Informationsflusses gestellt werden.

Stoffklasse	Name	Eigenschaften
DNS	Gen	in komplexer Struktur in Kern und Mitochondrien
mRNS	Transcript	kurzlebig (Minuten bis Tage)
Protein	Produkt	löslich, in Membranen, unlöslich. <i>Mutierte Genprodukte</i> können Funktionsausfälle verursachen. <i>Ev. quantitative Aberration</i> normaler Genprodukte.

Consecutio temporum

1949–1959	Chromatographische oder elektrophoretische Diagnose von Genprodukten. Zuerst von Hämoglobinen, dann auch von Enzymen (lösliche Proteine).
1959–1980 noch andauernd	Abklärung der Primärstruktur (Aminosäuresequenz) der Genprodukte.

ca. 1970–1980	Bestimmung des mRNA-Spiegels mittels «molecular probe» oder Proteinsynthese-Experimenten.
ca. 1978 bis jetzt	Gensequenzierung und Ableitung der Primärstruktur zuerst von cDNS, dann von genomischer DNS. Heute mit μg -Mengen von DNS und sogar ohne Verwendung von Radioaktivität möglich durch entsprechende Technik. Dadurch auch mit pränatal gewonnenen Zellen leicht möglich.
Seit ca. 1965 bis heute	gelegentliche Abklärung der dreidimensionalen Struktur durch Röntgenkristallographie und neuerdings durch Kernresonanz.

Zwischenbilanz

1. Molekulare Diagnose möglich auf Niveau:
 - a) des Gens (wenige Zellen nötig)
 - b) des Genprodukts (sehr interessant, aber oft schwierig)
2. Molekulare Diagnose auf Niveau des Gens zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft möglich.
3. Was bei den Hämoglobinen heute so einfach ist, lässt sich sehr oft auf andere Genprodukte und Gene anwenden.
4. Mit Ausnahme der pränatalen molekularen Diagnose (siehe unten) ist die molekulare Diagnostik für den Patienten – zumindest vorläufig – oft ohne therapeutische Konsequenzen.

Allgemeine Gedanken

Der Mensch ist (unter anderem) ein biologisches Objekt. Er unterliegt daher, wie alle anderen Spezies, den Naturgesetzen, sowohl in seinen somatischen Gegebenheiten, als auch in verhaltensbiologischer Hinsicht. Dies gilt für das Individuum wie für Gruppen, Völker oder gar die Menschheit.

Insbesondere ist der Mensch, wie Individuen anderer Spezies, sterblich. Daran wird auch der grösste finanzielle, medizinische und sozialpsychologische Aufwand nichts ändern (Garcia Marquez: Liebe zu Zeiten der Cholera; Am Totenbett seines Freundes: «Doktor Urbino hatte schon wieder eine Schlacht verloren in seinem aussichtslosen Kampf gegen den Tod»). Damit ist die Situation des Arztes umrissen: es ist seine Aufgabe zu lindern, den Tod jedoch wird er nicht besiegen.

Huizinga hat zu Recht die Speziesbezeichnung «homo sapiens» kritisiert und als Alternative «homo ludens» vorgeschlagen. Eine hervorstechendste Eigenschaft des Menschen, eben des «homo ludens», ist seine *unbezwingbare Neugierde* → Forscher und Innovatoren (Meere, Kontinente, All, intrazellulärer Kosmos usw.). Obwohl bei diesen Tätigkeiten gewiss auch der wirtschaftliche Stimulus eine Rolle spielt, scheint er als alleinige Erklärung unzureichend.

Soweit dies für ein Individuum der Gegenwart beurteilbar ist, hat sich in unserem Jahrhundert ein weiterer Grundtrieb besonders ausgebreitet: *die Begehrlichkeit*. Besonders in den Industrieländern hat die Tendenz des unersättlichen Konsumierens als eigentlicher Lebensinhalt und sog. Selbstverwirklichung breite Bevölkerungsschichten ergriffen. Bei Ländern der dritten Welt beschränkt sich diese Entwicklung notgedrungen auf eine ganz dünne Oberschicht. Diesen letzteren Leuten stehen wir dann natürlich mit angemessener Entrüstung gegenüber.

Ein *Konsumgut*, das sich grösster Nachfrage erfreut, ist *die ärztliche Leistung*, welche von einigen Patienten zu Recht, von vielen aber lediglich zur Linderung vermeintlicher oder tatsächlicher seelischer Beklemmung beansprucht wird. Jedwelches menschliche Problem oder Fehlverhalten kann mit einem medizinischen Terminus belegt werden, und Remedur steht in Fläschchen, Apparaten und psychologischen Exerzitien bereit. Viele Patienten sind nicht bereit, «in ihrem Saft zu schmoren», Unabwendbares zu verarbeiten und es so, allein oder im Gespräch mit Freunden, in einen produktiven Prozess der menschlichen Reifung umzusetzen. Dieser Reifung bedürfen wir mit zunehmendem Alter immer mehr.

Ich möchte mich sogar zu der Behauptung steigern, dass gerade quälende oder schmerzliche menschliche Prüfungen dem Reifungsprozess besonders förderlich sind. Ausserordentlich deutlich ist dies bei Studenten, der geistigen Elite unserer Wohlstandsgesellschaft, zu beobachten; viele haben erst bei ihrer experimentellen Diplomarbeit im Alter von 24 oder mehr Jahren Gelegenheit, sich täglich mit den Tücken der Forschung auseinanderzusetzen und so die bitter nötige *Niederlagserfahrung* zu sammeln.

Doch zurück zum Arzt, der sich einem Patienten gegenüber sieht, welcher gebieterisch durch Antibiotika und andere Pillen sofortige Befreiung, z. B. von den Lästigkeiten eines grippalen Affektes, verlangt. Viele Kollegen werden der stürmischen oder weinerlich vorgebrachten Forderung nachgeben, trotzdem ihnen die sehr beschränkte Wirksamkeit von Antibiotika bei Virusinfekten klar ist. Der Rationalisierungsversuch über die Prävention bakterieller Superinfekte ist ein gern beschrittener Weg. Oft wird der Patient zusätzlich auch für einige Tage als arbeitsunfähig erklärt. Bei diesem Vorgang sind natürlich verschiedene Kräfte im Spiel. Unbeugsamer Sofortkon-

sumwille beim Patienten, meist ärztliche Hilfsbereitschaft, manchmal Schwäche, selten auch wirtschaftliche Überlegungen des Arztes, obzwar letztere Motivation im Sensationsjournalismus wohl übermässig hochgespielt wird.

Alle diese Überlegungen werfe ich hier auf, weil eine pränatale Diagnose natürlich Folgen hat. Ist sie negativ, ist die werdende Mutter meist erleichtert, positivenfalls ist eine Interruptio in Betracht zu ziehen. Die Patientin erwartet dann, dass diese Interruptio vom Arzt empfohlen oder gar befohlen wird, so dass sie die Verantwortung für diese Entscheidung nicht allein zu tragen hat. Sie stellt dadurch meist ohne Worte den Antrag zu ihrer Entmündigung und überwälzt die Verantwortung dem Arzt. Der Arzt wiederum findet sich in der äusserst prekären Lage, eine Entscheidung zu fällen, die einerseits für die Patientin erträglich sein muss, andererseits mit seinem eigenen Gewissen vereinbar ist.

Für weiterreichende Überlegungen sind folgende Faktoren in Betracht zu ziehen:

1. das Leidenspotential der Mutter, des Vaters und anderer Verwandter;
2. das Leidenspotential des zukünftigen Individuums.

Zum Glück ist meine Aufgabe hier, weniger Empfehlungen abzugeben als vielmehr, angesichts der Machbarkeit molekularer Diagnosen, Patienten wie Ärzte zu Gedanken über die Folgen anzuregen.

GENÜBERTRAGUNG BEIM MENSCHEN: PROBLEME UND AUSSICHTEN

CHARLES WEISSMANN

Die Entwicklung der Gentechnik ermöglicht es, Gene zu isolieren, abzuändern und wieder in Zellen einzuführen. Damit zeichnet sich die Möglichkeit ab, therapeutische Eingriffe bei genetischen Erkrankungen auszuführen. Die sog. somatische Gentherapie, bei der ein genetischer Defekt dadurch behoben werden soll, dass ein normales Gen post- oder perinatal in Zellen des Patienten eingeführt wird, dürfte in absehbarer Zukunft technisch beim Menschen realisierbar sein, wobei der Anwendungsbereich vorerst auf einige wenige monogenetische, rezessive Erbkrankheiten (wie z. B. Hämophilie oder Thalassämie) beschränkt bleiben dürfte. Es handelt sich hier grundsätzlich um Substitutionstherapie auf genetischer Ebene, die keine Folgen für die Nachkommen mit sich bringt, und stellt aus ethischer Sicht kein Novum dar.

Umstritten ist hingegen die sog. Keimbahn-Gentherapie, bei der ein monogenetischer Defekt durch Einbringen eines normalen Gens in eine befruchtete Eizelle oder in einen frühen Embryo behoben werden soll. Eingriffe dieser Art können bei der Maus grundsätzlich mit Erfolg ausgeführt werden. Keimbahn-Gentherapie am Menschen erscheint in absehbarer Zukunft als nicht sinnvoll, einerseits, weil die technischen Voraussetzungen nicht gegeben sind und der Nachweis der Unschädlichkeit eines solchen Eingriffs schwer zu erbringen ist, andererseits aber weil dasselbe Ziel mit weitaus geringerem Aufwand durch in-vitro-Embryoselektion erzielt werden könnte. Die Nachkommen von Eltern, die für ein defektes Allel heterozygot sind, sind in bezug auf das normale Allel zu einem Viertel homozygot und zur Hälfte heterozygot. Deshalb wäre Keimbahn-Gentherapie sinnwidrig, wenn der Genotyp des Embryos nicht in einem sehr frühen Stadium ermittelt würde. Dies ist in absehbarer Zukunft nur durchführbar, wenn die Embryos durch in-vitro-Befruchtung erzeugt werden. In diesem Fall aber können mehrere Embryos erzeugt und (mit Hilfe der Technik der polymerase chain reaction anhand eines einzelnen Zellkerns) untersucht werden, um mit 75% Wahr-

scheinlichkeit einen zu identifizieren, der homozygot oder heterozygot für das normale Allel ist. Im Falle einer rezessiven Mutation können solche Embryos implantiert werden und sich zu phänotypisch normalen Individuen entwickeln ohne die Notwendigkeit von Genimplantation. Im Falle einer dominanten Mutation kommen nur die mit 25% Wahrscheinlichkeit anfallenden Embryos mit homozygot normalen Allelen für eine Implantation in Frage. Keimbahn-Gentherapie dominanter Mutationen wäre aber technisch besonders anspruchsvoll, da eine gezielte Substitution des defekten Allels durch ein normales erzielt werden müsste.

