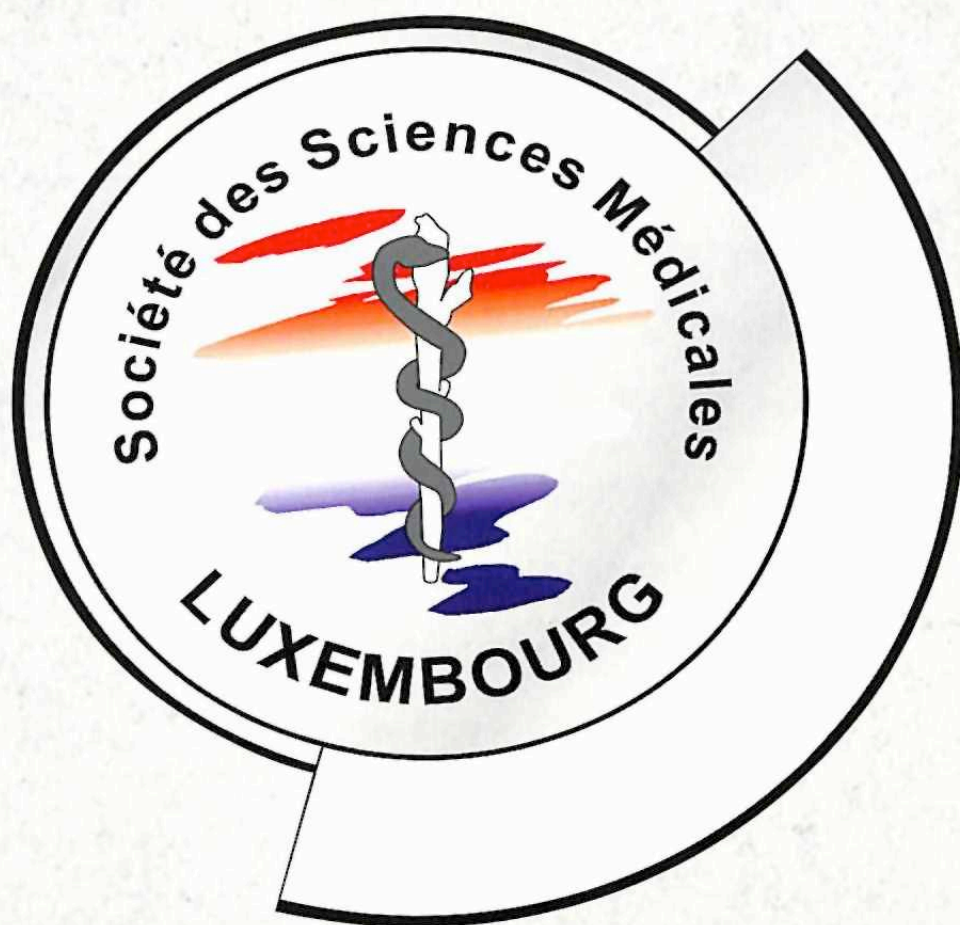


BULLETIN de la



SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

2/03

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg

2

2003

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

www.ssm.lu

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président: Prof. H. Metz FRCP (Edin.)
Vice-président: Prof. R. Wennig
Secrétaire général: Dr M. Keipes
Trésorier: Dr M. Schroeder;
Membres: Dr G. Berchem; Prof. M. Dicato FRCP (Edin.);
Jacqueline Genoux-Hames (pharmacienne);
Prof. Cl. Muller;
Dr R. Stein; Dr G. Theves; Dr R. Welter.
Membres cooptés: Dr R. Blum; Dr P. Burg;
Prof. Ch. Pull; Dr P. Putzeys.

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration: Dr M. Keipes, secrétaire général
Dr P. Burg, assistant au secrétaire
Clinique Ste-Thérèse,
36, rue Zithe, L-2763 Luxembourg
Tél: ++352 48 41 31 – Fax: ++352 26 31 03 93
GSM: ++352 091 199 733
E-mail: mkeipes@pt.lu
Comptes en banque:
Banque Raiffeisen LU41 0090 0000 2353 0009
CCPL LU51 1111 0004 4860 0000
Dexia LU14 0024 1014 1150 0000
Rédaction: Dr G. Theves et Dr G. Berchem
63, rue de Luxembourg, L-8140 Bridel
Tél: ++352 33 99 69 – Fax: ++352 26 330 781
E-mail: georges.theves@pt.lu et
berchem.guy@chl.lu

Copyright 2003 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: saint-paul luxembourg

Sommaire

• L'impact de l'intervention de crise sur la prise en charge des patients présentant un trouble de personnalité <i>C. Damsa et al.</i>	87
• L'oncologie radiothérapeutique au Grand-Duché de Luxembourg <i>F. Metzler et al.</i>	97
• Case Report: Early detection of synchronous thyroid carcinoma and malignant melanoma by fluorodeoxyglucose positron emission tomography <i>M. Shen et al.</i>	111
• Case Report: Primitive abscess of the great epiploon: clinical case and literature review <i>M. Shen et al.</i>	117
• 10 years Department of immunology at the LNS, 30 and 31 Oktober 2002	121
• VIRIM-Netzwerk	139
• Interregionaler Wissenschaftspreis für die Abteilung Immunologie	141
• Prof. Rudolf M. Hess zum 90. Geburtstag <i>K. Karbowski</i>	143
• Nécrologie: Le Dr Jean Weirich <i>H. Metz</i>	149
• Nécrologie: Le Dr Ed. Welter <i>H. Metz</i>	150
• Vignette historique: Luxemburgs erste Ärztevereinigung <i>H. Kugener</i>	153
• Les publications dans les revues scientifiques à l'étranger	175
• Calendrier des conférences et présentations	189

L'impact de l'intervention de crise sur la prise en charge des patients présentant un trouble de personnalité

Cristian Damsa, Thierry Di Clemente, Odile Massarczyk,
Joëlle Hauptert, Charles Pull*

Remerciements

- Ce travail a été réalisé grâce à la participation des Docteurs Véronique Calvisi, Jean-Jacques Wirtz et Adina Predescu, de Monsieur Romain Differding, Madame Oxanna Rogovy, Madame Anne Giuliani-Guillain et de Madame Nadine Ruckert.
- Nous tenons à remercier particulièrement les Professeurs Antonio Andreoli et Michel De Clercq, Monsieur Roland Geeraert et Madame Lina Balestriere pour leur aide quant à l'élaboration théorique de nos outils psychothérapeutiques.

L'impact de l'intervention de crise sur la prise en charge des patients présentant un trouble de personnalité

Résumé

Ce travail se propose d'étudier l'impact des interventions de crise sur la prise en charge de patients présentant un trouble de personnalité ayant consulté le service d'urgences psychiatriques du Centre Hospitalier de Luxembourg. Tous les patients présentant un diagnostic de trouble de personnalité (axe II, critères DSM IV) ont été retenus, même si le motif de consultation en urgence était en rapport avec un trouble diagnostiqué sur l'axe I (critères DSM IV). Les données ont été recueillies rétrospectivement et comparent les patients ayant consulté le service d'urgences psychiatriques sur une durée de cinq mois, du 01/09/2001 au 31/01/2002, avec les patients qui ont pu bénéficier d'une intervention de crise et consulté du 01/09/2002 au 31/01/2003. Les résultats montrent une diminution significative des hospitalisations volontaires et une augmentation significative du

- Service de Psychiatrie, Centre Hospitalier de Luxembourg; 4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg. **Communication** présentée au Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Langue Française, 2-5 juin 2003, Lyon.

Adresse de l'auteur correspondant:

Cristian Damsa – 3, Chaussée de Watermael – 1160 Bruxelles – Belgique –
Fax : 00 32 2 6605834 – E-mail: c.damsa@bluewin.ch

nombre des suivis ambulatoires après l'introduction des interventions de crise. Le cadre théorique de nos interventions psychothérapeutiques est exposé brièvement lors de la discussion. Ces résultats soulignent l'intérêt des interventions de crise aux urgences psychiatriques pour améliorer la prise en charge des patients qui présentent un trouble de personnalité.

Mots-clés: troubles de personnalité; urgences psychiatriques; intervention de crise; hospitalisation volontaire; suivi ambulatoire.

The impact of crisis intervention on the management of patients with personality disorder

Abstract

The aim of this study was to investigate in psychiatric emergency unit at Hospital Center of Luxembourg the impact of crisis intervention on the management of patients with personality disorder. There were included in this study all the patients with the diagnosis of personality disorder (axis II, criteria DSM IV), even the reason for emergency consultation was related to a disorder diagnosed on the axis I (criteria DSM IV). Data were retrospectively collected to compare patients examined in the psychiatric emergency unit during five months, from 1st September 2001 to 31st January 2002, with those examined from 1st September 2002 to 31st January 2003 and able to benefit from a crisis intervention. The results show a significant reduction of voluntary hospitalizations and a significant increase of the number of patients with more than five outpatient consultations, after the introduction of crisis interventions. The theoretical frame of our psychotherapeutic interventions is briefly exposed. The results of this study emphasize the importance of crisis interventions in psychiatry for improving the management of patients with a personality disorder.

Keywords: personality disorder; psychiatric emergency; crisis intervention; voluntary hospitalization; ambulatory follow-up.

Introduction

De nombreux auteurs ont souligné l'intérêt d'une prise en charge psychothérapeutique à partir des urgences psychiatriques, afin d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients, qui sollicitent de plus en plus les services d'urgences. Plusieurs initiatives afin de mieux répondre à un besoin accru de psychothérapies en urgence ont vu le jour à travers le monde: centre de thérapies brèves [1], centre d'accueil et de crise [2], service d'urgences psychiatriques [10], unité de crise et d'urgences psychiatriques [7], approches intégrées des urgences psychiatriques [13]. Les interventions de crise ont montré une efficacité en tant que début d'un processus psychothérapeutique [6], mais aussi en diminuant le nombre d'hospitalisations en psychiatrie [11], ce qui a par ailleurs un important impact économique [4].

Après un travail préliminaire, décrivant la tentative des auteurs d'introduire le concept de l'intervention de crise dans un service d'urgences psychiatriques d'un hôpital général [5], nous nous sommes actuellement interrogés sur la spécificité de nos interventions de crise. Comment aborder les liens entre des «interventions de crise» spécifiques aux urgences psychiatriques et l'amorce de suivis psychiatriques ambulatoires, sans essayer d'approcher la nature de la situation de crise et des processus thérapeutiques mobilisés? L'importance de la prise en compte des troubles de personnalité au cours des situations de crise a été soulignée par Gilliéron [9]. L'auteur précise que, dans la majorité des cas, les premières consultations en psychiatrie seraient motivées par une crise soit «relationnelle» (conflits divers), soit «organique» (détérioration organique quelconque), soit «intrapSYchique» (épuisement d'un système de défense). Un déséquilibre survenant dans l'organisation de la personnalité serait souvent le facteur déclenchant des situations de crise.

C'est ainsi que ce travail se propose d'étudier l'impact des interventions de crise à la fois sur le nombre d'hospitalisations et sur les suivis psychiatriques ambulatoires des patients présentant un trouble de personnalité, tout en tenant compte de l'ensemble des patients ayant consulté durant la période de l'étude.

Méthodologie

Une description méthodologique exhaustive a été décrite dans un travail préliminaire [5].

Nous avons comparé le nombre d'interventions psychiatriques et le nombre d'hospitalisations avant et après l'introduction du concept d'intervention de crise, dans un service d'urgences psychiatriques, actuellement en développement, situé au Centre Hospitalier de Luxembourg. Les données ont été recueillies rétrospectivement et comparent les patients ayant consulté le service d'urgences psychiatriques sur une durée de cinq mois, du 01/09/2001 au 31/01/2002 (Période-I), avec des patients qui ont pu bénéficier d'une intervention de crise et consulté du 01/09/2002 au 31/01/2003 (Période-II). Tous les patients présentant un diagnostic de trouble de personnalité (axe II, critères DSM IV) ont été retenus, même si le motif de la consultation en urgence était en rapport avec un trouble diagnostiqué sur l'axe I (critères DSM IV).

Durant les deux périodes de l'étude, seuls ont été retenus les patients ayant nécessité une intervention psychiatrique urgente durant les jours ouvrables de 08 heures à 18 heures. Cette limitation aux heures ouvrables a été motivée par la difficulté de réaliser des interventions de crise durant le service de garde, en rapport avec un nombre réduit des intervenants (un assistant avec possibilité de faire appel à un psychiatre). Durant la période-I, le service d'urgences psychiatriques a été organisé avec des ressources humaines comparables à la période-II (deux assistants, dont au moins un assistant en fin de formation, sous la super-

vision d'un chef de service). Le chef de service, ainsi qu'un des deux assistants ont été les mêmes pour les deux périodes de l'étude; les seuls changements entre les deux périodes portent sur l'introduction du concept d'intervention de crise et sur le remplacement d'un assistant en cinquième année de formation avec un autre assistant, également en cinquième année de formation. Au moment de l'étude les assistants avaient au moins deux ans d'expérience dans les urgences psychiatriques et ils suivaient au moins une troisième année de formation psychothérapeutique, en dehors de l'hôpital où s'est déroulée l'étude. Les deux assistants suivaient une formation personnelle d'inspiration psychanalytique, le psychiatre chef de service ayant une formation psychothérapeutique de type cognitivo-comportementale. Des références psychothérapeutiques de type systémique étaient également présentes, car tous les participants avaient suivi au moins à un moment de leur formation des cours dans cette orientation théorique. En dehors de la supervision dans le cadre de l'hôpital, les deux assistants avaient chacun un superviseur individuel (depuis trois et cinq ans, respectivement) en même temps qu'une supervision de groupe, en dehors de l'hôpital où s'est déroulé l'étude. Les indications et le déroulement des interventions de crise étaient systématiquement discutés entre les deux assistants, avec une disponibilité constante de la part du psychiatre, chef de service. En même temps que les urgences psychiatriques, les assistants assuraient la psychiatrie de liaison. Les demandes de consultations non urgentes n'ont pas été prises en compte dans cette étude. Les interventions de crise ont été faites selon le modèle décrit par Antonio Andreoli [1] et Michel De Clercq [8].

