

### ERFORSCHUNG DER BERGKRANKHEIT: MEDIZINISCHES LABOR AUF 4559 METER ÜBER MEER

*Kopfschmerzen, Brechreiz, Schlaflosigkeit, Atemnot, Bewusstseinsstörungen, Lungen- oder Gehirnödeme – die Symptome der Bergkrankheit können sehr unterschiedlich sein. Seit mehr als zehn Jahren erforscht Oswald Oelz, Spezialist für Bergkrankheit und selber Alpinist, dieses Leiden.*

Während des Sommers verwandeln Oswald Oelz (Professor für Innere Medizin, Stadtspital Triemli Zürich) und seine Kollegen und Kolleginnen die Capanna «Regina Margherita» im Monte-Rosa-Massiv jeweils für etliche Tage in ein medizinisches Forschungslabor. In dieser höchstgelegenen Schutzhütte Europas auf 4559 m ü.M. studieren sie an freiwilligen Alpinisten die akute Bergkrankheit, auch Höhenkrankheit genannt.

Oswald Oelz hat die Bergkrankheit 1986 beim Besteigen des Himalayagipfels Makalu (8463 m ü.M.) am eigenen Leib erfahren, als er viel zu schnell viel zu hoch aufgestiegen war. Auf 6900 m ü.M. entwickelte er ein schweres Höhenlungenödem (HLÖ). Für sein Überleben war, neben der Zufuhr von Sauerstoff, ein sofortiger Abstieg nötig. Doch Absteigen konnte Oelz in diesem Zustand nicht mehr, und eine Bergung mit dem Helikopter war auch nicht möglich (Helikopter sind nur bis in Höhen um 5000 m einsatzfähig). Das Medikament Nifedipin hat Oswald Oelz damals das Leben gerettet. Dieser Calcium-Antagonist, der zur Behandlung koronarer Herzkrankheiten gebraucht wird, war noch nie bei einem HLÖ eingesetzt worden. Nachdem Oelz 20 mg Nifedipin sublingual eingenommen hatte, linderten sich seine Symptome. Daraufhin war er in der Lage, den Abstieg anzutreten – mit Hilfe weiterer Dosen Nifedipin.

Die Bergkrankheit kann bei anfälligen Personen bereits ab 2500 m ü.M. auftreten. Ab 3500 m ist sie recht häufig. Die Symptome treten in Abhängigkeit von Akklimatisation und Geschwindigkeit des Aufstiegs auf (als Daumenregel wird empfohlen, in Höhen über 2500–3000 m den Schlafplatz um höchstens 300 m/24 h zu erhöhen). In leichten Fällen verschwinden die Symptome nach einigen Tagen der Anpassung. Ab und zu entwickelt sich jedoch eine akute Bergkrankheit – lebensbedrohende Lungen- oder Gehirnödeme können sich bilden.

#### *Notfallmedikament für Extremsituationen*

Seit mehr als zehn Jahren studiert Oswald Oelz die Bergkrankheit an freiwilligen Alpinisten. Die Versuchspersonen steigen in weniger als 24 Stunden aus dem Tiefland bis zur

Capanna «Regina Margherita». Für unterwegs werden umfassende Sicherheitsvorkehrungen (Sauerstoffvorräte, Bergungsmöglichkeit durch Helikopter) getroffen. In der Schutzhütte werden die Alpinisten medizinisch untersucht: Blut- und Atemproben werden analysiert, das Herzvolumen gemessen und der arterielle Blutdruck bestimmt. Auch Röntgenaufnahmen der Lunge sind möglich. Die Forscher und Forscherinnen konnten zeigen, dass Personen, die zu einem HLÖ neigen, eine ungenügende Steigerung der Ventilation auf Hypoxie aufweisen. Dadurch entwickeln sie bei Höhenexposition eine pulmonale Hypertonie. Indem Flüssigkeit aus den Lungenkapillaren in die Alveolen übertritt, entsteht ein HLÖ. Die Forschungen haben ergeben, dass Nifedipin durch die Gefässerweiterung den Blutdruck in den Lungen senkt und dass bei allen HLÖ-Patienten eine klinische Besserung eintrat (OELZ et al., 1989). Wie Oswald Oelz betont, ist die kausale Therapie des HLÖ jedoch weiterhin der sofortige Abstieg bzw. Abtransport. Die Behandlung mit Nifedipin sollte lediglich eine Notfalltherapie für Bergsteiger in Extremsituationen darstellen.