Im Gegensatz zur Keimbahn-Gentherapie erachte ich Genimplantation in frühe Embryos zur Einführung von Genen, die Schutz gegen virale oder neoplastische Erkrankungen verleihen (ein vorerst noch utopisches Ziel), unter bestimmten Voraussetzungen als medizinisch vertretbar. Ich meine, dass der heutige Konsensus, alle Eingriffe, die erbliche Veränderungen des menschlichen Genoms herbeiführen, seien aus ethischen Gründen grundsätzlich abzulehnen, zur gegebenen Zeit einer Wiedererwägung zu unterwerfen ist.

SOMATISCHE GENTHERAPIE: EXPERIMENTELLE GRUNDLAGEN DER GENÜBERTRAGUNG

FRANÇOIS MEYER

Einleitung

Zusätzlich zu den klassischen pharmazeutischen Therapiemöglichkeiten könnte die somatische Gentherapie in den nächsten Jahren bei der Heilung von wenigen bestimmten genetischen, oder auch anderen bis anhin unheilbaren Krankheiten, ihren Platz in der Heilmedizin einnehmen. Unter Gentherapie versteht man die Übertragung von einem «heilenden» Gen, und nicht dessen Genproduktes, in bestimmte somatische Zellen oder Organe des Körpers, wobei die regulierte Expression dieses Gens zur Heilung der Krankheit führen soll.

Genübertragung in somatische Zellen in vivo

Für die Genübertragung *in vivo* können mindestens 3 Szenarien erwogen werden. 1) Übertragung der Gene über die Blutbahn der Patienten durch gewebe- oder organspezifische virale Vektoren; 2) direkter Transfer in die Organe des Patienten; 3) Entnahme von Zellen oder Teilen des kranken Gewebes, Einführung des gewünschten Gens *in vitro* und Implantation des genetisch modifizierten autologen Gewebes *in vivo*. Dieses Verfahren wird gegenwärtig in vielen Laboratorien ausgearbeitet und wird im Folgenden näher erläutert.

Experimentelle Hilfsmittel der Genübertragung in Zellen

DNA kann durch eine Anzahl Methoden in Zellen transferiert werden, wo sie an unbestimmten Stellen in die chromosomale DNA des Wirtes integriert

wird. Biochemische Methoden wie Kopräzipitation der DNA mit Calciumphosphat oder positiv geladenen Polymeren (DEAE-Dextran), oder Verpackung der DNA in Liposomen einerseits und physikalische Methoden wie direkte Mikroinjektion der DNA in Zellkerne oder Elektroporation andererseits, zählen zu den Standardmethoden der Zell- und Molekularbiologie. Alle diese Methoden sind jedoch sehr ineffizient und eignen sich nicht für Gentherapie-Versuche. Die Übertragung der DNA mit rekombinanten Viren (virale Vektoren) hingegen zeichnet sich durch eine hohe Effizienz aus, d. h., bis zu 100% der Zielzellen können infiziert werden und werden deswegen intensiv als Vektorsysteme erforscht. Häufig verwendete virale Vektoren sind modifizierte, replikationsunfähige Retroviren, «retrovirale Vektoren» genannt, welche die Zielzelle nicht lysieren.

Sie können 7–8 kb Fremd-RNA in ihre Hülle verpacken und weisen ein breites Wirtsspektrum auf. Zu berücksichtigende Nachteile dieser Vektoren sind jedoch die unspezifische Integration im Wirts-Chromosom und die auftretende Schwierigkeit, rekombinante Viren, welche frei von replikationsfähigem Helfer-Virus sind, zu erhalten. Weiterhin zeigen retrovirale Vektoren, welche Fremdgene enthalten, oft niedrige Virustiter. Aufgrund solcher Schwierigkeiten sucht man weiterhin in zahlreichen Laboratorien nach alternativen, nicht cytopathischen viralen Vektoren, wie z. B. adenoassoziierten Viren (AAV), Adenovirus, Herpes simplex Typ 1 (HSV-1) oder Cytomegalovirus (CMV). Es gibt jedoch erst wenig Information über ihre Stabilität und Einsetzbarkeit *in vivo*.

Genübertragung in Knochenmark-Stammzellen

Totipotente Knochenmark-Stammzellen können durch retrovirale Vektoren infiziert werden. Durch eine Vielzahl von Experimenten in der Maus und zu einem geringen Ausmass in Affen und Hunden konnte gezeigt werden, dass nach Übertragung von Genen in Knochenmark-Stammzellen *in vitro* und anschließender Implantation *in vivo* in einigen seltenen Fällen unter bestimmten Bedingungen das gewünschte Gen während Monaten *in vivo* exprimiert wurde. In den meisten Experimenten wurde jedoch nur eine kurze, vorübergehende Genexpression nachgewiesen. Diese instabile Langzeitexpression könnte bedeuten, 1) dass eine erfolgreiche Infektion der totipotenten Stammzellen selten ist, und dass häufiger bereits zum Teil weiter differenzierte Vorläuferzellen infiziert werden, die eine kürzere Lebensdauer aufweisen; 2) dass das integrierte Provirus instabil ist; 3) dass das Provirus zwar im Genom integriert ist, jedoch nicht exprimiert wird. Eine ausgezeichnete Möglichkeit, die Genübertragung und Expression systematisch zu

untersuchen, eröffnen *in vitro* gereinigte Stammzellen. Die Hauptaktivitäten konzentrieren sich hierbei auf die Genübertragung in totipotente Stammzellen einerseits und auf die Expression des Fremdgens nach Transplantation *in vivo* andererseits.

Gegenwärtige Kandidaten für eine Gentherapie von Knochenmarkkrankheiten sind vor allem die Immundefizienz-Syndrome, wie AIDS, wo die neuesten Entwicklungen eine «intrazelluläre Immunisierung» als potentielle Gentherapie ermöglichen könnten. Für eine Gentherapie kommen aber auch Krankheiten wie die chronische Granulomatose, die Gaucher-Krankheit oder solche, die auf einen Enzym-Defekt, wie z.B. Adenosin-Deaminase (ADA) oder Purin-nukleosid-Phosphorylase (PNP), zurückzuführen sind. Bei den Globinopathien wie der Thalassämie können die neuen Befunde, die zum tieferen Verständnis der Globinexpression beitragen, die Möglichkeit ergeben, das Problem der Expression *in vivo* zu lösen und somit diese Krankheit einer Gentherapie näher zu bringen.

Genübertragung in Leberzellen

Die Leber ist ein wichtiges Zielorgan für somatische Gentherapie, da viele genetisch-metabolische Krankheiten Indikationen für Lebertransplantationen darstellen. Die direkte Geneinführung mit retroviralen Vektoren *in vivo* war bis anhin erfolglos.

Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Hepatozyten-Transplantation stimulierten jedoch eine Anzahl von Laboratorien, Gene *in vitro* in Hepatozyten einzuführen. Tatsächlich konnten klinisch relevante Gene *in vitro* in differenzierte Hepatozyten übertragen und exprimiert werden, wie dies am Beispiel von low density lipoprotein-Rezeptor (LDLR), Phenylalanin-Hydroxylase und α_1 -Antitrypsin gezeigt werden konnte. Die gegenwärtigen Anstrengungen bestehen nun darin, die genetisch modifizierten Hepatozyten *in vivo* zu implantieren und auf einen therapeutischen Effekt zu prüfen.

Genübertragung in Endothelzellen

Genetisch modifizierte Endothelzellen, welche Hormone oder Blutfaktoren sekretieren, könnten durch Einführung via Katheter an die Innenwand der iliofemoralen Arterie oder durch Beschichtung von Prothesen nach einer Bypass-Gefäßtransplantation zur Gentherapie von Krankheiten führen, welche durch zirkulierende Proteine behandelt werden können, wie z.B. bei kardiovaskulären Krankheiten.

Gentransfer in Hautzellen

Ähnlich wie bei den Endothelzellen besteht die Möglichkeit, die *in vivo* implantierten, genetisch modifizierten Keratinozyten und Fibroblasten als Quelle zur Synthese von Proteinen, welche in die Blutbahn sekretiert werden sollen, zu benutzen. In ersten Versuchen konnte die Sekretion von Faktor IX in Mäusen nachgewiesen werden. Es bleibt abzuklären, ob genügend Produkt in regulierter Art und Weise nach *in vivo* Transplantation der Zellen erhalten werden kann.

DEVELOPMENTS AND NEW MODELS IN HUMAN GENE THERAPY

TED FRIEDMANN

The development of viral vectors for efficient transfer and expression of foreign genes in mammalian cells has provided technical support for the concept that some human diseases may eventually be treated through correction of the underlying genetic defect – gene therapy. A number of important model systems have been developed in which defects of the immune system and other bone marrow derived cells, the liver, the central nervous system, and some tumor cells have been corrected *in vitro* through the introduction of a foreign normal gene. The expression of the human LDL (low density lipoprotein) receptor gene has corrected abnormal cholesterol biosynthesis in enzyme deficient cells. The introduction of the human retinoblastoma gene (Rb) into Rb cells has restored gene product expression and has suppressed the tumorigenicity of the cells. Foreign gene expression in cells grafted to the central nervous system has modified cell survival and behaviour in rat models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. These and other studies indicate that the conceptually new form of disease treatment based on correction of the causation genetic defect is likely to become a feasible form of therapy for some human diseases.