Les diagnostics (critères DSM IV) ont été recueillis rétrospectivement pour la période-I et prospectivement pour la période-II, en retenant dix catégories diagnostiques ; plusieurs diagnostics ont été parfois retenus pour un même patient (Tableau I).

Le fait d'avoir choisi le seuil de cinq consultations pour évaluer le suivi ambulatoire est en rapport avec la possibilité d'avoir des statistiques fiables par le système de facturation de l'hôpital (le tarif facturé change après la 5^e consultation) et semble relativement adapté à la durée des deux périodes de cinq mois de l'étude.

Les calculs statistiques utilisés ont été le chi carré pour tester l'homogénéité des proportions et le test t-Student pour la comparaison des temps moyens des consultations pendant la période-I versus la période-II.

Résultats

Après l'introduction des interventions de crise le nombre des patients ayant consulté le service d'urgences psychiatriques a augmenté de 37,9 % (de 240 à 331 consultations) pour les patients présentant un trouble de personnalité, par rapport à une augmentation de seulement 10% (de 499 à 549 consultations) pour l'ensemble des patients. La durée cumulée des entretiens psychiatriques a aug-

menté de 55,9% après l'introduction des interventions de crise, la durée moyenne d'une consultation augmentant de 42,8 minutes à 60,6 minutes. Il n'y a pas de différences significatives entre les diagnostics des patients ayant consulté les urgences psychiatriques pour les deux périodes étudiées (Tableau I).

Les patients présentant un trouble de personnalité ont nécessité moins d'hospitalisations volontaires ($p < 0,001$), tout en augmentant le nombre de leurs consultations psychothérapeutiques ambulatoires ($p < 0,001$), après l'introduction des interventions de crise. Ces résultats se retrouvent au niveau de l'ensemble de patients ayant consulté les urgences psychiatriques, même si la diminution des hospitalisations et l'augmentation des suivis ambulatoires sont moins importants (Figure 1). La diminution des hospitalisations porte uniquement sur les hospitalisations volontaires, probablement en raison du faible pourcentage des hospitalisations non volontaires.

Il est intéressant d'observer que la diminution des hospitalisations grâce à l'intervention de crise porte uniquement sur les femmes ($p < 0,001$), Tableau I.

Après l'introduction des interventions de crise on constate une augmentation significative de la proportion des patients avec plus de cinq consultations ambulatoires de 17,3% à 24,7% ($p = 0,007$) et une augmentation significative des entretiens familiaux de 2,5% à 19,9% ($p < 0,001$).

Discussion

1. Cadre théorique de nos interventions

La recherche d'une prise en charge spécifique et efficace pour des patients présentant des troubles de personnalité est identifiée comme étant un enjeu important par plusieurs auteurs [3, 12].

De la même façon que Gilliéron [9], nous soutenons la spécificité du premier entretien, qui peut être différent des entretiens directifs (DSM IV, ICD 10), mais aussi des entretiens psychanalytiques classiques, où le thérapeute prend en considération l'ensemble de la dynamique intrapsychique du patient. Les entretiens directifs exploratoires préconisés par les auteurs des classifications DSM IV ou ICD 10 visent à classer le patient dans l'une des catégories diagnostiques décrites. Après avoir posé un diagnostic descriptif DSM IV ou ICD 10, en vérifiant si des critères diagnostiques sont remplis, il nous semble important de prendre également en compte la relation transférentielle. Au-delà des critères diagnostiques, envisager la méthode analytique nous permet d'interroger la relation psychothérapeutique amorcée dès le premier entretien au sein du cadre spécifique des situations d'urgences. Une approche psychodynamique des premiers entretiens serait une démarche hypothético-déductive où l'on émet des hypothèses fondées sur la relation transférentielle instaurée entre le thérapeute et le patient. Ces hypothèses seraient préliminaires à une élaboration théorico-clinique qui nous permettrait d'affiner le diagnostic de trouble de personnalité. L'esquisse de la

symptomatologie dans une situation de crise reflète bien rarement toute la complexité et le polymorphisme que revêt la structure de la personnalité du patient, qui ne peut être découverte que dans le décours d'une relation psychothérapeutique à plus long terme. Ceci explique notre choix lors de cette étude de ne pas avoir précisé de quel trouble de personnalité il s'agissait, en cumulant les diagnostics hétérogènes de «troubles de la personnalité».

Tenant compte de la tendance des patients à concentrer des pulsions inconscientes sur le thérapeute, nous essayons d'envisager les relations d'objet (l'objet étant une personne réelle ou fantasmatique sur laquelle se dirigent les désirs du patient). Ainsi, les conflits initiaux, dont les traces sont perceptibles dans le quotidien, sont revécus dans le contexte de la relation thérapeutique, dans une situation présente et immédiate, dont le patient et le thérapeute sont les protagonistes. C'est à la faveur de cette reviviscence transférentielle que le patient pourra élaborer une nouvelle solution ou une conduite davantage en accord avec la réalité, au lieu d'un refoulement rigide.

Dès le premier entretien, l'utilisation d'hypothèses diagnostiques concernant la personnalité des patients, nous permet de cibler nos interventions autour des «barrières au traitement», présentes chez de nombreux patients. Ces résistances prennent forme notamment dans les interruptions prématurées du suivi psychothérapeutique proposé, qui se retrouvent très fréquemment chez des patients présentant des troubles de la personnalité. Comment «utiliser» la dynamique de la crise en essayant de permettre aux patients d'adopter pour des problèmes invétérés une solution nouvelle, lorsque tel est leur désir. Finalement, notre travail psychothérapeutique réside dans la levée des résistances face au désir inconscient, plutôt que dans son investigation stricte.

Dans le cadre des situations rencontrées aux urgences psychiatriques, il sera nécessaire de se poser constamment la question à quel niveau devrait porter notre intervention? Selon le moment de la relation thérapeutique il s'agira d'interprétation, de réaménagement rapide du système de défense dans un changement à minima, ou encore d'engagement dans un processus élaboratif thérapeutique à plus long terme.

Le contexte thérapeutique des situations de consultation en urgence met en scène d'une part un patient, avec un désir de guérir accru et d'autre part un thérapeute investi d'un savoir, et pour le moins d'un pouvoir de guérison, à l'image d'un cadre psychothérapeutique classique. Si la situation paraît dynamiquement semblable, c'est sans tenir compte de la pression qu'exerce la pulsion. Il suffit de voir les débordements et l'intensité de la symptomatologie mis en scène par le patient dans le cadre des urgences psychiatriques pour prendre la mesure de l'urgence réelle de la pulsion. C'est donc d'un point de vue économique que la relation thérapeutique semble différente.

Nous pouvons partir de l'hypothèse que le psychothérapeute sera investi à la mesure du quantum d'affect en œuvre et ce, d'autant plus que la notion de crise,

dépositaire d'un potentiel d'énergie pulsionnelle important viendra catalyser la relation transférentielle. Dès lors, les premiers entretiens paraissent particulièrement propices pour permettre au patient de prendre conscience de cet état de tension interne, au moyen d'interprétations implicites, portant sur la représentation pulsionnelle qui se trouvera activement investie.

II. Discussion

Les principales limitations méthodologiques de cette étude portent sur l'absence de données concernant l'évolution des patients au-delà de cinq mois (ce qui ne permet pas d'évaluer l'éventuel bénéfice d'interventions de crise à plus long terme) et sur le fait que seulement une partie des patients ayant consulté lors de période-II ont effectivement bénéficié des interventions de crise (ce qui diminue la spécificité des comparaisons). Toutefois, pour que les données de la période-II puissent être comparables avec celles de la période-I, l'étude doit porter sur l'ensemble des patients.

Les points forts de cette étude reposent sur le recueil des données fiables quant à la durée et au nombre de consultations (grâce au système de facturation luxembourgeois), ainsi que sur la formation des assistants aux interventions de crise: expérience de travail dans des équipes ayant l'habitude de ce type d'interventions, formation psychothérapeutique personnelle, supervision individuelle et de groupe en dehors de l'hôpital pendant toute la durée de l'étude.

L'augmentation du nombre de consultations aux urgences psychiatriques après l'introduction des interventions de crise, pourrait être le reflet de l'intérêt des patients et des médecins traitants (qui envoient plus fréquemment les patients) pour des entretiens psychothérapeutiques aux urgences. Cet intérêt semble accru pour les patients qui présentent un trouble de personnalité, par rapport à l'ensemble de patients ayant consulté les urgences.

Les interventions de crise, par leur spécificité, font que la durée moyenne des entretiens augmente, ainsi que le nombre d'entretiens familiaux. Il est intéressant d'observer la diminution significative des hospitalisations volontaires, alors que les interventions de crise restent sans influence significative sur les hospitalisations non volontaires. Ceci est en rapport avec les indications des interventions de crise, qui ne s'adressent pas en première ligne à des patients nécessitant une hospitalisation non volontaire en raison d'un risque de passage à l'acte auto ou hétéroagressif immédiat (comme dans des états maniaques francs, des troubles dépressifs avec caractéristiques psychotiques, ou des décompensations psychotiques aiguës). La diminution significativement plus importante des hospitalisations des patients présentant un trouble de la personnalité, par rapport aux patients avec autres diagnostics (Tableau 1) semble confirmer nos hypothèses de travail quant à la spécificité des interventions de crise. Le nombre de patients ayant choisi de continuer un suivi ambulatoire (plus de cinq consultations) après un premier entretien aux urgences montre une augmentation significative après

l'introduction des interventions de crise ($p=0,007$). Ceci représente un des objectifs de l'intervention de crise, le travail sur «les barrières au traitement», enjeu important surtout pour les patients présentant un trouble de la personnalité.

La diminution des hospitalisations grâce à l'intervention de crise porte uniquement sur les femmes ($p<0,001$). Ce résultat semble en rapport avec une incidence accrue des troubles de personnalité parmi les femmes ayant participé à l'étude, mais ceci peut également suggérer que les hommes consultent pour des problématiques plus graves, où une hospitalisation est plus difficilement évitable, malgré une intervention de crise. Le fait que les trois intervenants lors des interventions de crise étaient des hommes pourrait également avoir un effet au niveau du transfert, voire du contre-transfert, avec des répercussions sur l'alliance thérapeutique et sur la prise en charge des patients.

Conclusion

L'identification et la prise en charge d'éventuels troubles de personnalité aux urgences représentent un enjeu important, même si le motif de la consultation semble éloigné des troubles de la personnalité. Après avoir posé un diagnostic descriptif DSM IV ou ICD 10, en vérifiant si des critères diagnostiques sont remplis, il nous semble important de prendre également en compte la relation transférentielle. La diminution significative des hospitalisations volontaires, conjointement à une augmentation significative du nombre de patients avec plus de cinq consultations ambulatoires, observées après l'introduction des interventions de crise, montre l'intérêt des psychothérapies aux urgences. Les patients présentant un trouble de personnalité sous-jacent sont ceux pour qui l'intervention de crise diminue le plus le taux d'hospitalisation, ce qui soutient l'intérêt de l'hypothèse de travail de crise relative aux «barrières au traitement». Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature et soulignent l'importance de développer le concept de l'intervention de crise aux urgences psychiatriques, afin d'améliorer la prise en charge des patients.

Bibliographie

1. Andreoli A, Lalive J, Garrone G (eds): Crise et intervention de crise en psychiatrie, Paris, Simep, 1986.
2. Baillon G: Accueil, urgence, crise, que choisir?, *Inf. Psychiatr*, 1988; 64: 1087-1101.
3. Bender DS, Dolan RT, Skodol AE, Sanislow CA, Dyck IR, McGlashan TH, Shea MT, Zanarini MC, Oldham JM, Gunderson JG: Treatment utilization by patients with personality disorders. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 295-302.
4. Bengelsdorf H, Church JO, Kaye RA, Orlowski B, Alden DC: The cost effectiveness of crisis intervention. Admission diversion saving can offset the high cost of service. *J Nerv Ment Dis*, 1993; 181 (12): 757-762.