Eine andere erfolgversprechende Notfalltherapie ist die kombinierte Anwendung von Dexamethason und einer Überdruckkammer (KELLER et al., 1995). Eine solche Kammer (220 cm lang, Durchmesser 65 cm) lässt sich mit Hilfe einer Fusspumpe aufblasen. Darin kann sich der Bergkranke bei einem Luftdruck erholen, welche einer Höhe von 2250 m entspricht. Eine Überdruckkammer verspricht rasche, doch nur für eine kurze Zeit anhaltende Linderung. Die Wirkung von Dexamethason dagegen setzt erst nach rund einer Stunde ein, hält dann aber für rund zehn Stunden an.

#### *Literatur*

OELZ, O., MAGGIORINI, M., RITTER, M., WABER, U., JENNI, R., VOCK, P. & BÄRTSCH, P. 1989. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. – *Lancet*, 1241–1244.

KELLER, H.-R., MAGGIORINI, M., BÄRTSCH, P. & OELZ, O. 1995. Simulated descent v dexamethasone in treatment of acute mountain sickness: a randomised trial. – *BMJ* 310, 1232–1235.

### VEREINFACHTES IMPFEN DANK MASSGESCHNEIDERTEN MIKROKUGELN?

*Forscher der ETH Zürich stellen bioabbaubare Mikrokugeln her, die die Nadel einer Injektionsspritze passieren können. Wird ein Impfstoff in solche Kügelchen «verpackt», so genügt anstelle der bis heute nötigen drei Impfungen eine einzige Injektion – dies haben Tierversuche gezeigt.*

Schon seit langem sucht die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Möglichkeit, Menschen mit nur einer Injektion (statt mit dreien) gegen Infektionskrankheiten zu immunisieren. Dies hätte vor allem für ländliche Gebiete der dritten Welt eine grosse Bedeutung. Denn dort ist es schon sehr schwierig, bei Impfaktionen alle Kinder zu erfassen, geschweige denn die zwei Auffrischungs-Vakzinationen zu verabreichen, die erst die wirksame Immunität gewährleisten.

### *Bioabbaubare «Verpackung»*

Wie der Presse- und Informationsdienst der ETH Zürich in Zusammenarbeit mit dem Centre de documentation et d'information scientifiques (CEDOS) mitteilte, ist dieses Ziel nun etwas näher gerückt. Eine Arbeitsgruppe unter Leitung von Bruno Gander, Wissenschaftler an der Abteilung Galenische Pharmazie der ETH Zürich, hat bioabbaubare Mikrokugeln entwickelt, die Impfstoffe enthalten. Diese Kügelchen haben einen Durchmesser von wenigen  $\mu\text{m}$  und können mit einer Injektionsspritze verabreicht werden. Die Mikrokugeln bestehen aus Poly-(D,L-Laktat) (PLA) und Poly-(D,L-Laktat-Glykolat) (PLGA). Solche bioabbaubaren Polymere werden bereits für chirurgische Nähte sowie als Träger für Arzneistoffe mit Depotwirkung verwendet. Sie bauen sich im Körper innerhalb weniger Wochen zu Milchsäure und Glykolsäure ab.