CONTRIBUTION DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE À LA MÉDECINE PRATIQUE

BERNARD MACH

La méthodologie du génie génétique permet d'isoler des gènes humains, d'en étudier la structure, de les purifier et de les faire s'exprimer dans différentes cellules. Ces progrès technologiques sont basés sur la possibilité de découper le DNA, d'insérer des segments de DNA dans des vecteurs (plasmides ou phages) et de réintroduire ces vecteurs modifiés dans des cellules vivantes, dans lesquelles le nouveau gène va se multiplier. On peut schématiquement observer les contributions de la génétique moléculaire à la médecine moderne à quatre niveaux:

1. Pour la recherche médicale

Dans presque tous les domaines de la recherche médicale actuelle, on utilise les techniques et les concepts de la génétique moléculaire. De grands progrès ont ainsi été réalisés grâce à ces nouvelles méthodes dans des domaines aussi variés que l'immunologie (par exemple, contrôle de la diversité des anticorps), l'endocrinologie (par exemple, régulation par les stéroïdes), les oncogènes, les cytokines et lymphokines, la neurobiologie (par exemple, le récepteur de l'acétylcholine) ou l'histocompatibilité.

2. Pour le diagnostic par hybridation moléculaire

Des gènes purifiés sont utilisés comme outil pour l'analyse du DNA ou du RNA par hybridation. Ceci est particulièrement important pour le diagnostic d'agents infectieux (virus, bactéries ou parasites) en microbiologie, pour la génétique médicale (diagnostic prénatal) et pour l'analyse détaillée et précise du polymorphisme HLA pour la transplantation. De plus, l'hybridation moléculaire est utilisée pour la classification de certaines tumeurs et leucémies sur la base d'anomalies caractéristiques du DNA.

Cette approche analytique et diagnostique par l'hybridation a été rendue plus simple et plus efficace par le développement récent de la technique d'amplification de DNA (ou «polymerase chain reaction», PCR).

3. Pour la production de protéines d'intérêt médical

Grâce à la possibilité de «greffer» des gènes dans des bactéries, il a été possible de faire fabriquer à celles-ci toute une série de protéines actives. Dans certains cas, cela permet de disposer de produits qui n'avaient jamais pu être isolés ou purifiés par les techniques traditionnelles. La liste des protéines d'intérêt médical qui sont fabriquées par cette technologie comprend des hormones protéiques, des facteurs de croissance et des cytokines (comme les interférons ou l'érythropoïétine), des agents antiviraux (comme le récepteur CD4 soluble pour l'inhibition du virus HIV), des facteurs de coagulation et, finalement, toute une série de nouveaux vaccins. Cette dernière utilisation du génie génétique est particulièrement prometteuse.

4. Pour des corrections génétiques («gene therapy»)

Il s'agit là d'un domaine encore en voie d'exploration. Chez l'homme, il est, pour le moment, strictement limité à des corrections de cellules somatiques (de moelle osseuse, par exemple) qui sont ensuite réintroduites chez le malade. Il n'existe donc pas de transmission de la «correction génétique» à la descendance. Chez l'animal par contre, des gènes ont été introduits dans des œufs fécondés et on a ainsi obtenu, au niveau de la descendance, des animaux «transgéniques», c'est-à-dire porteurs de façon définitive d'un gène nouveau.

Sur le *plan pratique*, les applications les plus importantes du génie génétique à l'heure actuelle sont, d'une part, les nouvelles techniques de diagnostic et d'analyse génétique basées sur le DNA et, d'autre part, la disponibilité de médicaments et de vaccins nouveaux.

MOLECULAR STUDIES OF RETROVIRAL REPLICATION

Potential targets for therapeutic intervention

ANNA MARIE SKALKA

The RNA tumor viruses (Retroviruses) have long been of interest to cancer researchers because they are known to cause disease in various animal species. Recently, there has been an increased sense of urgency in efforts to understand the molecular biology of these viruses due to the realization that some are also important human pathogens, causing both cancer (adult T cell leukemia) and AIDS.

AIDS is a progressive disease of the immune and central nervous systems. The course of this illness is closely coupled to virus replication. Disease symptoms in the late phase are correlated with a *decrease* in the number of CD4⁺ “helper” T lymphocytes (the host cell target of the virus), and an *increase* in concentration of viral proteins in the circulation. Thus, control or elimination of virus replication is a rational strategy for therapy in this disease.

Investigations of the retroviral replication cycle have focused not only on reactions and functions that are unique to the human viral strains, but also on steps that are common to all retroviruses. The latter studies profit from a substantial background of knowledge obtained through earlier work with the C-type retroviruses of rodent and avian species.

Two of the most promising areas of research aimed at the development of therapeutic agents are analysis of the virus-host cell attachment phenomenon, and studies of the mechanism of reactions catalyzed by the three essential viral enzymes. Understanding how the virus attaches to a sensitive cell is important to the design of potential vaccines and can suggest strategies for intervention *before* the virus enters a susceptible cell. The viral enzymes are particularly attractive targets for potential drugs that can block replication *after* the virus enters the cell.

The first wave of therapeutic agents that are available for clinical application includes inhibitors of the viral/enzyme reverse-transcriptase (RT),

which is responsible for the synthesis of viral DNA. The limited, but significant, efficacy of one inhibitor of RT, the drug AZT (3'Azido, 2' 3' dideoxythymidine) has encouraged additional efforts in this direction and more compounds of this type are in various stages of clinical testing. The two other viral enzyme targets are the integration protein (IN) and the viral protease (PR). IN is associated with an endonuclease activity that is required in the reaction which joins viral DNA to the host DNA. PR is responsible for cutting the long viral precursor proteins in newly formed particles into the smaller proteins and enzymes that are necessary for subsequent infection. PR has been under intensive study by many academic and industrial researchers. Recently, two retroviral PRs, from the avian Rous sarcoma virus (RSV) and the AIDS virus (HIV), have been crystallized. Molecular modeling and biochemical studies with these proteins suggest several approaches for the design of inhibitors which may soon be available for biological testing.

The situation today is significantly changed from that of only five years ago, when there were virtually no promising AIDS drugs. Now there is such a large number of potential candidates and diverse approaches that clinical testing programs will soon be saturated. Because of this, new yardsticks for establishing priorities for drug candidates and end points of efficacy, will have to be established. This hopeful note comes none to soon both for physicians and for AIDS victims who are predicted to number close to a million, worldwide, by 1991.

ANTIINFEKTIÖSE IMMUNITÄT UND NEUE IMPFSTOFFE: MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN

ROLF M. ZINKERNAGEL

Impfung schützt den Wirt gegen zellzerstörende virale Infektionen, normalerweise indem eine geeignete humorale oder zellvermittelte Immunantwort angeregt wird. Erfolg der Immunabwehr wird vor allem bestimmt durch Verhindern der Replikation und Elimination des Virus, bevor es zuviele wichtige Wirtszellen zerstört hat; die epidemiologisch wichtigen akuten Viruserkrankungen bestimmen deshalb wesentlich die Schnelligkeit und Effizienz des Immunsystems. Die meisten erfolgreich angewandten Vakzinen sind aus Virusmutanten entwickelt worden, die nur eine milde oder inapparente Krankheit, aber aktive Immunität erzeugen. Sie verschieben wegen des immunologischen Gedächtnisses das Gleichgewicht zwischen Virus und Immunabwehr zugunsten der Abwehrlage. In Virusinfektionen durch nicht-zytopathologische Viren, d. h. durch Viren, welche die Wirtszelle nicht zerstören, ist die Immunabwehr eigentlich nicht obligatorisch nötig und lässt viel mehr Spielraum für ganz unterschiedliche Gleichgewichte zwischen Virus und Wirtsabwehr; die Schwere der Krankheitssymptome wird aber auch bei diesen Infektionen oft erst durch ein ungünstiges Gleichgewicht der Immunabwehr verursacht. Auch in diesen nicht-zytopathogenen Virusinfektionen bestimmen nämlich die Kinetik und das Gleichgewicht zwischen Virusverbreitung und Immunantwort die klinischen Symptome; je mehr Wirtszellen infiziert sind, desto mehr werden durch die Immunantwort zerstört werden.

In den vergangenen 10 Jahren sind verschiedene neue Impfstoffe modellhaft entwickelt worden. Sie verwenden einerseits gereinigte oder synthetische Peptide, die z. B. neutralisierende Virusdeterminanten tragen; andererseits werden virale Proteine oder Teile davon in replikationsfähige Trägersysteme gentechnologisch eingebaut, so dass diese harmlosen Trägerviren (z. B. Vakzinevirus, Adenoviren usw.) oder Bakterien (Salmonellen, BCG) die wichtigen zellulären und/oder humoralen immunologischen Schutzdeterminanten optimal im Wirt vermehren und eine ausgezeichnete Immun-

antwort anregen sollen. Beispiele dafür werden durch zwei Modellsysteme in der Maus illustriert, in welchen rekombinante Vakzineviren untersucht wurden, welche Gene des lymphozytären Choriomeningitisvirus (LCMV) oder des vesikulären Stomatitisvirus (VSV) enthalten. Diese beiden Modelle ermöglichen Analysen der beiden Zweige des spezifischen Immunsystems: Das LCM-Virus wird durch zytotoxische T-Zellen abgewehrt, und Antikörper spielen keine grosse Rolle. VSV-Infektion wird wie Tollwut weitgehend durch Antikörper verhindert, die Rolle der T-Zellen ist hier noch unklar.