5. Damsa C, Di Clemente T, Hauptert J, Predescu A, Calvisi V, Pull C: L'intervention de crise dans un service d'Urgences Psychiatriques diminue le nombre d'hospitalisations volontaires en psychiatrie. In press, Ann Méd Psychol, 2003; (9).
6. Dazord A, Gerin P, Reith B, Iahns JF, Andreoli A: Crisis intervention: assessment process and long-term follow-up of patients. Encéphale, 1992; 18 (6): 639-645.
7. De Clercq M: Urgences psychiatriques et interventions de crise. Eds. De Boeck & Larcier Paris, Bruxelles, 1997.
8. De Clercq M, Dubois V: Crisis intervention models in the French-speaking countries. Crisis, 2001; 22 (1): 32-38.
9. Gilliéron E: Le premier entretien en psychothérapie. Eds. Dunod, Paris, 2000.
10. Hillard JR: Manual of Emergency Psychiatry, Washington DC, American Psychiatric Press, 1990.
11. Hugo M, Smout M, Bannister J: A Comparison in hospitalization rates between a community-based mobile emergency service and a hospital-based emergency service. Aust NZJ Psychiatry, 2002; 36 (4): 504-508.
12. Links PS: Developing effective services for patients with personality disorders. Can J Psychiatry, 1998; 43 (3): 251-259.
13. Oldham JM, DeMasi ME: An integrated approach to emergency psychiatric care. New Dir Ment Health Serv, 1995; 67: 33-42.

Figure 1. Diminution du taux d'hospitalisations, après l'introduction de l'intervention de crise.

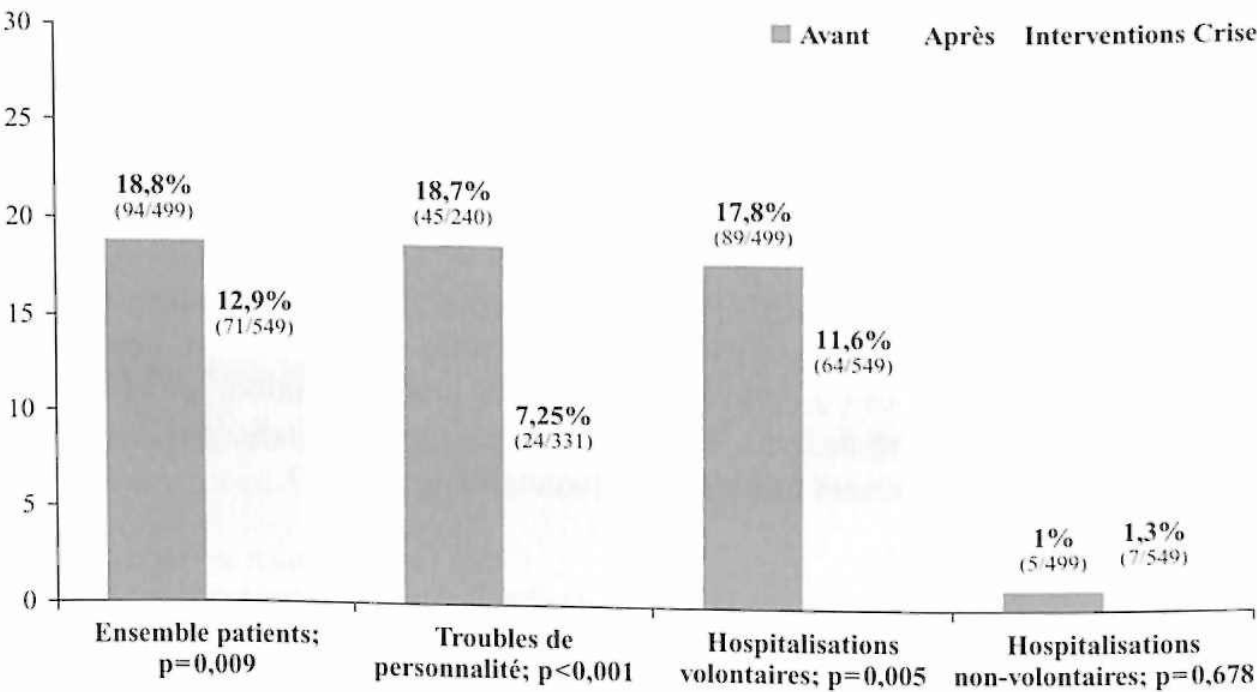


Tableau I. Age, sexe et diagnostics des patients ayant consulté les urgences psychiatriques.

		sept 2001 - jan 2002 499 patients		sept 2002 - jan 2003 549 patients	
		Hospitalisés 94 patients	Ambulants 405 patients	Hospitalisés 71 patients	Ambulants 478 patients
Age moyen (années ± écart type)		46±16,8	42±14,6	49±16,4	43±16,5
Sexe (Femmes / Hommes)*		1,54	1,01	1,15	1,41
DIAGNOSTICS	Troubles psychotiques	20	50	15	55
	Troubles dépressifs avec caractéristiques psychotiques	4	14	5	10
	Troubles dépressifs sans caractéristiques psychotiques	40	195	39	291
	Troubles bipolaires	5	21	5	32
	Troubles anxieux, somatoformes, névrotiques	19	110	16	112
	Dépendance éthylique	36	73	37	77
	Dépendance à d'autres substances	18	75	22	85
	Troubles mentaux dus à une affection organique	14	45	14	40
	Troubles de personnalité*	45	195	24	307
	Autres diagnostics	19	59	15	87

Les diagnostics (critères DSM IV) ont été regroupés en dix catégories; plusieurs catégories diagnostiques ont été parfois retenues pour un seul patient. Les seules différences significatives (*) observées portent sur une diminution, après l'introduction des interventions de crise, du nombre de femmes hospitalisées ($p < 0,001$), et des patients présentant un trouble de personnalité ($p < 0,001$).

L'oncologie radiothérapique au Grand-Duché de Luxembourg

Trois premières années de fonctionnement du Centre François Baclesse

Président du Conseil d'Administration: Fernand Metzler;
Vice-Président du Conseil d'Administration: Guy Scheifer;
Directeur Médical et Général: Michel Untereiner;
Directeur Administratif: Henri Staudt

Equipe médicale: Oncologues radiothérapeutes;
Michel Untereiner, Hinda Mecellem,
Nicolas Triviere, Yasmin Lassen-Ramshad

Equipe de physique médicale: Romain Ruchaud, Stéphane Joseph

Abstract: Radiotherapy at the Grand Duchy of Luxembourg.

The Centre François Baclesse was created as National Radiotherapy Center in 2000. Oncology Radiotherapy has been developed in Luxembourg in parallel with existing medical and surgical oncology departments. Cancer is a Public Health problem in Luxembourg. More than 1800 new cases of cancer are diagnosed every year, out of which 70 % will need radiotherapy at the time of the evolution of the disease.

Technical platform and Human Resources available at this time are able to deliver high quality treatment. The activity reached a plateau in 2002 with almost 800 patients treated per year, whereas the theoretical need for radiation oncology treatment is 1200 patients per year in Luxembourg. A large architectural project will add 2 new linear accelerators and will be finished by 2007-2008.

Multidisciplinary oncological network has been developed together with cancer treatment units of 6 Luxembourgish hospitals. Clinical Research is one of the missions of the Center. After the achievement of its extension, the Centre François Baclesse will be able to cover the need of the Regional, Luxembourgish and cross-boarder patients pool, in line with an European approach in treating cancer.

Key-words: Radiotherapy, Luxembourg, François Baclesse, Oncology.

Les données épidémiologiques en cancérologie ont conduit les autorités sanitaires luxembourgeoises à envisager le développement d'une structure complète du

Centre National de Radiothérapie
association sans but lucratif déclarée d'utilité publique
Rue Emile Mayrisch L-4240 ESCH-SUR-ALZETTE
e-mail: duntereiner@cfb.healthnet.lu

traitement de la maladie cancéreuse. La radiothérapie étant absente dans le pays (depuis la fermeture de l'installation de Cobalt de l'Hôpital Saint-Louis d'Ettelbruck en 1993), un Centre National de Radiothérapie, le Centre François Baclesse, a été créé en 2000, pour collaborer avec les hôpitaux luxembourgeois dans lesquels sont traités les patients atteints de cancers.

Le cancer: un problème de santé publique au Luxembourg

Le Luxembourg dispose d'un seul Laboratoire national d'anatomie Pathologie (2), ce qui facilite l'enregistrement systématique des données épidémiologiques dans un Registre morphologique des tumeurs. Ainsi, pour l'année 2000, 1 808 nouveaux cas de cancers ont été colligés, 958 cas pour le sexe masculin et 850 pour le sexe féminin.

L'incidence des nouveaux cas de cancers au Luxembourg est de 410/100 000 habitants, soit une des incidences les plus élevées parmi les pays européens. La répartition de l'incidence standardisée des cancers par localisation ne présente pas de caractéristiques spécifiques par rapport aux données européennes.

Le traitement des cancers imposait de longue date le recours à la radiothérapie dans les stratégies thérapeutiques. Cependant, avant l'ouverture du Centre national de radiothérapie, les patients luxembourgeois devaient être transférés à l'étranger, en France, en Allemagne et en Belgique, pour être irradiés. Cette situation avait pour conséquence une insuffisance de couverture des besoins de la population (50 % seulement des indications théoriques de radiothérapie). Cette insuffisance de recours à la radiothérapie s'expliquerait surtout par des raisons de difficultés de déplacement des patients, mais aussi par l'absence de définition de la place optimale des radiations dans le traitement des cancers, par non-disponibilité de la technique au pays.

Les structures de soins en cancérologie au Grand-Duché de Luxembourg

L'histoire et la géographie du Luxembourg expliquent la répartition sur le territoire national de plusieurs structures hospitalières lourdes, d'importance cependant inégale, 2 hôpitaux principaux, 4 hôpitaux régionaux et 5 hôpitaux locaux.

Ces 11 structures hospitalières ont vocation à prendre en charge le traitement de la maladie cancéreuse. Cependant, par le jeu des restructurations et des fusions en cours, définies dans la carte sanitaire, une réorganisation de la cancérologie va conduire, à court terme, à limiter le nombre des structures dans lesquelles seront réalisés les traitements en Oncologie chirurgicale et Oncologie médicale à 6 hôpitaux.

Quand la nécessité de créer un plateau technique de radiothérapie est apparue, les hôpitaux ayant vocation de traiter le cancer se sont réunis pour constituer une

Association sans but lucratif, qui a pris l'initiative de mettre en place et de gérer un Centre national de radiothérapie.

Le Centre François Baclesse est donc l'émanation des hôpitaux luxembourgeois, et il a pour vocation de répondre aux besoins en Oncologie radiothérapique de l'ensemble de la population nationale.

Le bassin de recrutement du Centre François Baclesse

Le bassin de recrutement du Centre François Baclesse est basé sur une population de résidents protégés au nombre de 436 000, de non-résidents au nombre de 110 000 ainsi que d'une population relevant des Communautés européennes au nombre de 22 000.

Une demande de soins émanant des populations frontalières française et belge doit également être prise en compte.

Au total, l'estimation du bassin de recrutement du Centre national de radiothérapie du Luxembourg est de 568 000 habitants.

Sur la base classiquement admise de 225 indications annuelles de radiothérapie pour 100 000 habitants, les besoins théoriques en Oncologie radiothérapique du Luxembourg sont aujourd'hui de 1 200 patients par an.

Le plateau technique du Centre national de radiothérapie permet actuellement de traiter 800 patients. Il apparaît donc clairement une insuffisance de l'offre de soins par rapport aux besoins réels de la population du bassin de recrutement.

Après l'ouverture du Centre, les besoins réels de la population ont été pris en compte par les autorités sanitaires, et un grand projet architectural et médico-technique est en cours de développement.

Le plateau technique et les moyens humains du Centre national de radiothérapie

Le Centre national de radiothérapie bénéficie d'un équipement moderne (tableau 1), organisé autour de deux accélérateurs linéaires⁽¹⁾ (Clinac 23 EX MLC 80 et Clinac EX MLC 120), d'un simulateur-scanner⁽¹⁴⁾ (Ximatron EX) et d'un scanner dédié⁽¹³⁾ (Acqsim CT) qui a permis de développer la simulation virtuelle⁽¹⁵⁾. Le système de planification ⁽¹⁶⁾ (Adac Pinnacle 3D) permet de réaliser la dosimétrie⁽⁵⁾ et complète le réseau de gestion et de vérification⁽¹²⁾ (Varis et Varis Vision).

L'organisation du travail a été d'emblée prévue en numérisation complète, le Centre fonctionnant sans papier et sans cliché.

Tableau 1: plateau technique du Centre François Baclesse

DESCRIPTION	SPÉCIFICATION	UNITÉS	CARACTÉRISTIQUES
Accélérateurs linéaires ⁽¹¹⁾	Clinac 23 EX (VARIAN)	2	MLC 80 paires de lames MLC 120 paires de lames
Simulateur-scanner ⁽¹⁴⁾	Ximatron EX Scanvision (VARIAN)	1	
Scanner dédié ⁽¹³⁾	Acqsim CT (PHILIPS)	1	juin 2003
Simulation virtuelle ⁽¹⁵⁾	Adac Pinnacle 3 D + Lasers LAP	1	
Système de planification ⁽¹⁶⁾ de la dose	Adac Pinnacle 3 D	3	4 stations
Curiethérapie ⁽⁴⁾	Nucletron HDR	1	mars 2002
	Nucletron PDR	2	mai 2003
Réseau de gestion et de vérification ⁽¹²⁾	Varis et Varis Vision	1	

La curiethérapie⁽⁴⁾ a été mise en place par le système Nucletron. Le haut débit de dose (HDR) a été implémenté en 2002 et le débit pulsé (PDR) est en cours d'implémentation en 2003.