Die praktische Anwendung dieser «Vakzin-Container» hat das Zürcher Team gemeinsam mit Immunologen des Biochemischen Instituts der Universität Lausanne unter der Leitung von Giampietro Corradin erprobt. Die Arbeiten wurden durch den Schweizerischen Nationalfonds und die WHO unterstützt. Das Verpacken der Impfstoffe in Mikrokugeln hat mehrere Vorteile. Erstens wird ein Teil der Kügelchen von den Makrophagen (Abwehrzellen des Immunsystems) verschluckt und verdaut und aktiviert so das Immunsystem. Zweitens bleiben die restlichen Mikrokugeln im Gewebe als Depot zurück. Während einiger Wochen werden sie dort abgebaut, und der Impfstoff wird allmählich freigesetzt. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass die so induzierte Immunantwort von der Kinetik der Antigenfreisetzung, dem Polymertyp (Verhältnis von Milchsäure/Glykolsäure) und der Grösse der Mikrokugeln abhängig ist (THOMASIN et al., 1996). Massgeschneiderte Mikrokugeln scheinen also eine vielversprechende «Verpackung» für Impfstoffe zu sein.

### *Künftig nur eine Impfung nötig?*

Noch bestehen einige der heute verwendeten Impfstoffe – etwa gegen Röteln und Kinderlähmung – aus abgetöteten oder abgeschwächten Krankheitserregern. Doch wird heute

wenn möglich nur noch mit Fragmenten von Oberflächenantigenen geimpft (z. B. bei Grippe, Hepatitis B, Cholera und Keuchhusten). Um eine genügende Immunantwort zu erhalten, verwendet man in den klassischen Vakzinen meist Aluminium-Hydroxid als Adjuvans. Trotzdem sind nach der ersten Injektion immer mindestens noch zwei weitere nötig, um einen sicheren Impfschutz zu erhalten. Den Wissenschaftlern unter Bruno Gander und Giampietro Corradin ist es nun gelungen, Mäuse mit einer einzigen Injektion von Mikrokugeln gegen Starrkrampf zu immunisieren (MEN et al., 1995; THOMASIN et al., 1996). Die Versuchstiere entwickelten nach einer einzigen Injektion von in Mikrokugeln «verpackten» Starrkrampf-Antigenen eine starke Immunität, ähnlich wie nach einer dreimaligen Injektion von Starrkrampf-Antigenen kombiniert mit Aluminium-Hydroxid. Die ersten Ergebnisse eines anderen Versuches, der zurzeit mit Malaria-Antigenen läuft, sind ebenfalls ermutigend (MEN et al., 1996; THOMASIN et al., 1996). Versuche am Menschen müssen nun zeigen, ob sich die neue Methode auch in der Humanmedizin erfolgreich anwenden lässt.

### *Literatur*

MEN, Y., THOMASIN, C., MERKLE, H.P., GANDER, B. & CORRADIN, G. 1995. A single administration of tetanus toxoid in biodegradable microspheres elicits T cell and antibody responses similar or superior to those obtained with aluminium hydroxide. – *Vaccine* 13, 683–689.

MEN, Y., GANDER, B., MERKLE, H.P. & CORRADIN, G. 1996. Induction of sustained and elevated immune responses to weakly immunogenic synthetic malaria peptides by encapsulation in biodegradable polymer microspheres. – *Vaccine* (im Druck).

THOMASIN, C., CORRADIN, G., MEN, Y., MERKLE, H.P. & GANDER, B. 1996. Tetanus toxoid and synthetic malaria antigen containing PLA/PLGA-microspheres: Importance of polymer degradation and antigen release for immune response. – *J. Controlled Release* (im Druck).