Es war schon lange bekannt, dass Antikörper, wie z. B. virusneutralisierende Antikörper, die dreidimensionalen Strukturen von komplex gefalteten Proteinen und Kohlenwasserstoffmolekülen erkennen. In der Immunologie haben die vergangenen 15 Jahre jetzt gezeigt, dass für T-Zellen, die thymusabhängig und verantwortlich für zelluläre Immunantworten sind, ganz andere Erkennungsregeln gelten. Sie können fremde Antigene (auch virale Antigene) nur erkennen, wenn sie auf speziell dafür geeigneten «Präsentierstrukturen» auf der Zelloberfläche den T-Zellen dargereicht werden. Diese spezialisierten Zelloberflächenstrukturen sind die altbekannten sogenannten Transplantationsantigene. Diese tragen also einen «falschen» Namen, weil sie eben nicht die Funktion haben, die Organtransplantation zu verhindern, sondern als Präsentierstrukturen für die in der Zelle produzierten fremden (und eigenen) Antigenfragmente dienen. Zu dieser Erkenntnis hat wesentlich die molekularbiologisch-biochemische Aufklärung der dreidimensionalen Struktur dieser Präsentierantigene beigetragen, daneben aber auch Experimente, die zeigten, dass Antigenfragmente auf unterschiedliche Weise von den verschiedenen Arten von Transplantationsantigenen gebunden werden. Man spricht von Antigenfragmenten, weil nicht ganze Proteine, sondern nur Teile davon, d. h. Peptide bestehend aus ca. 5–20 Aminosäuren, an die Transplantationsantigene gebunden und von den T-Lymphozyten erkannt werden. Die Bindung ist relativ spezifisch, d. h. das Transplantationsantigen D kann ein bestimmtes Fragment binden, während das Transplantationsantigen B dies nicht kann. Da ohne Präsentation dieses Antigenfragment durch T-Zellen nicht erkannt werden kann, folgt, dass dieses Virusantigenfragment als Vakzine nur Individuen mit dem Transplantationsantigen D nützt, nicht aber den Individuen mit Transplantationsantigen B. Da es in einer genetisch heterogenen Bevölkerung sehr viele verschiedene allele Formen von Transplantationsantigenen gibt, kann jedes virale Antigenfragment nur von einem Teil der Bevölkerung erkannt werden. Das bedeutet, dass diese Art von Peptiden oder Trägervakzinen nur jeweils kleine Teile der Bevölkerung schützen könnten, ausser man rekonstruierte das ganze Spektrum von viralen Antigenen eines Virus in eine Reihe von Peptiden oder Trägerviren und verwendete diese gemeinsam. Die jetzt benutzten attenuierten Impfstämme

der Viren machen das auf unkompliziertere Weise heute besser, auch wenn es theoretisch möglich wäre, die gezeichnete Alternative auszuprobieren. Es muss hier aber betont werden, dass für die meisten üblichen menschenpathogenen Viren der Impfschutz effizient durch Antikörper vermittelt wird. Gegen diese Viren können ein Peptid oder ein Trägervirus, das die entsprechenden Strukturen in Zellen zu produzieren vermag, durchaus einen guten Impfstoff ergeben, falls die nötige Hilfe von T-Helferzellen die spezifischen B-Zellen anregen kann. Diese T-Hilfe unterliegt jedoch wieder den obenerwähnten einschränkenden Regeln der T-Zell-Erkennung von Antigenfragmenten, die auf Transplantationsantigenen präsentiert sind. Durch geschickte Kombination von allgemein gut immunogenen T-Helferzell-Determinanten mit den spezifischen Peptiden kann dieses Problem aber gelöst werden.

Eine zweite mögliche Einschränkung der Anwendbarkeit von gewissen neuartigen Vakzinen hat sich wie folgt bemerkbar gemacht: Bei Infektionen mit nicht-zellzerstörenden Viren, die unter bestimmten Bedingungen keine Krankheit verursachen, kann durch Impfung mit schwachen synthetischen Vakzinen eine Krankheit durch T-Zell-vermittelte Immunpathologie verstärkt auftreten, statt vermindert oder verhindert zu werden.

Zusammengefasst eröffnen synthetische und rekombinante Vakzinen ausgezeichnete Möglichkeiten, schützende Antikörper anzuregen; ihr Potential, T-Zell-vermittelten Immunschutz zu induzieren, wird hingegen durch die obligatorisch transplantationsantigenabhängige Präsentation qualitativ und quantitativ möglicherweise eingeschränkt. In den seltenen Fällen, wo nur T-Zellen allein den Impfschutz bieten, kann wahrscheinlich ein komplettes Gemisch aller (synthetischer oder in rekombinante Vakzineviren eingefügter) viraler Antigene den annähernd gleichen Schutz wie konventionelle attenuierte Vakzinen vermitteln. Die Konstruktion solcher komplexen Vakzinen ist heute möglich.

Literatur

- 1 BELL R. und TORRIGIANI G.: Progress towards better vaccines, S. 1–227. Oxford Univ. Press 1986.
- 2 HEBER-KATZ E. und DIETZSCHOLD B.: Immune response to synthetic herpes simplex virus peptides: The feasibility of a synthetic vaccine. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1986; 130: 51–64.
- 3 LANZAVECCHIA A.: Antigen presentation by B lymphocytes: A critical step in T-B collaboration. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1986; 130: 65–78.
- 4 HANY M., OEHEN S., SCHULZ M., HENGARTNER H., MACKETT M., BISHOP D. H. L. und ZINKERNAGEL R. M.: Anti-viral protection and prevention of lymphocytic choriomeningitis or of the local footpad swelling reaction in mice by immunisation with vaccinia-recombinant virus expressing LCMV-WE nucleoprotein or glycoprotein. *Eur. J. Immunol.* 1989; 19: 417–424.

DER EINFLUSS DER IMMUNOLOGIE AUF DIAGNOSE UND THERAPIE IN DER INNEREN MEDIZIN

JÜRGEN DREWS

Bis weit in dieses Jahrhundert hinein blieb die Bedeutung der Immunologie auf wenige wichtige Leistungen beschränkt: Man hatte gelernt, Infektionskrankheiten durch Schutzimpfungen zu verhindern, und bereits zur Zeit der Jahrhundertwende waren Serumproteine als Träger der durch Impfung oder Erkrankung erworbenen Immunität erkannt worden. Diese Einsicht hatte die sogenannte passive Immunisierung oder die Therapie mit Antikörpern eingeleitet. Die serologische Infektionsdiagnostik konzentrierte sich auf den direkten Nachweis von Antikörpern durch Präzipitation, Trübung oder Flockung und später auf indirekte Verfahren wie die Messung des Komplementverbrauchs. Ein Beitrag der Immunologie von grosser therapeutischer Bedeutung lag im serologischen Nachweis verschiedener Blutgruppen. Schutzimpfungen, passive Immunisierung, Infektionsserologie, Blutgruppendiagnostik – dies blieb die Grundlage der klinischen Immunologie bis in die 50er und 60er Jahre unseres Jahrhunderts hinein. Diese wichtigen Errungenschaften, mehr durch Empirie als durch theoretische Überlegungen gewonnen, boten der klinischen Immunologie innerhalb der Inneren Medizin noch keine ausreichende Grundlage zur Entwicklung. Lange Zeit blieb dieses Fach eine Domäne für versponnene Einzelgänger, die der komplexen und kaum verstandenen Phänomenologie vieler Krankheiten noch einige serologische Farbtupfer hinzufügten, die kaum Interpretationen zuließen – jedenfalls nicht im Hinblick auf die Ursache einer Krankheit oder auf ihre Prognose – von Therapie ganz zu schweigen.

Dies hat sich in nur zwei Jahrzehnten radikal geändert. Wie konnte dies in so kurzer Zeit geschehen? Die Immunologie ist in kaum mehr als zwanzig Jahren von einer weitgehend empirischen Wissenschaft zu einer theoretisch fundierten exakten Wissenschaft geworden. Entscheidend für diesen Übergang war ihre Verbindung mit der Molekularbiologie. In dieser Berührung hat sie einen wesentlichen Teil ihres eigenen theoretischen Programms erfüllt:

- Die genetischen Grundlagen für die Vielfalt von Antikörpern sind im wesentlichen verstanden.
- Die unterschiedlichen Rollen von B- und T-Lymphozyten beim Zustandekommen der Immunantwort sind erklärt.
- Die Frage nach den Mechanismen, die zur Unterscheidung zwischen «selbst» und «nicht selbst» beitragen, sind zumindest in grossen Zügen verstanden.

Die Immunologie ist nicht nur eine exakte, sie ist auch eine reife Wissenschaft geworden. Damit aber ist ihre weitere Entwicklung auch offen für Einflüsse aus anderen Gebieten, beispielsweise aus der Inneren Medizin. Für diese Wechselwirkung zwischen Immunologie und Medizin ist die klinische Immunologie der entscheidende Schauplatz. Was sind die Brennpunkte dieser Wechselwirkung? Hier sollen drei Beispiele herausgegriffen werden: die Tumorkrankheiten, die Autoimmunerkrankungen und die bakteriellen Infektionen.

Durch die Bereitstellung monoklonaler Antikörper hat uns die Immunologie ein Werkzeug in die Hand gegeben, mit dem es möglich ist, die antigene Beschaffenheit, den Differenzierungsgrad und die quantitative Repräsentanz von Tumorzellen im menschlichen Organismus zu messen. Wenn man auch von der Vorstellung lassen musste, dass es absolut tumorspezifische Antigene nicht gibt, so bietet doch die Einsicht in eine quantitativ sehr unterschiedliche Expression von onkofetalen Antigenen auf Tumorzellen und normalen Körperzellen eine wichtige diagnostische und wohl auch therapeutische Perspektive. Zur Therapie bestimmter Tumoren wie der Haarzell-Leukämie, des Melanoms, des Hypernephroms und verschiedener Nicht-Hodgkin-Lymphome, haben die Zytokine, speziell die Interferone und Interleukin 2, eindrucksvolle Beiträge geliefert. Noch wichtigere Erfolge können wir vom kombinierten Einsatz dieser Stoffe sowie von Kombinationen aus herkömmlicher Chemotherapie und Zytokinen, besonders den koloniestimulierenden Faktoren, erwarten.

Das Verständnis der einzelnen Schritte der Immunantwort, von der Präsentation eines bestimmten Antigens bis hin zu den Effektormechanismen, die zu seiner Elimination führen sollen, hat es ermöglicht, die Symptomatik von Autoimmunerkrankungen besser zu verstehen und neue therapeutische Ansätze zu entwerfen. Was vielleicht noch wichtiger ist: Wir sind dem Verständnis der *Ursachen* von Autoimmunerkrankungen nähergekommen. Ein Ausgangspunkt für dieses Verständnis war die Einsicht, dass bestimmte Autoimmunerkrankungen wie die primär-chronische Polyarthritis statistisch hoch signifikant mit dem Vorkommen bestimmter HLA-Klasse-II-Moleküle assoziiert sind. Wenn wir uns vergegenwärtigen, dass HLA-Mole-

küle dazu da sind, Antigene zu präsentieren, dann liegt der Gedanke nahe, dass nur ganz bestimmte und vielleicht wenige HLA-Moleküle zur Präsentation von Peptiden geeignet sind, deren «Erkennung» eine Autoimmunerkrankung auslösen kann. Nahe liegt dann auch der Gedanke, solche HLA-Allele durch «künstliche» Peptide oder durch Peptidomedita zu blockieren, also spezifische HLA-Rezeptor-Antagonisten zu finden.