La radiochimiothérapie concomitante⁽⁹⁾ a été optimisée par la création d'un hôpital de jour au sein du Centre François Baclesse. Les administrations d'onco-statiques (produits de chimiothérapie) concomitantes à la radiothérapie ont pour objectif d'augmenter la radiosensibilité des tumeurs. Ces traitements sont réalisés sous la responsabilité directe des Oncologues radiothérapeutes. Dans 15 % des cas, la chimiothérapie est associée à la radiothérapie (cancers du poumon, cancers ORL et du col utérin, par exemple).

Les moyens humains disponibles (tableau 2) sont représentés par une équipe de 4 médecins, 2 physiciens, 13 manipulateurs en radiothérapie, 2 infirmiers, 2 techniciens, d'un ingénieur de maintenance, d'une psychologue et d'une attachée de recherche clinique, d'une coordinatrice qualité. L'équipe administrative est composée de 4 employés, 5 secrétaires remplissent les fonctionnalités accueil-réception, gestion des dossiers, courrier général et médical.

Tableau 2: les moyens humains du Centre François Baclesse, année 2003

Spécialité	Nombre de personnels
Oncologues-radiothérapeutes	4
Radiophysiciens	2
Ingénieur en maintenance	1
Techniciens-dosimétristes	2
Manipulateurs en radiothérapie	13
Infirmiers	2.5
Psychologue clinicien	0.5
Attachée de recherche clinique	0.5
Secrétaires médicales	4.5
Administration	4
Coordinatrice Qualité	1

Ainsi, le Centre national de radiothérapie a su, dès son ouverture, mettre en place un équipement performant et s'entourer de professionnels déjà expérimentés, afin de servir un plateau technique de haut niveau.

L'activité du Centre national de radiothérapie

- **Approche analytique des patients et données épidémiologiques**

L'approche analytique de l'activité du Centre François Baclesse rend compte d'un nombre de nouveaux patients vus en consultation de 789 en 2000, de 763 en 2001 et de 741 en 2002.

Tableau 3: nouveaux cas vus au Centre François Baclesse en 2002

Localisations tumorales	Année 2002
Sein	225
Autres	210
Prostate	103
ORL	56
Poumon	53
Rectum	36
Corps utérin	33
Oesophage	13
Col utérin	12
Total	741

On note une augmentation significative des nouveaux cas de cancer du sein et surtout des cancers de la prostate au cours des 3 années écoulées (augmentation de 30 % entre 2000 et 2001). En effet, les cancers du sein représentent 30 % des patients traités, et les cancers de la prostate 14 %. Le nombre de cancers du poumon pris en charge au Centre François Baclesse est relativement faible, par rapport à l'incidence réelle de la maladie. Cette donnée s'explique par un défaut de définition de la place de la radiothérapie dans les protocoles thérapeutiques nationaux de cancers pulmonaires.

L'incidence de la prise en charge de métastases, principalement osseuses et cérébrales, est faible, puisqu'elle ne représente que 15 % du recrutement des nouveaux patients, auxquels il faut ajouter les ré-irradiations, qui correspondent en moyenne à 10 % de l'incidence des nouveaux cas pris en charge en Oncologie radiothérapique.

- **Données d'activités médicales et techniques**

Le niveau d'activité des accélérateurs⁽¹⁾ est limité à 40 patients par machine, soit 80 patients traités par jour au Centre François Baclesse (les facteurs limitants sont techniques en rapport avec la radioprotection, mais surtout liés à des impératifs de qualité de la prise en charge des patients). Le nombre de patients traités par heure et par machine est volontairement limité à 4.

L'activité a atteint un plateau pour les années 2001 et 2002, soit 800 patients traités par an. La radiothérapie conformationnelle⁽¹⁰⁾ a été largement développée, elle concerne aujourd'hui 45 % des patients traités. 20 % des centrages ont été réalisés en simulation virtuelle⁽¹⁵⁾ en 2002. 13 images portales⁽⁷⁾ ont été réalisées en moyenne pour chaque patient, sachant qu'un contrôle de l'image est réalisé avant la mise en traitement de chaque patient et pour chaque faisceau d'irradiation, puis une fois par semaine.

La dosimétrie in vivo⁽⁶⁾ est appliquée en routine pour chaque patient, ainsi 1 200 dosimétries sont réalisées chaque année. Le calcul de dose rend compte de la réalisation de 350 études 3D, et de 210 études 2D par an. La curiethérapie⁽⁴⁾ en haut débit de doses a été initiée en 2002. L'indication retenue concerne les cancers du corps et du col utérin (curiethérapies du fond vaginal). 13 patientes ont bénéficié de telles applications au cours de l'année écoulée.

• **Collaboration pluridisciplinaire en cancérologie au Luxembourg**

Les activités oncologiques, médicales et chirurgicales sont développées essentiellement dans 6 structures hospitalières. Des Tumor Boards sont organisés dans les hôpitaux ayant vocation à traiter les cancers, et les Oncologues-radiothérapeutes du Centre national de radiothérapie participent à ces réunions au sein desquelles sont définies, collégialement, les stratégies thérapeutiques proposées individuellement aux patients.

Par ailleurs, le Centre national de radiothérapie dispose d'un Conseil scientifique où sont représentés les Oncologues médicaux de chaque institution. Ce Conseil scientifique réalise un travail de standardisation, en mettant en place des schémas de bonnes pratiques, en collaboration avec les médecins-spécialistes d'organes. Ainsi, au cours des années 2000-2002, plusieurs standards thérapeutiques ont été validés:

1. les cancers du rectum
2. les cancers de la tête et du cou
3. les cancers localisés de la prostate
4. les cancers bronchiques
5. les cancers du sein localisé
6. l'odontologie et l'oncologie

Un document regroupant ces schémas de bonnes pratiques a été édité par le ministère de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg et adressé à l'ensemble des médecins luxembourgeois.

• **Recherche clinique**

Une des missions du Centre François Baclesse est de promouvoir la recherche clinique en Oncologie radiothérapique. Cette activité a pu se développer depuis l'engagement d'une Attachée de recherche clinique. 4 études ont été validées par

le Conseil Scientifique et ont bénéficié de l'accord du Comité national d'éthique et de recherche du Grand-Duché de Luxembourg. Ces études sont promues par l'E.O.R.T.C.*

- **Approche psycho-oncologique des patients traités au Centre François Baclesse**

Dès son ouverture, le Centre national de radiothérapie de Luxembourg a mis en place une consultation de psycho-oncologie⁽⁸⁾ sur la base d'une activité salariée. La tâche de la psychologue consistait alors à suivre les patients intéressés par une prise en charge psychologique. Avec l'apparition de tâches nouvelles, comme l'introduction de consultations de dépistage et surtout l'augmentation des demandes de prise en charge, on doit aujourd'hui se rendre à l'évidence: les besoins psychologiques exprimés par le patient augmentent en fonction de l'offre de soins dans le domaine de l'Oncologie.

La psycho-oncologie⁽⁸⁾ est une discipline récente au Luxembourg. La psycho-oncologie⁽⁸⁾ est loin d'être (re-)connue par la population et donc par les malades du cancer, mais elle est également peu connue par le personnel médical et paramédical. La notion même de la place de la psychologie dans la prise en charge des difficultés de vie reste un thème délicat dans ce pays. C'est pourquoi l'acceptation et le développement d'une telle offre de soins dans un Centre de radiothérapie ne pouvaient être possibles d'emblée.

D'octobre 2000 à mars 2002, l'approche des patients fonctionnait par l'intermédiaire des médecins radiothérapeutes. Les patients ne prenaient que très rarement l'initiative personnelle de solliciter un rendez-vous chez la psychologue. Devant cette réticence de la part des patients à contacter la psychologue, une approche nouvelle a été développée au sein de l'institution pour aborder les patients et pour les informer de la possibilité de prise en charge par une psychologue.

Depuis mars 2002, le Centre offre aux patients une consultation systématique de dépistage chez la psychologue. Environ la moitié des patients qui reçoivent une invitation acceptent la rencontre avec la psychologue. Lors de la consultation de dépistage, la psychologue approche l'état physique et psychique du patient, par un entretien semi-dirigé. Elle explique ses possibilités d'interventions dans une finalité d'augmenter la qualité de vie et de gérer les manifestations psychologiques (dépression, anxiété) pouvant accompagner le cancer. Pour documenter ces entretiens, elle utilise un modèle psycho-oncologique de base, en cours de développement par la «Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie». Cette consultation de dépistage facilite le contact avec la psychologue, mais elle sert aussi à dépister les patients en souffrance et à attirer l'attention du médecin oncologue-radiothérapeute référent, qui a en charge le traitement du patient.

La période du traitement en radiothérapie est particulièrement favorable à une prise en charge psychologique. Le patient est, en effet, fragilisé par l'approche de la fin de sa thérapeutique active (chirurgie, chimiothérapie, ...) et les conditions

se prêtent à l'éclosion de l'expression du besoin d'aide psychologique. Lors d'une enquête de satisfaction menée au Centre François Baclesse, 96,9 % des patients ont exprimé qu'un soutien psychologique était particulièrement adapté au sein d'un Centre de Radiothérapie.

La place de la psycho-oncologie⁽⁸⁾ paraît aujourd'hui clairement définie au sein du Centre François Baclesse, même si la prise en charge psycho-oncologique des patients au sein du Centre François Baclesse reste limitée à la durée de la radiothérapie (de 3 à 7 semaines). Des structures relais existent, et en particulier une collaboration étroite avec le service de psycho-oncologie⁽⁸⁾ de la Fondation luxembourgeoise contre le cancer est organisée.

Avenir du Centre national de radiothérapie

Un plateau technique de haut niveau, servi par des professionnels motivés, et une administration volontaire ont permis, en trois années, d'offrir à la population luxembourgeoise une qualité de soins en Oncologie radiothérapique, comparable à celle des grands centres européens.

Avec l'implémentation de la curiethérapie⁽⁴⁾ en haut débit de dose et en débit pulsé et la réalisation des premiers traitements en modulation d'intensité (IRMT) (11) en 2003, l'offre qualitative médico-technique aura atteint son optimum.

Cependant, les besoins de la population ne sont pas encore couverts par la structure en place, et un grand projet d'extension est en cours.

Ce projet verra le jour au cours des 4 prochaines années, par l'adjonction de deux nouvelles salles de radiothérapie externe, portant ainsi les capacités du Centre à 4 machines, et le développement de 2 500 m² nouveaux, pour permettre l'évolution de l'activité en Oncologie radiothérapique, dans des conditions de confort et de qualité pour les patients.

LEXIQUE

(1) Accélérateur linéaire

Machine de traitement dans laquelle des électrons sont accélérés dans un champ électrique. En fonction des situations cliniques, la machine peut produire des photons (rayons X) pour traiter les tumeurs profondes ou des électrons pour traiter les tumeurs superficielles.

(2) Anatomie pathologie

Spécialité médicale qui étudie les tissus humains du point de vue macroscopique et microscopique, pour différencier les tumeurs bénignes des cancers, et en approcher les données de pronostic.

(3) Collimateur multilames (MLC)

Des lames sont introduites dans le faisceau d'irradiation par commande numérisée (selon la forme des tumeurs à traiter et les tissus sains à protéger).

(4) Curiethérapie

Radiothérapie utilisant des sources radioactives scellées placées à l'intérieur du corps humain, soit dans les cavités naturelles (curiethérapie endocavitaire en gynécologie par exemple), soit implantées dans les tissus (curiethérapie interstitielle).

En fonction du débit de dose (c'est-à-dire du temps nécessaire pour délivrer une dose donnée) le temps de traitement varie de quelques minutes (curiethérapie haut débit de dose, HDR) à quelques jours (curiethérapie en débit pulsé, PDR).

(5) Dosimétrie

Etude, en fonction de la balistique des faisceaux choisis, de la distribution de la dose au sein de la tumeur et des tissus sains traversés par les rayonnements. Calcul du temps de traitement.

On peut à l'aide de logiciels tracer des courbes isodoses (c'est-à-dire des courbes rejoignant entre eux les points recevant la même dose, comme les courbes de niveau des géographes).

Les logiciels modernes permettent de faire des études dans tous les plans de l'espace (dosimétrie⁽⁵⁾ en 3 D).

C'est l'étape indispensable pour définir la stratégie d'irradiation.

(6) Dosimétrie in vivo

Des diodes appliquées au contact de la peau du patient mesurent la dose effectivement délivrée à la porte d'entrée et de sortie du faisceau dans le corps humain. Cette technique permet de contrôler la dose effectivement délivrée au patient, avec la dose calculée par le système de planification (16), dans le but de mettre en évidence des erreurs éventuelles dans les modalités d'irradiation appliquées.