## **AUF DER SONNE IST DER ÜBERSCHALLKNALL EIN STÄNDIGES PHÄNOMEN**

*Ein Forschungsteam des Institutes für Astronomie der ETH Zürich konnte kürzlich zum ersten Mal die Merkmale der Überschallströmungen und der von ihnen ausgelösten Schocks auf der Sonne beobachten.*

Beim Vergleich der Geschwindigkeiten in den Atmosphären verschiedener Himmelskörper ist nicht der Absolutwert der Geschwindigkeiten wichtig, sondern das Verhältnis zur Schallgeschwindigkeit. In Erdbodennähe beträgt die Schall-

geschwindigkeit rund 1000 Kilometer pro Stunde und wird im allgemeinen von natürlichen Erscheinungen nicht überschritten (Windgeschwindigkeiten über 100 km/h kommen nur während starken Stürmen vor). Flugzeuge hingegen durchbrechen die Schallgrenze regelmässig und produzieren in der Luft eine Schockwelle, welche als knallartiges Geräusch wahrgenommen wird.

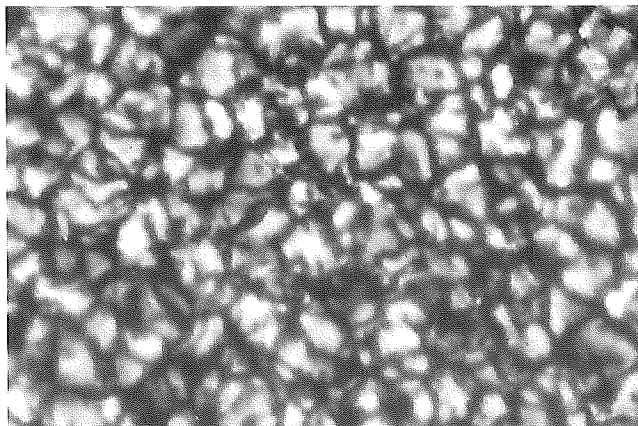
### *Ständiger Orkan*

Ganz andere Verhältnisse herrschen hingegen in der Sonnenatmosphäre, wo die Schallgeschwindigkeit rund 25 000 km/h beträgt. Wie die Abteilung Öffentlichkeitsarbeit und Aussenbeziehungen der ETH Zürich mitteilte, hat eine schweizerisch-deutsche Arbeitsgruppe unter der Leitung von Sami K. Solanki, Wissenschaftler am Institut für Astronomie der ETH Zürich, festgestellt, dass in der Sonnenatmosphäre Überschallströmungen häufig sind. Die Gasteilchen rasen mit bis zu 40 000 km/h durch die Sonnenatmosphäre und erzeugen mächtige Schockwellen. Auf der Sonne ist folglich der Überschallknall ein ständiges, durch das solare Gas produziertes Phänomen.

Um die Strömungen in der Sonnenatmosphäre zu berechnen, verwendeten die Wissenschaftler physikalische Modelle, die auf Arbeiten von europäischen und amerikanischen Forscherteams aufbauen. Den Durchbruch brachte aber erst die Zusammenarbeit mit Michele Bianda, Leiter des Istituto Ricerche Solari Locarno (IRSOL). Das IRSOL beherbergt in Orselina oberhalb von Locarno das leistungsfähigste Sonnenteleskop der Schweiz. Die Wissenschaftler verglichen die Vorhersagen der Simulationen mit den Beobachtungen, welche mit dem Gregory-Coudé-Teleskop am IRSOL gemacht wurden. Der erstklassige Spektrograph des Teleskops konnte das Licht dank der extrem hohen Auflösung in seine Einzelfarben zerlegen. Wichtig für das Gelingen der Arbeit war zudem, dass während der Beobachtungen über Locarno zeitweise Luftruhe herrschte. Dank dieser Voraussetzungen liessen sich die Merkmale der Überschallströmungen und der von ihnen ausgelösten Schocks auf der Sonne weltweit zum ersten Mal beobachten (SOLANKI et al., 1996).

### *Modellcharakter?*

Die Sonne ist der uns am nächsten gelegene und am besten studierte Stern. Oft haben die an der Sonne gewonnenen Erkenntnisse einen allgemeinen Charakter und treffen für eine Grosszahl anderer Sterne zu. So erwarten die Wissenschaftler aufgrund der Entdeckung von Überschallströmungen auf der Sonne, dass die meisten Sterne solche Strömungen aufweisen.