Die weitgehende Beherrschung der bakteriellen Infektionen gehört zu den herausragenden medizinischen Leistungen dieses Jahrhunderts. Dennoch: auch eine logisch konzipierte und kunstgerecht durchgeführte Therapie findet da ihre Grenze, wo das Immunsystem des infizierten Organismus seine Mitwirkung bei der Elimination der bakteriellen Erreger verweigert. Jeder Arzt weiss, wie schwer es ist, Infektionen bei granulozytopenischen Patienten adäquat zu therapieren. Die kaum 20 Jahre zurückliegende Entdeckung, die anschliessende molekularbiologische Charakterisierung und schliesslich der klinische Einsatz der koloniestimulierenden Faktoren, von denen zwei, nämlich granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) und granulocyte/macrophage-colony factor (GM-CSF), kurz vor ihrer offiziellen Einführung stehen, haben ein neues Kapitel in der Therapie schwerer bakterieller Infektionen eröffnet. Mit den neutrophilen Granulozyten verfügt der Organismus über Zellen, die zur Abwehr extrazellulärer bakterieller Infektionen hervorragend geeignet sind. Monozyten und Makrophagen sind hingegen auf die Abwehr intrazellulärer bakterieller Infektionen spezialisiert. Die Möglichkeit, diese Zellen in fast beliebiger Weise zu rekrutieren und zu aktivieren, bedeutet, dass wir die in der Evolution entstandenen Verteidigungsmechanismen da wiederherstellen können, wo sie geschädigt sind. Einige experimentelle Befunde sprechen sogar dafür, dass man sie auch über ihre natürliche Funktion hinaus steigern und damit therapeutische Wirkungen erzielen kann.

Die Innere Medizin ist während ihrer langen Geschichte von verschiedenen Einflüssen geprägt worden. In diesem Jahrhundert haben die medizinische Mikrobiologie und die antimikrobielle Chemotherapie eine tiefe Spur hinterlassen. Die letzten beiden Jahrzehnte waren von den Herz-Kreislauf-Krankheiten geprägt, in deren Diagnose und Behandlung zum Teil spektakuläre Fortschritte gemacht wurden. Die theoretische Entwicklung der Immunologie sowie ihre methodische Verschmelzung mit der Molekularbiologie berechtigen uns zu der Erwartung, dass die kommenden zwei bis drei Jahrzehnte in der Inneren Medizin durch immunologische Arzneimittel und Verfahren geprägt werden.

LE RÔLE DES ONCOGÈNES DANS LA CROISSANCE CELLULAIRE ET LA CANCEROGENÈSE

HEIDI DIGGELMANN

Le concept des oncogènes

La notion que la carcinogenèse implique des changements génétiques de l'organisme est relativement ancienne. Des études sur les effets des rayons ionisants permirent d'établir un lien entre mutation et cancer. De plus des observations d'anomalies chromosomiques furent associées à des cancers il y a quarante ans déjà.

Le terme oncogène a été créé par Huebner et Todaro il y a exactement 20 ans pour décrire la fraction de l'information génétique responsable de l'oncogénicité de certains virus, les rétrovirus. L'analyse détaillée du cycle de réplication des rétrovirus a montré que les oncogènes n'étaient pas nécessaires pour leur multiplication mais qu'ils étaient exclusivement impliqués dans la transformation cellulaire. A partir d'un grand nombre de virus oncogéniques, une trentaine d'oncogènes furent isolés et caractérisés rapidement, grâce aux techniques du génie génétique développées récemment; ces oncogènes peuvent être groupés en 4 à 5 classes dont les fonctions et les mécanismes d'action diffèrent.

Les expériences utilisant des oncogènes viraux comme sondes radioactives dans des hybridations moléculaires permirent d'établir l'origine de ces gènes. Ces expériences initiées en 1976 ont clairement montré que les oncogènes viraux sont dérivés de gènes cellulaires (appelés oncogènes cellulaires ou protooncogènes) présents dans toutes les cellules (germinales et somatiques) d'un organisme et dans pratiquement toutes les espèces. L'importance de ces protooncogènes est suggérée par le fait que quelques-uns sont présents dans des cellules aussi simples que la levure et que leurs séquences ont été hautement conservées pendant l'évolution des espèces. Il a été démontré non seulement qu'un rétrovirus peut acquérir par transduction un ou plusieurs protooncogènes lors de sa multiplication dans une cellule hôte, mais encore

que les oncogènes viraux, comparés aux oncogènes cellulaires, contiennent des mutations.

Toutes ces observations permirent de formuler une hypothèse de travail excitante: puisque la majorité des tumeurs humaines n'est pas causée par des virus, on pouvait s'imaginer que des tumeurs pouvaient résulter de mutations somatiques (par exemple à la suite d'exposition à des substances cancérogènes) dans les oncogènes cellulaires, créant ainsi à l'intérieur d'une cellule normale un gène comparable à celui présent dans un rétrovirus transformant. Il y a 8 ans environ, l'analyse d'une tumeur humaine particulière démontra que ces cellules tumorales contenaient un gène ayant exactement la même structure que l'oncogène isolé dix ans plus tôt à partir d'un rétrovirus, alors même que les cellules normales du même individu ne contenaient que la forme non mutée de ce gène.

Mécanismes d'activation des oncogènes cellulaires.

Sur la base d'expériences récentes nous pouvons conclure que les oncogènes cellulaires sont impliqués dans le contrôle de la croissance et de la différenciation cellulaire normale. De ce fait, ces gènes doivent être actifs à des temps précis et leur niveau d'expression doit être rigoureusement régulé. L'activation ou la mutation de tels oncogènes cellulaires peut se faire à divers niveaux: la lésion la plus fine est l'activation d'un oncogène par une mutation ponctuelle qui entraîne la modification d'un seul acide aminé dans le site actif de la protéine, changeant ainsi qualitativement ses propriétés. D'autres modifications sont plus grossières tels des réarrangements chromosomiques, des translocations de fragments de chromosomes ou l'amplification de la région d'un chromosome contenant un oncogène. Ces dernières modifications peuvent affecter quantitativement l'expression d'un oncogène. Un tel gène est alors surexprimé ou exprimé à un moment anormal du développement ou dans une cellule inappropriée. Dans une seule tumeur humaine plusieurs anomalies d'expression d'oncogènes peuvent se présenter, renforçant l'idée qu'une seule mutation n'est en général pas suffisante pour la formation d'un cancer, mais qu'une série de dérapages cellulaires sont nécessaires.

La fonction des oncogènes

Connaissant la structure primaire des oncogènes et de leurs protéines, cela ne nous permet pas de comprendre actuellement le mode d'action de toutes ces protéines. En analysant en détail les propriétés des cellules transformées par

des rétrovirus contenant un oncogène particulier et en utilisant des anticorps spécifiques contre les diverses protéines il a été possible de tirer un certain nombre de conclusions.

Un nombre restreint d'oncogènes encodent des facteurs de croissance sécrétés dans le milieu extracellulaire. Ils affectent ainsi directement la prolifération cellulaire.

Un deuxième groupe d'oncogènes encode des récepteurs (ou des portions de récepteurs) transmembranaires pour des facteurs de croissance. La présence de récepteurs mutés permet à la cellule d'échapper à un contrôle normal de la prolifération cellulaire.

Les protéines d'oncogènes d'un troisième groupe sont localisées essentiellement dans le cytoplasme, souvent associées à la face interne de la membrane cellulaire. Certaines d'entre elles sont des protéines kinases capables d'autophosphorylation qui phosphorylent des substrats cellulaires particuliers. Un grand nombre d'expériences suggèrent que les processus de phosphorylation et de déphosphorylation de certaines protéines cellulaires jouent un rôle important dans la régulation de la croissance. Une mutation dans ces oncogènes là, pourrait affecter l'équilibre subtile de cette régulation.

Les protéines encodées par les oncogènes du dernier groupe sont associées au noyau cellulaire. Pour certaines il a été démontré qu'il s'agit de facteurs de transcription interagissant directement ou indirectement avec des séquences spécifiques de l'ADN. Ces protéines peuvent coopérer avec d'autres facteurs de transcription et ainsi moduler le niveau d'expression de certains gènes, eux-mêmes directement ou indirectement impliqués dans la régulation de la prolifération ou de différenciation cellulaire.

ANTI-ONKOGENE ALS NEUE PRINZIPIEN DER TUMORSUPPRESSION

CHRISTOPH MORONI

Zellproliferation, wie alle biologischen Prozesse, unterliegt sowohl einer positiven wie einer negativen Regulation, somit stehen stimulierenden Mitose-Signalen Mitose-Inhibitoren gegenüber. Die Identifikation positiver Regulator-Gene, welche nach Mutation zu Krebsentstehung führen, lag dem Onkogen-Prinzip zugrunde. Neuerdings wurden auch negative Regulatoren identifiziert, Antagonisten der Onkogene, sie werden als Anti-Onkogene oder Suppressor-Gene bezeichnet. Wesentliche Elemente der Krebsentstehung sind somit Aktivierung von Onkogenen und Verlust von Suppressor-Genen.

Frühe Evidenz für die Existenz von Suppressor-Genen kam von klassischen Fusionsexperimenten zwischen Tumor- und Normalzellen. In solchen Hybriden ist der Normalphänotyp dominant über den Tumorphänotyp. Suppressor-Gene wurden in der Normal-Zelle postuliert, welche Malignität supprimieren. Solche Suppressor-Gene sind in der Zwischenzeit kloniert worden.