(7) Images portales

Images réalisées à partir du faisceau d'irradiation. Ces images sont comparées aux images de simulation et aux images reconstruites à partir des coupes scanner. Le contrôle de qualité du traitement repose sur la validation par le médecin de la parfaite similitude de toutes ces images.

(8) Psycho-oncologie

Le traitement du cancer se fait aujourd'hui à travers une approche globale du patient, prenant en compte la dimension humaine et existentielle de la maladie. La

compréhension des aspects psychologiques, psycho-sociaux et comportementaux du cancer sont à la base d'un soutien approprié, mis en place par un spécialiste en psychologie.

(9) Radiochimiothérapie concomitante

Administration de médicaments de chimiothérapie, en association à la radiothérapie (juste avant ou après la séance d'irradiation). Le but du traitement est de potentialiser l'action des radiations ionisantes au niveau loco-régional.

(10) Radiothérapie conformationnelle

Il s'agit d'un ensemble de techniques de définition des volumes cibles, de préparation du traitement et de contrôles en cours de traitement, permettant d'optimiser la distribution de dose à la tumeur et de mieux protéger les tissus sains.

A chaque étape, des techniques rigoureuses sont employées:

– Acquisition des données anatomiques

- évaluation du patient, stadification de la tumeur, étude de ses rapports anatomiques avec les tissus sains
- choix des volumes cibles
- confection de contentions personnalisées (pour immobilisation du patient)
- scanner dosimétrique

– Dosimétrie⁽⁵⁾

- transfert des données du scanner dosimétrique vers le logiciel de dosimétrie⁽⁵⁾
- définition des volumes (tumeur et tissus sains)
- définition des faisceaux d'irradiation de forme complexe à l'aide d'une image digitale reconstruite et d'une vue Bearn Eye View
- définition des paramètres d'irradiation: angulation du bras, dimension de champ, protections par collimateur multilames⁽³⁾
- calcul de la répartition de la dose
- optimisation des paramètres d'irradiation en fonction des critères et des contraintes médicales et physiques
- analyse des résultats par histogramme dose/volume
- choix de la stratégie d'irradiation
- définition d'images de référence: image digitale reconstruite
- définition du temps de traitement

- Simulation, préparation du traitement
 - simulation avec vérification des champs et tatouage du patient
 - validation des paramètres de l'irradiation
 - paramétrage du logiciel de contrôles et d'enregistrement des séances
 - acquisition des images de référence
- Traitement
 - vérification des faisceaux par imagerie portale «on line»
 - comparaison hebdomadaire de l'image de traitement par rapport à l'image de référence
 - mesures de dose in vivo

(11) Radiothérapie avec modulation d'intensité (IRMT)

Par rapport à la radiothérapie conformationnelle⁽¹⁰⁾, la radiothérapie par modulation d'intensité ajoute une variable supplémentaire, l'intensité du faisceau. En effet, cette intensité constante en technique classique sera différente en tout point du faisceau d'irradiation. Cette variation est obtenue par l'utilisation du collimateur multilames⁽³⁾ en mode dynamique. Les lames vont bouger en cours d'irradiation.

Cette technique permet d'homogénéiser la répartition de la dose aux tissus tumoraux tout en diminuant la dose aux tissus sains, mais également d'augmenter les doses curatrices et diminuer les doses critiques.

(12) Réseau de gestion et de vérification

Logiciel informatique permettant les échanges (gestion et vérification) des données de calculs et d'images, entre les appareils de simulation, d'irradiation et de planification de la répartition de la dose.

(13) Scanner dédié

Scanner spécifiquement dédié à la simulation radiothérapique, permettant de repérer les volumes à traiter et des tissus à protéger, directement dans le corps.

(14) Simulateur-scanner

Machine permettant la simulation ou centrage, étape préalable à l'irradiation, nécessaire pour déterminer les paramètres techniques de traitement. Cette machine est un appareil de radiodiagnostic qui possède les caractéristiques géométriques de l'accélérateur linéaire⁽¹⁾ et qui permet de réaliser des coupes scanner.

(15) Simulation virtuelle

Le scanner dédié⁽¹³⁾ permet de réaliser en un seul temps la préparation du traitement. Les volumes à traiter et à protéger sont repérés en 3 D, et secondairement projetés à la peau au niveau des portes d'entrée des faisceaux d'irradiation.

(16) Système de planification

Ensemble des étapes qui aboutissent aux calculs informatiques de la répartition de la dose prescrite dans le volume à traiter, compte tenu de l'anatomie, de la technique de simulation, et sur la base d'une information 3D, concernant l'anatomie externe et interne ainsi que les densités tissulaires. Cette méthode permet d'évaluer les doses d'irradiations réparties dans l'espace 3D du corps du patient.

Case Report

Early detection of synchronous thyroid carcinoma and malignant melanoma by fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Détection précoce d'un carcinome thyroïdien et d'un mélanome malin synchrones par une tomographie par émission de positron à la fluorodeoxyglucose: cas clinique.

Snen M.¹, Decker G.¹, Lasar Y.², Pilloy W.³, Berchem G.⁴

Abstract:

Functional tumor imaging using Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG - PET) is a new method in clinical oncology. The 18 FDG, is a glucose analog that accumulates in cells in proportion to the rate of glucose metabolism, and increased carbohydrate metabolism has been recognized as a feature of malignant cells versus normal cells. In addition, it permits the detection of metastases or synchronous tumours not discovered by anatomic imaging. Although detection of the primary site of disease is usually accomplished well with conventional techniques, the performance of FDG - PET may be useful to determine tumours that are not clinically evident. The authors describe a case of early detection of synchronous thyroid carcinoma by FDG-PET in a young patient operated on for a malignant melanoma on his arm.

Résumé:

L'imagerie fonctionnelle des tumeurs utilisant la tomographie par émission de positron à la Fluorodeoxyglucose (FDG - PET) est une nouvelle méthode en oncologie. Le 18FDG est un analogue du glucose qui est accumulé dans les cellules en fonction du taux du métabolisme du glucose. L'augmentation du métabolisme des hydrates de carbone permet de reconnaître les cellules malignes des cellules normales. En outre, elle permet la détection des métastases ou des tumeurs synchrones qui n'ont pas été découvertes par l'imagerie anatomique. Quoique la détection de la tumeur primitive est habituellement réalisée par des techniques conventionnelles, la performance de la FDG - PET peut-être utile pour détecter des tumeurs non évidentes cliniquement. Les auteurs décrivent un cas de détection précoce d'un carcinome thyroïdien synchrone par une FDG - PET chez un jeune patient opéré d'un mélanome malin du bras.

¹ Service de chirurgie générale

² Service de Radiologie

³ Service de Médecine nucléaire

⁴ Service d'Hématologie et Cancérologie .

Centre Hospitalier de Luxembourg 4, rue Barblé, L-1210, Luxembourg.

Cas clinique:

Il s'agit d'un patient âgé de 54 ans opéré d'un mélanome malin du bras droit type SSM, Clark II, Baselow 0.4 avec ganglion sentinelle axillaire négatif. Dans le cadre du bilan d'extension, un PET Scan a montré une très forte fixation au niveau de la thyroïde ainsi qu'une légère fixation au niveau de la base de la langue et la base thoracique droite. Une scintigraphie et une échographie thyroïdienne ont montré qu'il s'agissait d'un nodule froid. La ponction biopsie à l'aiguille fine met en évidence une lésion compatible avec une métastase d'un mélanome.

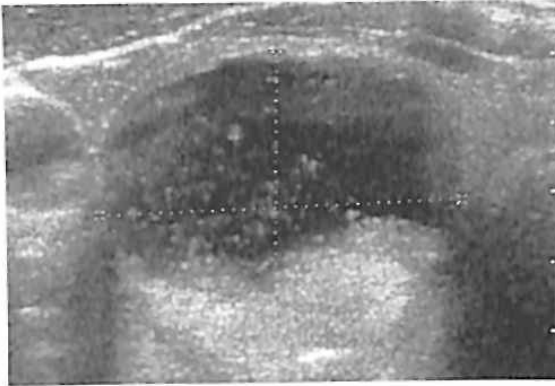


Fig 1: Echographie cervicale montre une tumeur en partie liquidienne avec quelques images hyper-échogènes et une calcification postérieure

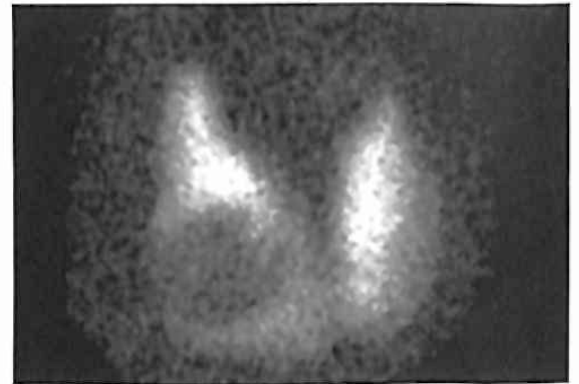


Fig 2: Scintigraphie thyroïdienne montre un nodule froid du lobe inférieur droit.

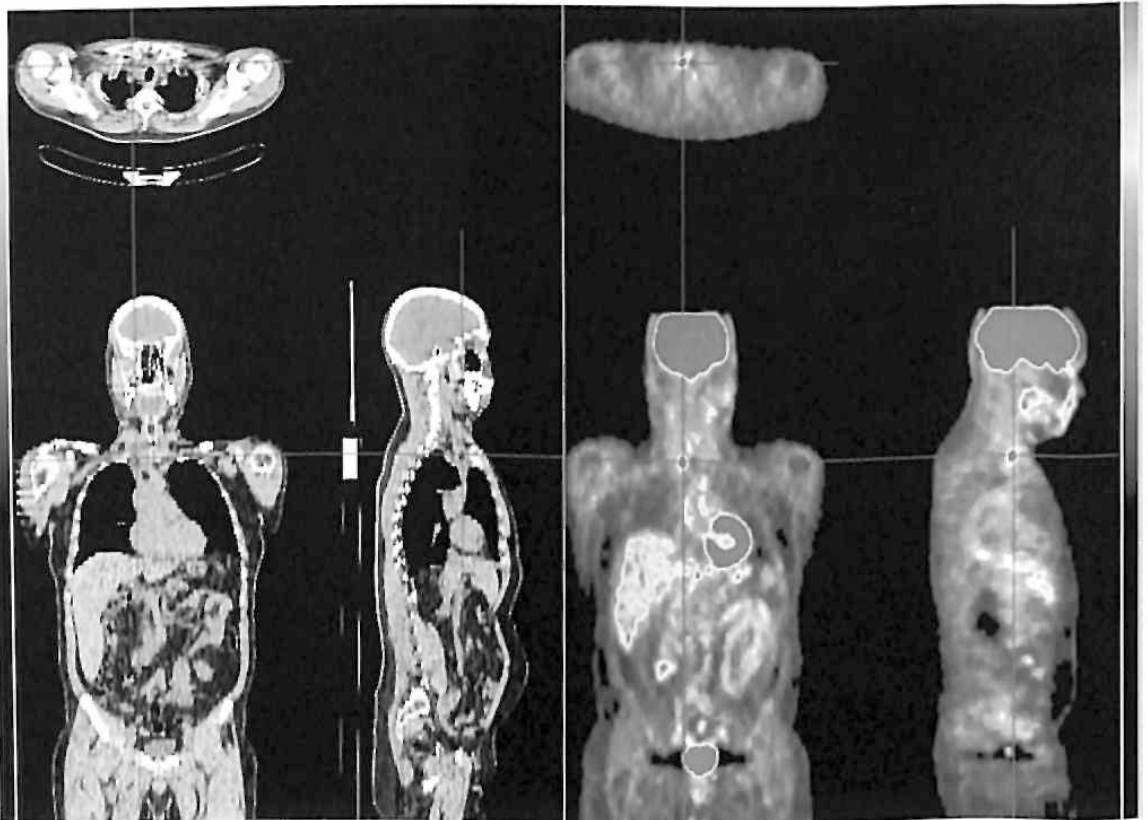


Fig 3: PET-Scan montre une fixation au niveau de la base de la langue et au niveau de la thyroïde.

L'examen de la région cervicale montre un goître thyroïdien indolore sans adénopathie cervicale, le reste de l'examen physique est sans particularité.

Le bilan thyroïdien montre un T 3 libre à 1.2 pg/ml (1.8 - 4.6) , T4 libre à 0.65 pg/ml (0.97 - 1.72) et TSH à 84 mU/l (0.27 - 4), la Thyroglobuline à 49 ng/ml (< 55).

Le patient a eu une hémi-thyroïdectomie droite qui montre un nodule bien encapsulé partiellement liquidien. L'examen extemporané pose le diagnostic d'un carcinome papillaire.

Une totalisation de la thyroïdectomie à gauche a été réalisée qui trouvait un lobe sans particularité pesant 17 g. Dans le tissu péri-thyroïdien, il n'y a pas de ganglions macroscopiquement suspect. Absence d'adénopathies également au niveau des axes jugulo-carotidiens. L'évolution post-opératoire a été simple avec des calcémies qui sont restées strictement normales et un traitement substitutif par Euthyrox a été commencé à la dose de 50 _g/jour puis à 100 _g/jour.