Ausschnitt der Sonnenoberfläche (mit dem Teleskop aufgenommen): Die einzelnen Konvektionszellen (helle Flecken), in denen Orkane durch Gasströmungen entstehen, haben eine mittlere Grösse von 1500 km (Bild Göran Scharmer, Schwedische Akademie der Wissenschaften).

### *Literatur*

SOLANKI, S.K., RÜEDI, I., BIANDA, M. & STEFFEN, M. 1996. On the detection of shocks in the solar granulation. – *Astron. Astrophys.* 308, 623–630.

## NATIONALES ZENTRUM FÜR AGRARÖKOLOGIE

*Die Agrarforschung soll künftig verstärkt nach Bewirtschaftungsformen suchen, bei denen Ökonomie und Ökologie im Einklang stehen. Eine wichtige Rolle spielt dabei die neugeschaffene Forschungsanstalt für Agrarökologie und Landbau (FAL). Diese wurde Mitte Jahr von Vertretern des Bundesamts für Landwirtschaft und Wissenschaftlern in Zürich-Reckenholz vorgestellt.*

Die gegenwärtige Reform der Agrarpolitik, welche 1992 mit der Verabschiedung des 7. Landwirtschaftsberichtes durch Bundesrat und Parlament begonnen hat, verändert auch die Agrarforschung. Einerseits sollen bei der Forschung bis 1997 14 Millionen Franken (13,5% der Mittel) eingespart werden. Andererseits fordert die Öffentlichkeit mehr Markt und mehr Ökologie. Die Ziele der künftigen Agrarforschung sind somit aufgezeigt: klare Prioritäten setzen, knappe Mittel effizient nutzen sowie eine nachhaltige Produktion, die Ökologie, Ökonomie und soziale Aspekte berücksichtigt.

Als Folge der Umstrukturierungen und Redimensionierungen wurden die Eidgenössischen Forschungsanstalten von sieben auf sechs reduziert. Neu ist Anfang Jahr die Eidgenössische Forschungsanstalt für Agrarökologie und Landbau (FAL) geschaffen worden. Die FAL geht aus der

Forschungsanstalt für landwirtschaftlichen Pflanzenbau in Zürich-Reckenholz und der Forschungsanstalt für Agrikulturchemie und Umwelthygiene in Liebefeld-Bern hervor.

### *Forschung für eine nachhaltige Produktion*

Der Hauptsitz der FAL in Zürich-Reckenholz umfasst vier Fachsektionen, die hauptsächlich Forschung im Acker- und Wiesenbau betreiben. Drei weitere Sektionen sind in Liebefeld untergebracht; sie bilden das Institut für Umweltschutz und Landwirtschaft (IUL). «Die FAL trägt zu einer nachhaltigen Entwicklung im landwirtschaftlich genutzten Raum bei. Ihre Forschung dient der integrierten Produktion und dem biologischen Landbau sowie dem Schutz von Boden, Wasser, Luft und Lebewesen» umriss Alfred Brönnimann, Direktor der FAL, die hochgesteckten Ziele des neugeschaffenen Zentrums für Agrarökologie.

Ein Forschungsbereich in Zürich-Reckenholz ist der ökologische Ausgleich. Blumenwiesen, Buntbrachen, Hecken, Hochstammobstbäume und andere wertvolle Lebensräume sollen den heute gleichförmig genutzten landwirtschaftlichen Raum bereichern. Solche Flächen werden vom Bund mit Beiträgen unterstützt.