Gewisse Tumore zeigen charakteristische Deletionen einer bestimmten Chromosomenregion. Prototyp ist das Retinoblastom mit der Deletion 13q14. Man vermutete, dass innerhalb der Deletion Gene liegen, deren Verlust unerwünschte Mitosen auslöst, d.h. Suppressor-Gene. Diese Hypothese konnte beim Retinoblastom verifiziert werden. Das am Retinoblastom entwickelte Konzept scheint auch für gewisse klinisch häufige Tumorformen zu gelten, inklusive Mamma-, Colon-, Blasenkarzinom, Neuroblastom und andere.

In einem in unserem Labor entwickelten Maus-Mastozytom-Modell stimuliert sich die Zelle selbst durch einen autokrinen Mechanismus via Interleukin-3. Fusion der Mastozytom-Zelle mit einem Normal-Mastozytom supprimiert IL-3 Genexpression. Wir postulieren, dass ein Tumorsuppressor-Gen als negativer Regulator von IL-3 wirkt.

Substitution des fehlenden Suppressor-Gen in der Tumorzelle durch Einführen einer normalen Gen-Kopie sollte den Tumorphänotyp supprimieren. In kultivierten Retinoblastomzellen gelang dies durch die Einführung des Rb-Gens. Damit repräsentieren die Proteine der Suppressor-Gene neue therapeutische Prinzipien.

MOLECULAR AND CELLULAR PATHOLOGY OF NEURODEGENERATIVE DISEASE

BRIAN H. ANDERTON

Alzheimer's, Parkinson's and Motor neurone diseases are all the consequences of selective neuronal death. The corresponding vulnerable neurones in these diseases all exhibit characteristic cytopathologies which have certain common features.

The principal neuronal inclusion of Alzheimer's disease is the neurofibrillary tangle. Ultrastructurally, tangles are seen to be aggregates of paired helical filaments (PHF). Immunochemical and protein chemical studies have demonstrated that PHF are derived from several cytoplasmic proteins: the microtubule-associated proteins, τ and MAP2, neurofilaments, and ubiquitin. There is also circumstantial evidence that τ and neurofilaments are abnormally phosphorylated.

In the case of Parkinson's disease, Lewy bodies are also apparently formed from cytoskeletal proteins. Neurofilaments but not τ nor MAP2 have consistently been found to be present in Lewy bodies and these Lewy body-associated neurofilaments may too be abnormally phosphorylated. Ubiquitin is also present in the Lewy body.

Motor neurone disease has recently been found to exhibit unusual inclusion bodies in the spinal cord anterior horn cells that so far have only been labelled by ubiquitin antibodies. It remains to be seen if these inclusion bodies are also cytoskeletal in origin. However, these ubiquitin inclusion bodies do appear to be an excellent diagnostic marker of motor neurone disease.

In addition to the neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease, senile plaques are a major histopathological hallmark of the disease. Senile plaques consist of an extracellular core which is partly inorganic in character, being aluminosilicate, and partly proteinaceous. The protein component is the A4 or β -amyloid protein which is a polypeptide of 42 amino acids and molecular weight of 4200. This protein is derived from a larger precursor of around 700 amino acids which seems to be a membrane protein. The mechanism by which A4 amyloid protein is produced from the precursor has still to be elucidated.

There are several types of senile plaque morphologies and it is usually assumed that they represent different stages in development. A recently described senile plaque, termed plaque A, appears to be a region of altered neuropil texture with a central cell, probably a microglial cell. This suggests that plaques A may be caused by the abnormal behaviour of microglia.

Staining of senile plaques with antibodies has begun to reveal something of the biochemical processes that accompany plaque development. Senile plaques with an extracellular core are labelled in the core by antibodies to the A4 protein and antibodies to the heparan sulphate proteoglycan core protein; antibodies to α_1 -antichymotrypsin label plaques in the periphery. Antibodies to A4 after treatment of sections with formic acid have been found to label many "diffuse plaques" that have not previously been detected. Plaques A are also labelled by anti-A4, antiheparan sulphate proteoglycan core protein and antibodies to α_1 -antichymotrypsin; plaques A and diffuse plaques may be identical or be similar since they do not contain large deposits of amyloid nor dystrophic neurites. These plaques may represent the earliest stage of plaque development in which the extracellular matrix of the neuropil is one of the first structures to become abnormal, however, whether all such plaques go on to develop into classical neuritic plaques is not clear.

MOLECULAR BIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE

HUNTINGTON POTTER

Alzheimer's disease is a degenerative disorder of the central nervous system that results in a progressive loss of memory and other intellectual functions beginning in middle to late life (ALZHEIMER, 1907; for reviews, see PRICE, 1986, ABRAHAM and POTTER, 1989). Alzheimer's disease appears to occur both sporadically and in a familial (autosomal dominant) form with an overall prevalence estimated to be approximately 600 per 100,000. No clear evidence for an environmental, dietary, or infectious agent in the etiology of Alzheimer's disease has been found. Nor is there an effective treatment for preventing or arresting the neurodegenerative process.

The entry of molecular biology into the field of Alzheimer's disease has led to a great increase in our knowledge in the last few years. Several proteins involved in the neuropathology have been identified and their genes are providing a promising approach to finding the genetic defect underlying the familial forms of the disorder.

One of the main neuropathological lesions that characterize the brains of Alzheimer's disease patients is the neuritic or senile plaque, which consists of a spherical core of extracellular protein filaments surrounded by a halo of degenerating nerve cell processes. Extracellular protein filaments similar to those in the cores of neuritic plaques also occur in the walls of meningeal and intracortical blood vessels. The proteinaceous deposits in the cores of neuritic plaques and in blood vessels are referred to by the generic term "amyloid" – generally defined as an aggregate of extracellular 6–10 nm protein filaments that has certain tinctorial properties.

The first identified constituent of Alzheimer amyloid deposits was purified and sequenced from the amyloid in meningeal blood vessels (GLENNER and WONG, 1984). This protein, termed the β -protein, also proved to be the major constituent of the cores of the neuritic plaques of Alzheimer's disease and Down's syndrome (MASTERS et al., 1985, SELKOE et al., 1986) and served as the beachhead for cloning the gene encoding this protein. Four groups, independently and at nearly the same time, succeeded in using oligonucleo-

tide probes designed on the basis of the β -protein sequence to screen human brain cDNA libraries and obtain the corresponding gene for the Alzheimer's β -amyloid protein precursor (β APP) (GOLDGABER et al., 1987, KANG et al., 1987, TANZI et al., 1987, ROBAKIS et al., 1987). Analysis of an apparently full-length clone showed the precursor of the β -protein to be a 695 amino acid protein which resembles a cell surface receptor (KANG et al., 1987). The β -protein is a small portion of this polypeptide near its carboxy terminus, and includes part of the putative membrane spanning region and part of the adjacent extracellular domain.

α_1 -antichymotrypsin (ACT) in Alzheimer amyloid deposits

In a second, parallel line of experimentation, another component of the amyloid deposits of the cores of neuritic plaques and the walls of selected meningeal and cortical blood vessels in Alzheimer's disease brains was shown to be the serine protease inhibitor, α_1 -antichymotrypsin (ABRAHAM, SELKOE, and POTTER, 1988). ACT was also found to be part of the similar amyloid filaments present in the brains of Down's syndrome patients and very aged normal humans and monkeys. The possibility that ACT plays a role in the formation of Alzheimer amyloid deposits was suggested by the specificity of its localization and the tightness of its association with the amyloid fibers: (1) only ACT, but not other related protease inhibitors, was detected in Alzheimer amyloid, (2) ACT was not present in the cerebral amyloid of Creutzfeldt-Jakob disease, and (3) immunogold electron microscopy localized ACT on extensively purified and extracted amyloid fibers.

The origin of amyloid proteins in Alzheimer's disease

Whether proteins contributing to amyloid deposits in Alzheimer's disease are synthesized locally, or are derived from a blood-borne precursor, has been a matter of some debate because it may bear on the pathogenesis of the disease (for discussion, see ABRAHAM, SELKOE, and POTTER, 1988). With respect to the β -protein precursor, its expression can be found not only in neurons in the brain but in cells of various tissues, including spleen, kidney and heart. Thus, the neurons of the brain appears to be the most likely source of the β -protein found in Alzheimer amyloid deposits, but it is not yet possible to exclude the possibility that the β APP also circulates in the blood and reaches the brain through a defective blood-brain barrier.

The presence of ACT in Alzheimer amyloid deposits also opened the

question of the origin of this protease inhibitor. Because ACT is present in high concentration in the blood, a likely source of the inhibitor in Alzheimer's amyloid deposits is the circulation. However, we also found that both ACT messenger RNA and soluble ACT protein were greatly elevated in Alzheimer's disease grey matter, especially those areas most affected by neuropathology. *In situ* hybridization studies showed that reactive astrocytes in the region of neurodegeneration are actively synthesizing ACT (PASTERNAK et al., in press).

Role of proteases and inhibitors in amyloid formation

Proteases and their inhibitors, including α_1 -antichymotrypsin, exist in a dynamic equilibrium in many tissues of the body (for review, see ABRAHAM, SELKOE, and POTTER, 1988). There is a delicate balance in the organism between proteases and their inhibitors associated with various physiological processes. Any alteration in activity, amount or location of a protease inhibitor such as ACT could disrupt the dynamic maintenance of the local architecture or function of brain tissue. For example, a local excess of ACT might prevent a normal brain protease from clearing abnormal cleavage products of the β -protein precursor. Also the fact that ACT forms a complex with its target protease that cannot be dissociated by boiling in SDS and β -mercaptoethanol could explain the inclusion of the inhibitor in the Alzheimer amyloid filaments. Indeed, we have recently shown that the β -protein itself resembles the active site of serine proteases and binds to ACT in vitro to form an SDS-stable complex (unpublished).

Is α_1 -antichymotrypsin part of a brain "acute phase response"?