Le résultat définitif de l'anatomopathologie confirme le diagnostic de carcinome papillaire thyroïdien multi-focal (un foyer de 2 cm et un foyer de 0.2 cm) dans le lobe droit. Deux ganglions sur 5 sont envahis par la tumeur. Cette tumeur a été classée stade pT1N1MxR0G0 UICC/1997.

Des biopsies multiples sur toute la longueur de la base de la langue sont négatives.

En conclusion, Le FDG - PET scan a permis chez ce patient de détecter l'hyper-métabolisme d'une lésion thyroïdienne considérée au départ comme une métastase d'un mélanome malin et qui s'est avérée en définitive être comme un carcinome papillaire synchrone multifocal de la thyroïde.

Discussion

La tomographie par émission de positrons n'est pas une découverte récente, elle a été utilisée comme moyen d'investigation depuis 1960 (2). Depuis quelques années les indications de cet examen deviennent de plus en plus larges. Il a d'abord été utilisé pour se renseigner sur le métabolisme cardiaque et cérébral ensuite comme moyen de détection précoce et de décision dans la prise en charge des patients atteints de maladie néoplasique.

L'application majeure de la FDG-PET scan est actuellement représentée par (3,4,5)

- Diagnostic de malignité
- Bilan d'extension
- Recherche de tumeur primitive
- Diagnostic de maladie résiduelle et de récurrence
- Evaluation de la réponse à la chimiothérapie

Une étude (1) a montré que le FDG-PET scan est un examen sensible (94.2%) et spécifique (83.3%) pour identifier les métastases d'un mélanome malin, alors que les résultats du CT scan sont respectivement de 55.3% et de 84.4%.

Le taux de faux-positif et de faux-négatif est très variable (1,7) et dépend du type, de la différenciation et de la taille de la tumeur. Des faux-positifs ont été constatés en cas de carcinome papillaire de la thyroïde, carcinome bronchogénique, kyste épidermoïde, tumeur de Warthin de la glande parotide, inflammation d'une plaie chirurgicale, leiomyome de l'utérus, granulome sur point de suture et l'endométriome.

Cependant l'apparition de nouveaux traceurs qui permettent à chaque fois d'avoir de meilleurs renseignements sur le métabolisme protéique et nucléaire des cellules cancéreuses tentent de réduire les perturbations induites par les réactions inflammatoires.

Quoiqu'il en soit le coût actuellement élevé constitue un obstacle majeur pour proposer le FDG-PET scan comme une méthode de dépistage systématique ou un examen du bilan d'extension d'une maladie néoplasique ou même dans le cadre du follow-up d'un patient opéré d'un cancer. L'autre inconvénient est également le défaut de spécificité du traceur employé, qui peut être à l'origine d'un nombre de faux positifs dont la fréquence dépend de l'incidence des affections inflammatoires dans la population étudiée.

Conclusion

Les indications de cet examen coûteux mais performant doivent être clarifiées. Les preuves de son efficacité clinique en terme de survie et de qualité de vie nécessitent d'attendre les résultats des études en cours.

Références

1. Walter D. Holder Jr., Richard L., White Jr., James H. Zuger, Edward J., Easton J., Frederick L. Greene – Effectiveness of Positron Emission Tomography for the Detection of Melanoma Metastases. *Ann Surg* 1998 Vol 227 (5): 764-771.
2. John E. Niederhuber – Future of Positron-Emission Tomography in Oncology. *Ann Surg* 1998 Vol. 227 (3): 324 - 325.
3. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM- Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery* 1993 Oct; 114 (4): 728-35.
4. Wolf G, Aigner RM, Schwarz T, Nicoletti R – Diagnosis of metastasis of malignant melanoma in the thyroid gland with F18-FDG PET scan. *Hautarzt* 2002 May; 53(5): 332-3.

5. Davis PW, Perrier ND, Adler L, Levine EA – Incidental thyroid carcinoma identified by positron emission tomography scanning obtained for metastatic evaluation. *Am Surg* 2001 Jun; 67 (6): 582-4.
6. Bourguet P, Groupe de travail SOR – Standards, Options and Recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Results in cancer of the thyroid. *Bull Cancer* 2003 Feb; 90Spec N°: S105-9
7. Schuter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. *J Nucl Med* 2001 Jan; 42 (1): 71-6.

Case Report

Primitive abscess of the great epiploon: clinical case and literature review

M. Snen*, P. Gossart**, M. Vandecaseyn***,
P. Phillipart*, J.P. Mainil-Varlet*

Key words: Great epiploon; Acute abdominal pain; Abscess; Laparoscopy

Summary

Background: The primitive abscess of the great epiploon often poses a pre-operative diagnosis problem. The clinical picture associates an abdominal pain and an inflammatory syndrome.

Methods: The diagnosis is essentially based on the imaging data and the exploratory laparoscopy. The treatment consists in performing a drainage of the abscess and an epiploic resection "on demand" preserving healthy tissues, as well as giving antibiotics.

Results: The patient has been treated successfully by coelioscopy and a partial epiploic resection was performed with uncomplicated post-operative outcome.

Conclusions: The primitive abscess of the great epiploon remains a rare pathology of uncertain etiology. The coelioscopy is the best method to rectify or to confirm pre-operative diagnosis and to perform treatment avoiding the inconveniences of the laparotomy.

Introduction

Primary pathologies of the great epiploon are rare and mainly represented by cancers and infarctions. These pathologies stand out by a non specific symptomatology with a delicate – often faulty – preoperative diagnosis, that can be rectified by surgical exploration.

Clinical Case

This case concerns a 37 year old female patient with subumbilical abdominal pain with pyrexia and a moderate inflammatory syndrome as shown by biology. The

* Department of General and Digestive Surgery

** Department of Radiology

*** Department of Anatomo-Pathology. RHMS la Madeleine, Ath, Université libre de bruxelles.

Corresponding address: Dr. M. Snen – 60, rue principale – L-5367, Schuttrange – Luxembourg –
E-mail: msnen@ulb.ac.be

echography as well as the abdominal scanner show the presence of a subumbilical mass corresponding to the elective pain zone with an infiltration of the great epiploon in the surrounding area (fig 1). The preoperative diagnosis of Meckel's diverticulitis or acute appendicitis in ectopic position was suggested and the exploratory laparoscopy has shown an adherence between the anterior abdominal wall and the great epiploon containing an abscessed collection. The treatment consists in a partial epiploic resection linked with the administration of antibiotics with uncomplicated postoperative outcome. The bacteriological sample showed the presence of numerous white blood cells but the culture was negative and the anatomico-pathological examination of the operative specimen concludes a haemorrhagic abscess of the great epiploon with an adjacent inflammatory fibrosis (fig 2).



Fig 1: Computerized tomography scan of the abdomen demonstrating a heterogenous mass that adhered to the abdominal wall.

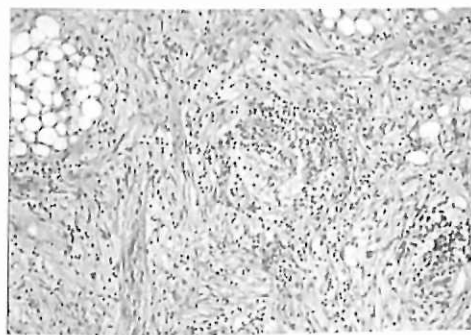


Fig 2: Pathologic findings showing a haemorrhagic abscess of the great epiploon with an adjacent inflammatory fibrosis.

Discussion

Some rare isolated cases of primitive abscesses of the great epiploon have been reported in the literature (6,8). The most probable actiology is a haematogenous infection of the great epiploon, or secondary infection by bacterial translocation of a necrosis, which can be caused by either an axial torsion, or by an abnormal venous return of the great epiploon (5). Other theories have been suggested (1,4,5), postulating a disproportional growth of the epiploic fatty tissue, leading to the formation of poorly vascularized territories exposed to ischemia and thus to necrosis. This necrosis can resorb spontaneously or develop into an abscess (2,3). The thickening of the anterior parietal peritoneum contiguous to the lesion also reported elsewhere (3,6,8) clearly explains the origin of the painful symptomatology, or even the defense, that peritoneum whereas the visceral layer of the peritoneum is devoid of it. The surgical exploration allows to confirm or rectify the preoperative diagnosis and to direct the adequate treatment. Certain authors (3,7) recommend an armed abstinence in the necrosis stadium when the diagnosis has been firmly established by the scanner.

Conclusion

The primitive abscess of the great epiploon remains a rare pathology of uncertain etiology. The coeloscopy seems to be the best diagnostic approach to exclude suspected organs, to perform the drainage of the collection and to resect the involved area of the great epiploon, avoiding the inconveniences of the laparotomy.

References

1. Aronsky D., Z'graggen K., Banz M., Klaiber C. Abdominal fat tissue necrosis as a cause of acute abdominal pain. Laparoscopic diagnosis and therapy. *Surg Endosc* 1997 Jul;11(7): 737-40.
2. Balthazar EJ., Lefkowitz RA. Left-sided omental infarction with associated omental abscess: CT diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 1993 May-Jun; 17 (3): 379-81.
3. Barbier C., Pradoura JM., Tortuyaux JM., Denny P., Beot S., Bazin C., Regent D. Diagnostic imaging of idiopathic segmental infarct of the greater omentum. Diagnostic and physiopathologie considerations. *J Radiol* 1998 Nov; 79 (11): 1367-72.
4. DeLaurentis DA., Kim DK., Hartshorn JW. Idiopathic segmental infarction of the greater omentum. *Arch Surg* 1971 May, 102 (5), 474-5.
5. Goti F., Hollmann R., Stieger R., Lange J. Idiopathic segmental infarction of the greater omentum successfully treated by laparoscopy: report of case. *Surg Today* 2000; 30 (5): 451-3.
6. Lupovitch A., Mann AD., Day TF., Primary abscess of the omentum. *Am J Gastroenterol* 1990 Nov; 85 (11):1524-6.
7. Noordzij J., Puylaert JB., Smithuis RH., Langezaal OA., Rightsided segmental infarction of the omentum. *Eur J Surg* 1994 Dec; 160 (12): 703-5.
8. Wang JY., Hsieh JS., Tsai KB., Huang YS., Hou MF., Huang TJ. Primary abscess of the omentum: report of a case and review of the literature. *Kaohsiung J Med Sci* 2001 Jun; 17 (6): 327-30.

Abstracts

Gene expression analysis in the frontal cortex of rats after chronic morphine treatment and after naloxone precipitated morphine withdrawal

S. Ammon, P. Mayer, U. Riechert, H. Tischmeyer, V. Höllt¹

Opioid dependence may be associated with adaptive changes in gene expression in the brain. We used DNA microarrays (U34A; Affymetrix) to analyze gene expression in the frontal cortex of rats chronically treated with morphine and after naloxone precipitated withdrawal. Chronic treatment for 10 days with ascending doses of morphine (10 to 50 mg/kg twice daily) resulted in a more than twofold induction of 14 genes. The majority of these genes encode for different heat shock proteins. The expression of heat shock genes was reversed after withdrawal precipitated by naloxone (10 mg/kg). Opioid withdrawal, in turn, increased the expression of a set of genes which are predominantly transcription factors. Few genes only remained increased after chronic morphine treatment and naloxone application, corresponding to *arc* (a cytoskeleton-associated protein), *ania-3* (a splice variant of the Homer 1 protein which is involved in activity-dependent alterations of synaptic function) and *rPer2* (a protein regulating circadian rhythms). For selected genes, changes in gene expression were confirmed by real time PCR and by in situ hybridization. These findings indicate that persistent changes in long-lasting plasticity during opiate dependence do not primarily depend on increased expression levels of genes encoding for neurotransmitter, receptor and/or ion channel proteins, but rather on altered pattern of synaptic connectivity.

¹ Institute of Pharmacology and Toxicology, Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany

Is the stress-hormone cortisol involved in the regulation of pain processing?

Fernand Anton, Andrea Geiss, Gilles Michaux¹

The acute stress-induced reduction of pain sensitivity is a well characterized phenomenon. It has however recently been suggested that patients exposed to posttraumatic or chronic stress may be prone to the development of functional pain syndromes like fibromyalgia, chronic pelvic pain or certain types of backpain or headache. A common feature of these syndromes is a blunted adrenocortical reactivity (relative hypocortisolism) which may via the disinhibited release of inflammatory mediators lead to the enhancement and maintenance of nociceptive processing. We have performed clinical studies to further elucidate the relationship of adrenocortical reactivity and the release of inflammatory mediators (proinflammatory cytokines) in a subpopulation of radicular backpain patients. Additional psychophysical studies in healthy volunteers were designed to identify neurophysiological mechanisms of pain enhancement that may be modulated by glucocorticoids.