### *Blumen für das Auge und die Vielfalt*

In Zürich-Reckenholz laufen beispielsweise Versuche über das Ansäen und die Pflege von Buntbrachen. Früher waren Brachen noch Bestandteil der Fruchtfolge jedes Bauernhofs und dienten der Erholung des Bodens. Buntbrachen bieten aber auch wichtige Lebensräume für Insekten, Vögel und Kleinsäuger. Auf vielen intensiv genutzten Ackerflächen sind heute aber kaum mehr vielfältige Pflanzenbestände zu erwarten, da im Boden hauptsächlich keimfähige Samen von landwirtschaftlichen «Problemunkräutern» wie Klebern oder Melden überlebt haben. Artenreiche Bestände müssen deshalb meist durch die Saat von Mischungen einheimischer Wildblumen neu geschaffen werden.

Die FAL Reckenholz erforscht nun zusammen mit Partnern wie der Schweizerischen Ingenieurschule für Landwirtschaft in Zollikofen, der Universität Bern oder der ETH Zürich, wie sich die Pflanzenbestände und die darin lebenden Insekten entwickeln. Die Fachleute vergleichen Saatmischungen, Anlage- und Pflegeverfahren an verschiedenen Standorten miteinander, mit dem Ziel, möglichst artenreiche Bestände über längere Zeit zu erhalten. Zudem sollen die Kosten und der Arbeitsaufwand der Bauern möglichst tief gehalten werden, ohne dass dabei der ökologische Wert der Flächen vermindert wird. Wichtig sind aber auch Antworten auf Fragen wie: Welchen Nutzen oder welche Gefahren brin-

gen ökologische Ausgleichsflächen für die angrenzenden Ackerkulturen und Wiesen? Oder wie kann die Vielfalt auch ausserhalb dieser Ausgleichsflächen gefördert werden?

### *Forschungsschwerpunkte Luft und Klima*

Das IUL in Liebefeld-Bern befasst sich mit der Früherkennung und Prognose landwirtschaftlicher Umweltprobleme. Hier untersuchen die Forscher und Forscherinnen beispielsweise, wie sich der Luftschadstoff Ozon auf Kulturpflanzen auswirkt. Freilandversuche und Modellrechnungen haben gezeigt, dass die heutige Ozonbelastung je nach Region und Kultur deutliche Ertragseinbussen bewirkt. Die Landwirtschaft ist aber nicht nur Empfängerin von Luftschadstoffen, sondern produziert selber auch klimarelevante Gase. So erforscht man am IUL zum Beispiel, wie sich die unterschiedliche Haltung von Nutztieren und Lagerung von Mist und Gülle auf die Emission von Methan und Lachgas auswirken.

Die Agrarforschung kann die neuen und komplexen Aufgaben nur bewältigen, wenn eng mit andern Forschungsinstituten im In- und Ausland zusammengearbeitet wird. Wichtig ist auch, dass trotz komplexer Zusammenhänge am Schluss wieder durchführbare Lösungen und Massnahmen für die Praxis gefunden werden.

Der Forschungskatalog 1996–1999, der erstmals von den Anstalten gemeinsam herausgegeben wurde, informiert übersichtlich über alle Forschungs- und Entwicklungsprojekte sowie nationale und internationale Zusammenarbeiten. Der Katalog ist dreisprachig (deutsch, französisch und englisch). Er ist als Buchausgabe bei der Bibliothek der Eidgenössischen Forschungsanstalt für Agrarwirtschaft und Landtechnik Tänikon (FAT) erhältlich und steht auf Internet <http://www.admin.ch/sar/> zur Verfügung.