Since the concentration of ACT in the blood can increase 2–4fold in a few hours as part of the body's acute phase response to various types of inflammation, it was possible that the increase in ACT mRNA and protein we detected in AD represented a similar general response associated with pathological states in the central nervous system. We therefore asked whether ACT-positive cells also arose in areas of neuropathology associated with diseases unrelated to Alzheimer's disease or Down's syndrome. In Huntington's and Parkinson's disease, stroke and brain malignancy, astrocytes immunolabeled for α_1 -antichymotrypsin were found surrounding the areas of pathology (ABRAHAM, SHIRAHAMA, and POTTER, in preparation). From these results we conclude that the overexpression of ACT in the brain is

not *per se* a characteristic of Alzheimer's disease. Nor is it sufficient to cause ACT-associated amyloid deposition. Instead, ACT and its expression must either be aberrant in Alzheimer's disease, or its increased expression must be coupled with aberrant processing of the β -protein precursor protein in order for characteristic Alzheimer-like amyloid to form.

We consider it a particularly intriguing possibility that the overexpression of the protease inhibitor α_1 -antichymotrypsin in the various types of brain pathology may reflect a brain "acute phase" response not unlike the acute phase response elicited by inflammation in the periphery.

References

- ABRAHAM C. R., and POTTER H.: Alzheimer's disease: recent advances in understanding the brain amyloid deposits. *Bio/Technology* 1989; 7: 147-153.
- ABRAHAM C. R., SELKOE D. J., and POTTER H.: Immunochemical identification of the serine protease inhibitor α_1 -antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease. *Cell* 1988; 52: 487-501.
- ALZHEIMER A.: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg. Z. Psychiat. Psych-Gerichtl. Med.* 1907; 64: 146-148.
- GLENNER G. G., and WONG C. W.: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 1984; 122: 885-890.
- GOLDGABER D., LERMAN M. J., MCBRIDE O. W., SAFFIOTTI V., and GADJUSEK D. C.: Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 1987; 235: 877.
- KANG J., LEMAIRE H. G., UNTERBACK A., SALBAUM J. M., MASTERS C. L., GREZESCHIK K. H., MULTHAUP G., BEYREUTHER K., and MULLER-HILL B.: The precursor of Alzheimer disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature (Lond.)* 1987; 325: 733.
- MASTERS C. L., SIMMS G., WEINMAN N. A., MULTHAUP G., McDONALD B. L., and BEYREUTHER K.: Amyloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 1985; 82: 4245-4249.
- PRICE D. L.: New perspectives on Alzheimer's disease. *Ann. rev. Neurosci.* 1986; 9: 489-512.
- ROBAKIS N. K., RAMAKRISHNA N., WOLFE G., and WISNIEWSKI H. M.: Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 1987; 84: 4190.
- SELKOE D. J., ABRAHAM C. R., PODLISNY M. B., and DUFFY L. K.: Isolation of low-molecular weight proteins from amyloid plaque fibers in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 1986; 46: 1820-1834.
- TANZI R. E., GUSELLA J. F., WATKINS P. C., BRUNS G. A. P., ST. GEORGE-HYSLOP P., VAN KEUREN M. L., PATTERSON D., PAJAN S., KURNIT D. M., and NEVE R. L.: Amyloid β -protein gene; cDNA, mRNA distributions, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987; 235: 880.
- WONG C. W., QUARANTA V., and GLENNER G. G.: Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer disease are antigenically related. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 1985; 82: 8729-8732.

ETHISCHE ASPEKTE DER MODERNEN BIOLOGIE

FRANZ BÖCKLE

1. Im Unterschied zum Umgang mit toten Stoffen greift die Biotechnik im Extremfall ändernd in die Grundstruktur lebendiger Systeme ein. Insbesondere die rekombinante DNA-Technik erlaubt den verändernden Eingriff in die Erbsubstanz und entsprechende «Umplanungen» über die Arten hinweg. Dies eröffnet für die Beteiligten eine neue ethische Dimension der Verantwortung. *Allgemein* ist die Frage nach den *Folgen der Intervention* zu prüfen, und *speziell* stellt sich – besonders im Bereich der Medizin – die Frage nach der *Art des betroffenen Lebens*.

2. Da mögliche direkte wie indirekte Folgen längerfristig schwer einschätzbar sind, wird die Frage nach der Akzeptabilität unvermeidbarer Risiken kontrovers diskutiert. Manche fordern den Verzicht auf Entwicklung und Anwendung einer bestimmten Technik, bis ein mögliches Überwiegen negativer Spätfolgen ausgeschlossen werden kann. Doch das Prinzip der «Prädominanz der Negativprognose» ergibt kein hinreichendes Kriterium für das, was in der Gegenwart verantwortlich zu tun ist. Die Folgenabschätzung ist zwar für verantwortliches Handeln unerlässliche Voraussetzung. Das Problem liegt aber in der Wahrscheinlichkeit, mit der Folgen prognostizierbar sind, und genau diese entscheidende Frage wird mit der Annahme des Eintretens der Katastrophe ausgeblendet. Andererseits ist aber der gesellschaftliche Umgang mit den Risiken technischer Systeme auch durch einen umfassenden Risiko-Nutzen-Algorithmus nicht hinreichend zu fassen. Eine Abwägung der Chancen und Risiken ist ohne Wertung von Zielen und die Festlegung von Prioritäten nicht möglich. Hierzu ist die Ethik gefordert, denn sie hat es mit der Vernünftigkeit wertender Entscheidungen zu tun. Technische Möglichkeiten als soziale Optionen sind immer Möglichkeiten unter normativen Bedingungen. Das funktional Richtige ist zwar integrales Teilmoment verantwortlichen Handelns. Verantwortliches Handeln erschöpft sich aber nicht in der Verwirklichung blosser Funktionalitäten, hat doch das Handeln Konsequenzen in einem normativ geprägten gesellschaftlichen Zusammenhang. Dieser ist im Bekenntnis zur Unantastbarkeit der

Menschenwürde sowie in der Deklaration der Menschenrechte vorgegeben. Ethik hat die Wertzusammenhänge in ihrer realen Komplexität bewusst und verstehbar zu machen. Die konkrete Reflexion muss in einem interdisziplinären Dialog mit den Vertretern der einzelnen Disziplinen geleistet werden.

3. Zur Analyse des menschlichen Genoms

a) Erforschung der Genregulation

Abnormitäten und Störungen der Genregulation sind wahrscheinlich die Erklärung für viele bisher wenig verstandene Krankheiten. Man kann kaum erwarten, die Ursachen von Stoffwechselkrankheiten, von Störungen des Immunsystems oder von bösartigen Tumoren zu verstehen, ohne die Probleme der Regulation der Genexpression im Detail geklärt zu haben. Die entsprechende Grundlagenforschung ist unverzichtbar und im Prinzip unbestritten. Ethische Probleme können sich aus der dabei angewandten Methode ergeben. Keine Einwände ergeben sich gegen den Einsatz von transgenen Tieren. Gegen eine In-vivo-Entwicklung von Hybridenzellen aus der Verbindung von menschlichen und tierischen Genen bestehen keine ethischen Bedenken, sofern die menschlichen Gene differenzierten Körperzellen entstammen und nicht etwa undifferenzierte Zellen einer menschlichen Zygote verwendet werden.

b) Diagnose von Erbkrankheiten

Jeder Mensch hat in sittlicher Verantwortung selbst zu entscheiden, ob er seine Gene kennen will oder nicht. Diese Freiheit ist ein unentziehbares Recht sittlicher Selbstbestimmung. Genetische Berater haben dieses Recht der Selbstbestimmung zu achten und zu schützen. Dieses Recht genießt insbesondere Vorrang gegenüber der Notwendigkeit, das Gesundheitswesen zu rationalisieren. Wo wesentliche Bereiche der sittlichen Selbstbestimmung berührt werden, kommt die öffentliche Gesundheitsvorsorge an ihre Grenzen. Sittliche Selbstbestimmung nimmt aber den einzelnen in seinem Urteilen und Entscheiden in Pflicht. Dies bedeutet insbesondere

- für Eltern die Pflicht, bei gegebener Indikation (z. B. aufgrund der Familienanamnese oder des Alters) sich zu orientieren, welche Risiken für ein zu zeugendes Kind tatsächlich gegeben sind.
- Auf keinen Fall sind Eltern verpflichtet, die Geburt bereits gezeugter Kinder zu verhindern und einen kranken Fötus abzutreiben. Wir müssen

uns gegen jeden sozialen Zwang zur eugenischen Selektion entschieden zur Wehr setzen.

- Im Hinblick auf die Entwicklung neuer Marker zur Diagnose individueller Krankheitsdispositionen muss gelten: Ein Arbeitnehmer hat selbst zu entscheiden, ob er eher das Arbeitsplatzrisiko oder das Gesundheitsrisiko eingehen will. Auch im Zusammenhang mit dem Abschluss einer Kranken- und Lebensversicherung darf eine genetische Analyse nur mit Zustimmung des Betroffenen durchgeführt werden. Im Falle einer Verweigerung darf ihm auch kein versicherungsrechtlicher Nachteil entstehen. Alle durch Genomanalyse gewonnenen Daten fordern einen qualifizierten Datenschutz.

c) *Gentherapie*

Die *somatische Gentherapie* ist eine spezielle Form der Substitutionstherapie. Die fehlende Körperfunktion wird durch die Übertragung genetischer Information in Form von klonierter DNA hergestellt. Gegen eine solche Therapieform erheben sich keine prinzipiellen ethischen Bedenken. Leider ist noch keine konkrete Therapie anwendungsreif. Solange die Vorbedingungen nicht geklärt sind und solange Nebenwirkungen nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können, dürfen solche Verfahren auch nicht zugelassen werden. Der Übergang vom Tierversuch auf den Menschen verlangt eine besonders grosse Vorsicht. Insbesondere muss geklärt werden, dass

- die Vektorsysteme sicher sind und den Organismus nicht schädigen;
- das neue Gen stabil in die gewünschte Zielstelle eingebaut wird;
- das neue Gen dort korrekt exprimiert wird;
- das neue Gen und sein Produkt weder die Zelle noch den Organismus schädigen;
- das neue Gen nicht in unbehandelte, insbesondere Keimbahnzellen, eintritt.