In patients suffering from failed back surgery syndrome [sciatic pain persisting 8 weeks after surgical treatment of a herniated disc (discectomy)] we could indeed observe an attenuated adrenocortical reactivity and concomitantly elevated plasma levels of the proinflammatory cytokine IL-6 as compared to patients not displaying any ongoing complaints and to a healthy control group. Patients suffering from persistent pain were also more frequently suffering from psychosocial stress and depressive mood. In the psychophysical studies, we measured the effects of orally administered hydrocortisone on different models of experimentally induced pain and hyperalgesia (electrically and mechanically induced wind-up of pain perception, tonic noxious pressure of interdigital skin webs and intracutaneous capsaicin injection as a surrogate model of neuropathic pain). The results to be presented indicate that glucocorticoids are not involved in pain perception per se and in pain enhancement mechanisms depending on the repeated application of very phasic noxious stimuli. However, in models relying on tonic pain sensations (closer to clinical pain), a glucocorticoid-induced suppression of pain enhancement and maintenance can reliably be observed.

To conclude, our results confirm that glucocorticoids are very likely to have specific modulating effects on mechanisms related to the increase of pain sensitivity and to pain chronification. An ongoing depression of hypothalamo-pituitary-adrenal axis reactivity may (via the disinhibited release of inflammatory mediators) have a significant influence on the development of functional pain syndromes.

¹ Graduiertenfach Psychobiologie, Abteilung Neurophysiologie, Universität Trier-Centre Universitaire de Luxembourg

Neutralising immunogenicity of a polyepitope antigen expressed in a transgenic food plant: a novel concept to protect against measles

F. B. Bouche¹, E. Marques-Blouin², A. Steinmetz², C.P. Muller¹

We genetically combined multiple copies of a sequential and protective B cell epitopes (L:H386-410) of the measles virus hemagglutinin protein (MV-H) with a promiscuous T cell epitope (T; tt830-844) were genetically to obtain an polyepitope constituted of 16 units ($[L_4T_4]_2$). The loop- (L) epitope can be mimicked by short linear peptides. The immune response against this epitope is not suppressed by passive pre-existing anti-MV-antibodies and leads to neutralizing antibodies. Young infants can be immunized with the current live attenuated vaccine only at 9 to 15 months of age creating a window of susceptibility. A recombinant subunit vaccine based on this epitope may be used to close this window without interference with the live-attenuated MV vaccine. In order to investigate this possibility, the coding sequences of the chimeric polyepitope ($[L_4T_4]_2$) and of MV-H protein were cloned into the binary vector pBin-19 under the control of the constitutive cauliflower mosaic virus promoter. Recombinant *Agrobacterium tumefaciens* served for the transformation of carrots plants (*Daucus carota* L.). After intra-peritoneal immunisation, MV-H or $[L_4T_4]_2$ generated MV-cross reactive antibodies and high titers of neutralizing antibodies against wild-type field isolates of different geographic origins and genotypes. Interestingly, antibodies induced by the polyepitope were essentially restricted to IgG1 subclass whereas the immune response against the H protein produced in carrot plants was both of the IgG1 and IgG2a subclass, suggesting a difference in the Th1/Th2 balance. These data show that a polyepitope can be expressed in plants and retain the immunogenicity of a loop-forming epitope and the virus neutralising properties, which is a first promising step towards an edible vaccine. Such a vaccine could be useful to revaccinate adolescents and adults after waning of the vaccine-induced immunity.

Induction of auto-allergy with a foreign allergen mimicking a self-protein

Robert Bänder^{3*}, Irene Mittermann^{4*}, Udo Herz³, Rudolf Valenta^{4*}
and Harald Renz^{3*}

Allergy and autoimmunity are traditionally considered as two exclusive entities related to the development of either Th2- or Th1-dominated immune responses.

¹ University Hospital of Marburg, Department of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic, Marburg, Germany.

² University of Wien, Department of Pathophysiology.

³ Laboratoire National de Santé, Luxembourg, Luxembourg.

⁴ Institut de Biologie Moléculaire des Plantes – CNRS, Strasbourg, France.

Recently (-NAC, a component of the nascent-associated polypeptide complex, has been identified as an IgE autoantigen in patients suffering from severe and chronic atopy. Here we demonstrate in a murine model of experimental allergic asthma that sensitization to human (-NAC induces both, allergy to the foreign immunogen as well as autoallergy to the self protein, murine NAC. These autoallergic immune responses is characterized by a mixed Th2/Th1 humoral and cellular immune response and accompanied by immediate type hypersensitivity, allergic asthma and vasculitis. These data suggest that allergy and autoimmunity coexist and may represent a major pathomechanism involved in the maintenance of severe and chronic forms of allergy.

Anti-HIV compounds targeted at the virus entry

S. Deroo¹, F. Roman¹, A. Fischer¹, R. Hemmer^{1,2},
F. Schneider^{1,3}, J.C. Schmit^{1,2}

AIM: To study the interactions between the viral envelope of HIV-1 and the human chemokine receptors CCR5 and CXCR4 and to identify novel potential candidate entry inhibitors.

METHODS: A phage displayed 6-mer peptide library was used to select specific ligands to CCR5 and CXCR4 expressing cells. These ligands could potentially mimic receptor interaction sites on gp120 and potentially inhibit the interaction of the virus with its receptors.

RESULTS: Different panning rounds were performed on adherent U87 cells expressing either CD4 and CXCR4 (U87.CD4-CXCR4) or CD4 and CCR5 (U87.CD4.CCR5). An average of twelve clones for each selection round was analysed for their binding to U87.CD4-CXCR4 and U87.CD4-CCR5 in an ELISA. Of the 96 clones tested, 29 clones were specific for either the cells expressing CXCR4 or CCR5. Fifteen different clones of which three were specific for the CCR5 expressing cells and twelve for the CXCR4 expressing cells were sequenced. For eleven of these clones a sequence was obtained. No homology or pattern could be identified among these sequences. A BLAST search did not reveal homology to gp120 of HIV-1. However, when a Multiple Alignment Construction and Analysis Workbench (Schuler et al., 1991) was used, several regions of homology to gp120 were identified. Seven of the eight clones specific for CXCR4 matched the region from aa130 to aa200 on gp120 which corresponds to the V1-V2 loop that is potentially involved in the interaction of gp120 with CCR5 and CXCR4. One clone matched the sequence aa311-aa316 in the V3 loop.

CONCLUSIONS: These results show that it is possible to isolate CCR5 and CXCR4 specific peptides by panning on whole cells that show homology with

¹ Retrovirology Laboratory, CRP-Santé, Luxembourg.

² National Service of Infectious Diseases, Centre Hospitalier de Luxembourg and

³ Laboratoire National de Santé, Luxembourg.

regions in gp120 involved in virus entry. These clones have to be further analysed on their virus entry inhibitory capacities in more functional tests such as virus neutralisation assays.

Innate immunity and Toll-like receptors

Karim C. El Kasmi*

The role of mammalian Toll-like receptors (TLRs) in innate immunity against microbial invasion will be reviewed according to the current literature.

TLRs participate as pattern recognition receptors (PRR) in the recognition of conserved molecular patterns commonly present on microorganisms, referred to as pathogen associated molecular patterns (PAMP). TLRs are expressed at the interface with the environment, the site of microbial invasion, specifically on cells of the innate immune system (e.g. dendritic cells, macrophages). Activation of TLRs by PAMPs (e.g. lipopolysaccharide, peptidoglycan) induces expression of co-stimulatory molecules and the release of pro-inflammatory cytokines that instruct the adaptive immune response, providing an important link between innate and adaptive immunity. In addition, activation of TLRs leads to direct antimicrobial effector pathways that can result in elimination of the foreign invader.

Maintained throughout evolution, mammalian TLRs are proteins that participate in innate immunity to microbial pathogens. Insights into TLR activation pathways provide new targets for vaccine development and the design of therapeutic drugs for prevention and intervention in infectious and immunologic disease.

Production of Antibodies and Vaccines in Plants and Their Use for Global Health

Prof. Dr. Rainer Fischer**

Antibodies and vaccines are critical tools in human and animal health care, enabling us to treat many life-threatening diseases. Until now, the engineering and large-scale production of recombinant antibodies and vaccines has been time-consuming and expensive, prohibiting the wide spread use of these proteins throughout medicine. Recent developments in protein engineering and production technologies have contributed to overcome many of these problems. Using molecular farming, i.e. the production of recombinant proteins in transgenic orga-

* Department of Immunology, Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University of Cologne, Germany

** Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology, IME, Grafschaft, Auf dem Aberg 1, D-57392 Schmallenberg, Germany; Institut für Biologie VII, RWTH Aachen, Worringweg 1, D-52074 Aachen, Germany – e-mail: fischer@molbiotech.rwth-aachen.de

nisms, we can use plants to synthesize antibodies and vaccines on an agricultural scale. This technology will help to bring recombinant antibody and protein therapeutics down in cost, without sacrificing their quality or safety, enabling us to broaden our concept of what they can be used for.

Different antibody variants and vaccines are all produced in an active form and they join a growing list of recombinant proteins that can be functionally expressed in plants. The highest production yields can be seen with recombinant proteins that are retained within the cell's secretory pathway, and the lowest yields are seen in the cytosol. Importantly, recombinant protein expression can be used to modify the inherent properties of plants, for example by using expressed anti-pathogen antibodies to increase disease resistance. Plant transformation is technically straightforward for model plant species and some cereals and the functional expression of recombinant proteins can be rapidly analysed using transient expression systems in intact or virally infected plants. Protein production can then be increased using plant suspension cell production in fermenters, or by the propagation of stably transformed plant lines in the field. Transgenic plants can be exploited to produce organs rich in a recombinant protein for its long-term storage.

This presentation will focus on discussing the challenges involved in engineering of antibodies and vaccines and their expression in plants, how these challenges can be overcome and efforts to produce a series of recombinant proteins in different plant species. Our long-term perspective is that recombinant protein production in crop plants may create an opportunity to distribute these diagnostic and therapeutic proteins beyond the developed and into the developing world.

Rainer Fischer and Neil Emans (2000). Molecular farming of pharmaceutical proteins. *Transgenic Research* 9: 279-299.

Bispecific antibody molecules and anti-tumor effects of human lymphocytes stimulated with bsAb modified tumor vaccines.

Fournier P*, Haas C*, Schirmacher V

Stimulation of immune responses against tumor cells opens new attractive possibilities of cancer immunotherapy. A tumor vaccine based on primary tumor cells infected with Newcastle Disease Virus (NDV) is currently used in clinical trials and shows to be a beneficial treatment for patients. Generation of bispecific antibodies (bsAb), binding at the same time to the tumor vaccine cells and to T cells, has been in the last years a major goal to improve this tumor vaccine. First, single

* both authors contributed equally to the presented work.

** Department of Cellular Immunology, DKFZ Heidelberg, Germany

chain antibodies were generated against NDV surface molecules HN or F and against CD3 or CD28 molecules of T cells. In a second step, these scFvs were assembled into bispecific molecules and then produced and purified before use in in vitro functional tests. The bsAbs antiHNxantiCD3 and antiHNxantiCD28 induced strong signal 1 and signal 2 respectively in T cells so that potent anti-tumor effects of human lymphocytes could be observed. The new tumor vaccine modified with bsAb thus appears to be a very potent reagent for cancer immunotherapy.

Increased expression of matrix metalloproteinase-9 correlates with unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer

J. Hellers, W. Sienel, M. Jochum, O. Thetter, C. Klein,
W. Mutschler und B. Passlick*

Abstract: The present study was performed to investigate the clinical impact of increased MMP-9 expression on early tumor cell dissemination and long-term survival in patients with operable NSCLC.

Primary tumors of 147 consecutive patients with completely resected NSCLC were examined for MMP-9 expression by immunohistochemical staining. Specimens that showed positive staining similar to the internal positive control in at least 95% of cancer cells were considered positive concerning increased expression of MMP-9. Data about minimal dissemination into regional lymph nodes and minimal dissemination into bone marrow was available in 86 and 90 patients respectively and was included into analysis of the clinical impact of increased MMP-9 expression.

Increased expression of MMP-9 was observed in 26 of 143 patients (18.2%) and did not correlate with clinicopathological parameters (4 specimens were excluded due to unspecific staining). Increased MMP-9 expression was an independent prognostic parameter for unfavorable outcome: Log rank analysis showed a significant association with shortened cancer-related survival ($p=0.04$) and multivariate regression analysis revealed an independence of this prognostic impact ($p=0.03$). In adenocarcinoma of the lung, increased MMP-9 expression was associated with minimal dissemination into lymph nodes and bone marrow ($p=0.01$ and 0.05 respectively; chi-square test).

The present study revealed that increased MMP-9 expression predicts a poor prognosis in non-small cell lung cancer and correlates with dissemination of individual tumor cells in adenocarcinoma of the lung. This type of study may provide a basis for studies that examine the value of increased MMP-9 expression for the preselection of patients to be included in trials to investigate adjuvant therapy.