SUSANNE HALLER-BREM

### DAS «WHO IS WHO» DER PRIONENFORSCHUNG: DIE PROJEKTE AN DER UNIVERSITÄT UND ETH ZÜRICH

*Die Universität Zürich ist in der Erforschung des Rinderwahnsinns und der möglichen Folgen für den Menschen europaweit führend. Dies verdankt sie vor allem dem Molekularbiologen Charles Weissmann. Aber auch andere Arbeitsgruppen befassen sich an der Universität und der ETH Zürich mit den Prionenkrankheiten – sei es mit deren Genese, sei es mit deren Wirkungen. Die folgende Übersicht, die in ähnlicher Form im Journal der Universität Zürich 4/1996 erschienen ist, gibt Auskunft über die wichtigen Projekte im Bereich der Prionenforschung.*

**Charles Weissmann**, Ordentlicher Professor für Molekularbiologie und Direktor des Instituts für Molekularbiologie, Universität Zürich: Weissmanns Arbeitsgruppe hat in Versuchen mit PrP-losen Mäusen die «nur-Eiweiss-Hypothese» von Stanley Prusiner erhärtet, wonach der Rinderwahnsinn und andere Erkrankungen des Zentralnervensystems durch ein Prion hervorgerufen werden, das offenbar teilweise oder ganz aus PrP<sup>Sc</sup> («Scrapie Prion-Protein») besteht und keine Nukleinsäure enthält. Die mit Prionen inokulierten PrP-losen Mäuse blieben nämlich zeitlebens gesund und vermehrten den Erreger nicht. PrP<sup>Sc</sup> ist eine modifizierte Form von PrP<sup>C</sup> («zelluläres Prion-Protein»). Letzteres ist ein normales Protein, das im nicht infizierten Wirtsorganismus vorkommt. Nach Infektion mit Prionen findet offenbar eine Umwandlung von PrP<sup>C</sup> in PrP<sup>Sc</sup> statt. Die Erzeugung von Prionen aus normalem PrP<sup>C</sup> im Reagenzglas ist das nächste Ziel der Arbeitsgruppe.

**Adriano Aguzzi**, Oberarzt am Institut für Neuropathologie (Universitätsspital Zürich), welches letzten Dezember vom Bundesamt für Gesundheitswesen zum Schweizerischen Referenzzentrum für menschliche Prionenkrankheiten bestimmt worden ist. Aguzzi ist Leiter dieses Referenzzentrums, dessen wichtigste Aufgabe die Erfassung und Abklärung der Verdachtsfälle ist. Wenn irgendwo in der Schweiz ein Verdacht bezüglich einer menschlichen Prionen-Erkrankung wie Creutzfeldt-Jakob auftritt, muss dies dem Referenzzentrum sofort gemeldet werden, welches dann die verschiedenen morphologischen und molekularen Untersuchungen koordiniert und durchführt. Weitere Aufgaben des Zentrums sind zum Beispiel die Beratung in Form von Fortbildung und Publikationen, etwa betreffend Umgang mit Patienten und infektiösem Material.

**Bruno Oesch**, Lehrbeauftragter und Wissenschaftler am Institut für Hirnforschung, Universität Zürich: Seine Arbeitsgruppe hat den Produktionsort des normalen Prionproteins mittels *in situ* Hybridisierung erforscht. Dabei wurde gefunden, dass sowohl Nerven- wie auch Gliazellen das Prionprotein produzieren. Weiter hat die Arbeitsgruppe einen Einfluss von PrP<sup>C</sup> auf die Aktivierung von Astrozyten nach einer Nervenläsion gefunden. Diese Befunde deuten auf eine Rolle in der Kommunikation zwischen Nerven- und Gliazellen hin.

Weiter ergab sich auch ein Ansatz zur Diagnose von Prionenerkrankungen beim Rind. Dabei wird eine veränderte Form des Prionproteins nachgewiesen, die nur im Zusammenhang mit der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) vorkommt. Erste Versuche haben ergeben, dass dieses Testverfahren an klinisch kranken Kühen angewendet werden kann.

**Irène Tobler-Kost**, Titularprofessorin für Zoologie am Pharmakologischen Institut der Universität Zürich: Das Prionprotein spielt eine zentrale Rolle bei neurodegenerativen Prionenerkrankungen, doch seine normale Funktion im Zentralnervensystem ist noch unklar. Es wird unter anderem postuliert, dass die Erkrankungen durch den Verlust der normalen Funktion des Proteins zustandekommen.