Gentherapie an Keimbahnzellen wäre vom Ziel her betrachtet wünschenswert. Sie käme nicht nur einem kranken Individuum, sondern seinen Nachkommen zugute. Doch die im Tierversuch angewandten Methoden gestatten zumindest bisher kein gezieltes Einbringen der gewünschten Information in eine befruchtete Eizelle. Dies gilt auch für die Versuche, bei denen Spermien als Vektoren benützt werden. Eine Therapie, die den Namen verdient, ist solange nicht möglich. Überdies müssten bei der Klärung der technischen Bedingungen im Humanbereich und zur Prüfung des Therapieerfolgs menschliche Embryonen experimentell zur Verfügung gestellt werden.

Schliesslich muss der Sinn und Nutzen dieser Therapie in Frage gestellt werden. Denn selbst wenn beide Erzeuger für das gleiche Gen homozygotisch sind, bestünde die Chance, dass man einen gesunden Embryo diagnostizieren und sich entwickeln lassen könnte. Dies würde immer die sicherere Methode bleiben. Aus all diesen Gründen gibt es aus heutiger Sicht weder eine medizinische Indikation noch eine ethische Legitimation zur Genmanipulation an Keimbahnzellen.

ETHISCHE ASPEKTE DER BIOLOGIE

HANS RUH

1. Einleitung: die Ambivalenz

Wer sich in Probleme der Bioethik einlässt, bekommt es sofort mit deren mehrdimensionalen Ambivalenz zu tun: Man gerät in die Zwickmühle von auch ethisch gut begründeten therapeutischen und zivilisatorischen Zielen einerseits, schwerwiegenden Gefährdungen andererseits, oder: Man denunziert als Ethiker in der medizinisch-biologischen Forschung Risiken und Verstösse gegen ethische Werte und nimmt plötzlich wahr, dass unsere Gesellschaft generell mit solchen Risiken und Verstössen, etwa in der Energiefrage, im Umweltverhalten, im Umgang mit nichtmenschlichen Lebewesen, bereits in fast unauflösbarer Weise verknüpft ist.

Der Ethiker ist sich so einerseits der guten Gründe für den Fortschritt der Forschung bewusst. Andererseits muss er unerbittlich nach Schwachstellen, Grenzüberschreitungen und Gefährdungen fragen. Ein ganzes Bündel solcher Schwachstellen eröffnet sich auf der Linie ungeklärter und nicht völlig durchreflektierter Voraussetzungen des wissenschaftlichen Fortschritts.

2. Identifizierung ungeklärter Voraussetzungen

2.1. Die Dominanz wohlfahrtsorientierter und zivilisatorischer Werte des autonomen Menschen.

Wie das moderne Paradigma überhaupt, lebt die Forschung von der übergrossen Plausibilität von Werten, welche sich an therapeutischen Erfolgen, Leidensverminderung und zivilisatorischen Erleichterungen orientieren. Weniger gefragt und plausibel sind Werte wie Ehrfurcht vor dem Leben, eigene Bewältigung von Leiden, langfristige Zukunftssicherung usw. Die Verabsolutierung der zuerst genannten Werte durch den autonomen Menschen eröffnet die Perspektive einer «Schiefen Ebene».

Ein Beispiel: Es ist prinzipiell nicht einzusehen, warum nicht im Zuge einer – allenfalls einmal möglichen – Keimbahntherapie nicht auch eugeni-

sche Gesichtspunkte einfließen sollten. Menschliche Autonomie, ethische Relativierung und langsame Angewöhnung lassen erwarten, dass es prinzipiell keine Tabus mehr gibt bzw. dass der Mensch der Plausibilität der prinzipiellen Enttabusierung ausgeliefert ist.

Was bedeutet dieser ethische Relativismus?

2.2. Die menschliche Vernünftigkeit als brüchige Voraussetzung.

Die von der Forschung zumindest implizit gemachte Voraussetzung, dass der Forscher wie letztlich auch die Verantwortlichen in der Gesellschaft vernünftig handelnde Akteure seien, geht an der anthropologischen Realität, insbesondere am Faktum der Sünde, vorbei.

Was bedeutet die ungesicherte Vernünftigkeit des Menschen?

2.3. Die prinzipielle Nichtdurchführbarkeit eines ethisch-politischen Regelmechanismus in grossen Einheiten.

Das gute Gefühl der Forschung stützt sich, neben dem Vertrauen auf wissenschaftliche Kompetenz, ab auf die Verantwortungsbereitschaft der wissenschaftlichen Gemeinschaft und den regulatorischen Willen der Gesellschaft. Angesichts anthropologischer Gegebenheiten, kultureller Unterschiede und konkurrenzzieller Zwänge ist ein solcher Regelungsmechanismus weltweit illusorisch.

Was bedeutet die regulative Unfähigkeit für die Forschung?

2.4. Die Problematik des Wissens um die Folgen.

Forschung unter Berücksichtigung aller möglichen Folgen ist unmöglich; Forschung ohne Berücksichtigung aller Folgen ist gefährlich, wie wir heute aus anderen Wissenschaftszweigen wissen.

Wie geht die Forschung mit diesem Dilemma um?

2.5. Die Problematik des Umgangs des Menschen mit dem Zuwachs an Wissen.

Ungeklärt ist, ob der Mensch mit dem Zuwachs an Wissen umgehen kann, das ihm aus der Gentechnologie zukommt. Zu denken ist an das frühzeitige Wissen um später im Leben ausbrechende Krankheiten, Versicherungsfragen, Datenschutz- und Machtprobleme.

Wieviel Wissen erträgt der Mensch?

2.6. Das Verhältnis des Menschen zur nichtmenschlichen Natur.

Die Forschung tut so, als ob die Frage der Eigenrechte der nichtmenschlichen Natur kein Problem darstellte. Ungeklärt sind weiter die Folgen auch kleiner menschlicher Eingriffe und Veränderungen in der Natur unter einem langfristigen Horizont.

Wie lässt sich Anthropozentrik ethisch und naturgeschichtlich begründen?

2.7. Forschung und gesellschaftliche Prioritäten.

Ungeklärt bleibt endlich die Frage, ob nicht die moderne Forschung letztlich eine zwar sinnvolle zivilisatorische Erleichterung für eine Minderheit bringt, indessen aber die Welt durch nicht gelöste elementare Probleme (Gewalt, Krieg, Fehlentwicklung, Umweltzerstörung, Zerstörungspotentiale, Immunschwächen usw.) zugrunde geht.

Wie steht es mit der gesamtgesellschaftlichen Verantwortung der Forschung?

3. Ansätze für Problemlösungen

Erste Vorbedingung für Problemlösungen ist eine schonungslose Analyse ungeklärter Voraussetzungen, und zwar auch durch die wissenschaftliche Gemeinschaft. Weiter: Auch Naturwissenschaftler sollten vermehrt die Bereitschaft bekunden, ihre Forschungsgegenstände nicht allein als Detailprobleme, sondern auch auf dem Hintergrund ethischer und gesamtgesellschaftlicher Problemstellungen zu behandeln. Dazu gehört etwa die Frage, ob die Strategie der medizinisch-biologischen Forschung auch als Teil und auf dem Hintergrund des modernen Fortschrittsparadigmas zu rechtfertigen ist.

Diese Postulate erfordern eine Veränderung im Verhältnis von Forschung und Ethik in dem Sinne, dass die Forschung ethische Problemstellungen autonom einbezieht.

Zur Problemlösung gehört weiter die Bereitschaft der Forscher zu einer rechtlich verbindlichen Regelung in einem minimalen, aber ethisch hochsensiblen Bereich, z. B.: Ehrfurcht vor dem Leben, Verzicht auf Kommerzialisierung etwa im Blick auf Embryonen, Verzicht auf Keimbahntherapie, Anerkennung der Rechte zukünftiger Generationen, Schutz nichtmenschlicher Lebewesen, Folgenanalyse. Die Zustimmung zu solchen minimalen aber kategorischen juristischen Regelungen ist allerdings nur zu verlangen unter der Voraussetzung, dass wir heute wohl wissen, dass sich unsere Einstellungen ändern werden. (Allerdings ist letzteres eben gerade Teil des Problems.)

Zentral im Blick auf das Ganze ist aber die Bereitschaft der wissenschaftlichen Gemeinschaft wie der einzelnen Forscher, autonom ethisch verantwortlich zu handeln und die Voraussetzungen dafür zu schaffen.

Prof. Brian H. Anderton,
Medical School,
St. George's Hospital,
London

Prof. Dr. Franz Böckle,
Katholisch-Theologische Fakultät,
Universität Bonn

Prof. Dr. Max Burger,
Friedrich-Miescher-Institut,
Basel

Prof. Dr. Heidi Diggelmann,
Schweizerisches Institut für
experimentelle Krebsforschung,
Epalinges

Prof. Dr. Jürgen Drews,
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG,
Basel

Dr. Ted Friedmann,
Department of Pediatrics,
Center for Molecular Genetics,
UCSD School of Medicine,
La Jolla, California

Prof. Dr. Bernard Mach,
Département de Microbiologie,
Centre Médical Universitaire,
Genève

Dr. phil. François Meyer,
Institut für Molekularbiologie I,
ETH Hönggerberg, Zürich

Dr. Max Giger,
Mitglied des Vorstandes
der FMH,
Winterthur

Prof. Dr. Christoph Moroni,
Institut für Medizinische
Mikrobiologie, Basel

Dr. Hansjakob Müller,
Abteilung Humangenetik,
Universitätskinderklinik,
Basel

Dr. Huntington Potter,
Harvard Medical School,
Department of Neurobiology,
Boston

Prof. Dr. Hans Ruh,
Institut für Sozialethik,
Universität Zürich

Dr. Anna Marie Skalka,
Fox Chase Cancer Center,
Institute for Cancer Research,
Philadelphia

Prof. Dr. Alfred Pletscher,
Präsident Schweiz. Akademie
der Medizinischen Wissenschaften,
Basel

Dr. Michael Steinmetz,
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG,
Basel

Prof. Dr. Charles Weissmann,
Institut für Molekularbiologie I,
ETH Hönggerberg, Zürich

Prof. Dr. Kaspar Winterhalter,
Laboratorium für Biochemie,
ETH Zentrum, Zürich

Prof. Dr. Rolf M. Zinkernagel,
Institut für Pathologie,
Universität Zürich