In Toblers Experimenten wurde nun erstmals gezeigt, dass bei Mäusen, die kein Prionprotein bilden, der durch die innere Uhr gesteuerte Ruhe-Aktivitätsrhythmus sowie die Schlafregulation verändert sind. Dieser Befund ist auch deshalb von Bedeutung, weil in einer der vererbten Formen der Prionenerkrankung, der fatalen familiären Insomnie, gerade die Schlafregulation in einer äusserst drastischen Weise betroffen ist.

**Hans-Peter Lipp**, Ausserordentlicher Professor für Anatomie am Anatomischen Institut, Universität Zürich: Ausgehend von der Annahme, dass das Entstehen und die Ausbreitung von BSE durch eine Inaktivierung des Prion-Genes vermieden werden kann, hat Lipps Arbeitsgruppe untersucht, ob eine gezielte Ausschaltung des Prion-Genes und damit die vollständige Ausschaltung des infektiösen Proteins, schwerwiegende Verhaltensstörungen und andere Effekte nach sich zieht. Dabei hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass bei sogenannten Knockout-Mäusen bis ins Alter von zwei Jahren kaum Störungen des Lernverhaltens zu erkennen sind.

Die Arbeitsgruppe untersucht nun seit zwei Jahren, ob prionenfremde Mäuse in grossen Freigehegen auch der natürlichen Selektion durch Hitze, Kälte und Greifvögel standhalten.

ten. Ein Jahr haben sie gemäss Lipp bereits gut überstanden. Das bedeutet, dass die durch die Ausschaltung des Prion-Genes verursachten Veränderungen offenbar hinreichend kompensiert werden können.

**Rudolf Glockshuber**, Professor für Molekularbiologie der Proteine, und **Kurt Wüthrich**, Professor für Biophysik am Institut für Molekularbiologie und Biophysik der ETH Zürich: Ziel der Arbeiten von Glockshubers Team ist die strukturelle und physikalisch-chemische Charakterisierung des Prionproteins und seiner funktionellen Segmente. Dabei liegt das Hauptinteresse in der Analyse der Faltung und thermodynamischen Stabilität des Prionproteins der Maus. Die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur des Prionproteins ist Gegenstand einer Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Wüthrich.

Den beiden Forschergruppen ist nun ein wichtiger Durchbruch gelungen, indem sie erstmals die dreidimensionale Struktur eines Prionproteins mittels magnetischer Kernresonanz-Spektroskopie (NMR) in Lösung ermittelten. Dabei fanden sie heraus, dass der Abschnitt PrP (121-231), der 111

Aminosäuren des Prionproteins der Maus umfasst, eine definierte, in sich abgeschlossene dreidimensionale Struktur aufweist, während der restliche Teil des Prionproteins in der PrP<sup>C</sup>-Form wahrscheinlich nur gering strukturiert ist. Die Struktur von PrP(121-231) zeigt kaum Ähnlichkeit mit bekannten Proteinstrukturen und stellt ein neues, bisher unbekanntes Strukturmotiv dar, das sowohl  $\alpha$ -Helices als auch ein  $\beta$ -Faltblatt enthält.

**Rolf M. Zinkernagel**, Professor für Experimentelle Immunologie und Direktor des Instituts für Experimentelle Immunologie, Universität Zürich: Zinkernagels Team untersucht an Mäusen, ob und wie das Immunsystem die Entstehung und den Verlauf von Prionenkrankheiten beeinflusst. Dabei findet eine Zusammenarbeit mit **Hans Hengartner**, ebenfalls Ordentlicher Professor für Experimentelle Immunologie am selben Institut, und mit dem Pathologen Adriano Aguzzi statt.

ANDRÉ ROTHENBÜHLER & SUSANNE HALLER-BREM