* Klinik für Thoraxchirurgie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Chirurgische Klinik und Poliklinik - Innenstadt, Klinikum der Universität München

New diagnostic strategies for the assessment of stress effects on bodily disease

Dirk H. Hellhammer, PhD^{a)}

The rapidly increasing knowledge from psychoneurobiology may become helpful in the development of new diagnostic strategies in stress-related physical disorders. The time seems now to be ripe to start a new stepwise approach to incorporate this knowledge into clinical practice. This presentation will first briefly outline some general and specific strategies. The talk will then concretely focus on a diagnostic system, which was recently developed. While traditional diagnostic strategies for the assessment of stress were based on psychological concepts, our diagnostic approach refers to brain mechanisms, which are affected by stress and can be assessed by characteristic patterns of psychological, biological and symptomatological events. Some examples will be presented and discussed.

Potential of Combinatorial Peptide Chemistry in Molecular Immunology

Günther Jung^{b)} and Karl-Heinz Wiesmüller^{c)}

Summary: Complete experimental data sets of HLA-ligand motifs and T-cell recognition patterns can be derived from combinatorial peptide libraries. These data serve as molecular basis for a fast development of synthetic vaccines, T-cell superagonists and nonpeptide antagonists. Patient-specific peptides, peptidomimetics and vaccines of highest reactivity can be derived directly from the data sets via our prediction programs. The resulting lead structures may be developed to diagnostics and therapeutic tools for the treatment of viral infections and autoimmune diseases.

Synthetic peptide libraries have been shown to represent valuable tools in elucidating the molecular interactions in T cell mediated immune response [1,2]. New reliable synthetic concepts and bioassays were developed to describe peptide-MHC interactions in a quantitative way [3]. Two-dimensional databases describing perfectly the allele-specific peptide binding pattern to many MHC class I and II alleles have been generated. The databases are used for the design and synthesis of so-called directed peptide libraries, which are applied to study antigen recognition of T cells from patients with autoimmune diseases. The knowledge about interactions of the HLA-peptide-TCR complex is used for a new algorithm predicting MHC class I and II ligands and T cell epitopes.

^{a)} Div. Clinical and Theoretical Psychobiology, Dept. Psychobiology, Trier University, Germany

^{b)} Universität Tübingen, Institut für Organische Chemie, Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen, Germany; e-mail: guenther.jung@uni-tuebingen.de

^{c)} EMC microcollections GmbH, Sindelfingerstrasse 3, 72070 Tübingen, Germany; e-mail: wiesmueller@microcollections.de

Furthermore, new strategies to modulate HLA class II-restricted T cell response are investigated. With linearly oligomeric T cell epitopes a significantly increased T cell proliferation had been observed [4]. New synthetic vaccines with high affinity to HLA class I and II molecules are currently developed and the influence of their oligomerisation on T cell proliferation is studied. Lipopeptide collections are used to derive most efficient and nontoxic adjuvants interacting with the Toll-like receptor TLR-2.

- [1] B. Fleckenstein, G. Jung, and K.-H. Wiesmüller in: G. Jung (ed.), *Combinatorial Chemistry*, 355-380, Wiley-VCH, Weinheim (1999).
- [2] G. Jung (ed.), *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries*, Wiley-VCH, Weinheim, 1996.
- [3] B. Fleckenstein, G. Jung, and K.-H. Wiesmüller, *Seminars in Immunology* 1999, 11, 405-416.
- [4] O. Rötzschke, K. Falk, J. Mack, J.M. Lau, G. Jung, and J.L. Strominger, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1999, 96, 7445-7450.

For informations and recent publications see our homepages:
www.uni-tuebingen.de/jung; www.microcollections.de

Intraspecific Differentiation between Pathogenic and Apathogenic Strains by Specific Primer Pairs and Methods for Detection of Respective Pathogenicity Genes

André Mehlen

Nowadays quick identification and differentiation of strains from one species becomes more and more important. But physiological and biochemical methods for identification are often time-consuming and unreliable. So molecular diagnostic methods based on PCR-techniques and probe hybridization procedures play an important role in identification.

It was possible to construct strain-specific primer pairs for several *E. coli*, *legionellae* and plant pathogenic *Xanthomonas campestris* strains using a subtractive hybridization method in microwell plates (MASH).

A combination of MASH and the reverse hybridization allows to find and isolate genes responsible for pathogenicity.

New viral threats in a changing world

Albert Osterhaus¹

Probably the most tragic examples of virus infections that have caused the deaths of many millions of people in the past century were the influenza and AIDS

¹ Institute of Virology, Erasmus MC, P.O. Box 1738, 3000, DR Rotterdam, The Netherlands
(osterhaus@viro.fgg.eur.nl)

pandemics. These events occurred as a direct result of the introduction of animal viruses into the human population. Similarly, mass mortalities among aquatic and terrestrial mammals were caused by the introduction of viruses into species in which they had not previously been present. It seems paradoxical that at a time when we have managed to control or even eradicate major human virus infections like polio and smallpox we are increasingly confronted with new or newly emerging virus infections of human and animals. A complex mix of social, technological and ecological changes and the ability of certain viruses to adapt rapidly to a changing environment seem to be at the basis of this phenomenon. Extensive diagnostic and surveillance networks, as well as novel vaccine- and antiviral development strategies should provide us with the safeguards to limit the impact.

People and object drawings activate different visual areas

Carlos Paulos¹, Christian Scheiber², Lilianne Manning³, Claude Bonnet¹

Neuropsychological data reported discrete cortical category-specific representations in the posterior ventral occipital and temporal cortex. Focal brain-damaged patients illustrated the functional dissociations between representations of man-made objects and living items. Neuroimaging studies demonstrated that different categories of meaningful visual stimuli (chairs, buildings, faces, animals etc.) activate different areas in the visual brain.

The present study investigates whether there are different brain activation areas when visually processing man-made objects and human silhouettes. The work was conducted through a functional magnetic resonance imaging (fMRI, box-car design) in ten healthy human subjects. Stimuli were line drawings belonging to four categories: people in movement, people at rest, objects suggesting an action (e.g. a ball) and objects not suggesting an action (e.g. a clock). Ten exemplars of each category were randomly presented two times in each block. Subjects (n=10) were made aware of the characteristics of each category. Passive viewing was used.

Data were analyzed with SPM99. The four categories were regrouped in two (object and people). Each category was contrasted with the hemodynamic response for the rest field (fixation cross). Thereafter, brain maps were obtained comparing the regions activated by both categories, uniquely by images of objects or uniquely activated by images of people. In spite of individual differences, regions of common activation are found bilaterally in the more occipital regions, region of pure activation by objects were bilateral and centred in the medial fusiform gyrus, while pure

¹ Laboratoire des Systèmes BioMécaniques et Cognitifs (IMFS, UMR7507)

² Institut de Physique Biologique (UMR 7004)

³ Laboratoire de Neurosciences Comportementales et Cognitives (UMR 7521). Université Louis Pasteur, Strasbourg.

activations by people were also bilateral but centred in the lateral fusiform gyrus. These results are in agreement with those obtained by Ishai et al. (2000). Pure bilateral activations by people were also obtained in the motion area V5 (hMT+).

Protein characterisation by Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry

Nicolas C. Polfer, Kim F. Haselmann, Perdita E. Barran,
Pat R.R. Langridge-Smith

Introduction: Mass spectrometry is becoming the technique of choice to study biological systems given its sensitivity, capability of analysing complex mixtures and the ability to automate high throughput analysis. Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry (FT-ICR MS)¹ is the mass spectrometric technique capable of achieving the highest mass resolution, highest mass accuracy and very high sensitivity^{2,3}. In FT-ICR MS ions can be trapped for extended periods of time (minutes), which enables the employment of fragmentation techniques in order to elucidate the structure of ions. The very promising polypeptide fragmentation technique electron capture dissociation (ECD)^{4,5} has so far only been demonstrated on FT-ICR instruments. A particular feature in ECD, as opposed to other fragmentation techniques, is the fact that post-translational modifications are not lost in the fragmentation process; this allows for identification and localisation of these modifications^{6,7}.

Experimental: The mass spectra were generated on a Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance mass spectrometer (FTICR MS) (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA) equipped with a 3 Tesla passively shielded superconducting magnet. Ionisation was effected with an electrospray ionisation source (Analytica, Branford, MA, USA). ECD mass spectra were produced by applying a correlated sweep isolation of the precursor ion followed by electron irradiation from a conventional rhenium filament.⁸

* SIRCAMS, SCHOOL OF CHEMISTRY, THE UNIVERSITY OF EDINBURGH, KING'S BUILDINGS, WEST MAINS ROAD, EDINBURGH EH9 3JJ, SCOTLAND, UK

¹ A.G. Marshall; *Int. Journal of Mass Spectrom.* 2000; 200: 331.

² M.E. Belov, M.V. Gorshkov, H.R. Udseth, G.A. Anderson, R.D. Smith; *Anal. Chem.* 2000; 72: 2271.

³ T.L. Quenzer, M.R. Emmett, C.L. Hendrickson, P.H. Kelly, A.G. Marshall; *Anal. Chem.* 2001; 73: 1721.

⁴ R.A. Zubarev, N.L. Kelleher, F.W. McLafferty; *J. Am. Chem. Soc.* 1999; 120, 3265-3266.

⁵ R.A. Zubarev, D.M. Horn, E.K. Fridriksson, N.L. Kelleher, N.A. Kruger, M.A. Lewis, B.K. Carpenter, F.W. McLafferty; *Anal. Chem.* 2000; 72: 563.

⁶ N.L. Kelleher, R.A. Zubarev, K. Bush, B. Furie, B.C. Furie, F.W. McLafferty, C.T. Walsh; *Anal. Chem.* 1999; 71: 4250.

⁷ E. Mirgorodskaya, P. Roepstorff, R.A. Zubarev; *Anal. Chem.* 1999; 71: 4431.

⁸ N.C. Polfer, K.F. Haselmann, R.A. Zubarev, P.R.R. Langridge-Smith; *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2002; 16: 936.

We are due to have a high-field 9.4 Tesla superconducting magnet installed by the end of September. Hopefully, it will be possible to show data generated on that instrument, since the performance of an FT-ICR instrument (mass resolution, mass accuracy) scales with the strength of the magnetic field.

Results: The principles of FT-ICR MS will be briefly explained. High resolution and high accuracy mass spectra will be shown for bovine ubiquitin (M.W. 8564) and horse heart myoglobin (M.W. 16950). The mass determination of a higher mass protein (F393Y 53.3 kDa) will also be shown.

The determination of post-translational modifications using the 'top-down approach'⁹ will be demonstrated for the case of the murine histone h5 protein (20.5 kDa).

A Zn isotope exchange study in the metallothionein Zn4SmtA will be presented in order to determine the kinetics of metal exchange in the protein.¹⁰

ECD mass spectra will be shown to demonstrate the identification and localisation of post-translational modifications (glycosylated TAP25 2.9 kDa) and the typical neutral losses side-chain losses that occur in the process.¹¹

From a sequential epitope to a peptide conjugate vaccine-candidate

Mike M. Pütz^{1,2}, Johan Hoebeke³, Wim Ammerlaan¹, Fabienne B. Bouche¹, Claude P. Muller^{1,4}

Several monoclonal antibodies (mAbs) generated against the measles virus (MV) hemagglutinin (H) protein crossreact with peptides corresponding to residues 379-400 of this protein. Some of these mAbs neutralize MV in vitro and protect mice against a lethal challenge with a rodent-adapted neurotropic MV. They define the hemagglutinin noose epitope (HNE). Short peptides mimicking this epitope were previously shown to induce virus-neutralizing antibodies. This epitope contains three cysteine residues, two of which (Cys386 and Cys394) form a disulfide bridge critical for antibody binding. Substitutional analysis revealed important contact residues and defined the binding mo-

⁹ N.L. Kelleher, H.Y. Lin, G.A. Aaserud, E.K. Fridriksson, F.W. McLafferty; *J. Am. Chem. Soc.* 1999; 121, 806.

¹⁰ C.A. Blindauer, N. Polfer, S.E. Keiper, M.D. Harrison, N.J. Robinson, P.R.R. Langridge-Smith, P.J. Sadler; *J. Am. Chem. Soc.* (submitted)

¹¹ K.F. Haselmann, N.C. Polfer, B.A. Budnik, F. Kjeldsen, R.A. Zubarev; *Eur. J. Mass Spectrom.* (submitted)

¹ Department of Immunology, Laboratoire National de Santé, Luxembourg.

² Fakultät für Chemie und Pharmazie, Universität Tübingen, German.

³ UPR 9021 CNRS Immunologie et Chimie Thérapeutiques, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, France.

⁴ Medizinische Fakultät, Universität Tübingen, Germany.

tif X₇C[KR] GX[AINQ] QX₂CEX₅ for three distinct protective mAbs, differing radically from the binding motif of a non-protective and non-neutralizing mAb. This motif is highly conserved and was found in more than 90% of the wild-type viruses. Molecular modeling of the core epitope in a box of explicit water molecules predicted a stable, rigid loop conformation. The three hydrophilic contact residues Lys387, Gln391 and Glu395 would point on the virus towards the solvent-exposed side of the planar loop and the permissive hydrophobic residues Ile390, Ala392 and Leu393 towards the solvent-hidden side of the loop, precluding antibody binding. The high affinity ($K_d = 7.60$ nM) of the mAb BH216 for the peptide suggests a high structural resemblance of the peptide with the natural epitope on the virus and indicates that most interactions with the protein are also contributed by the peptide. In vivo immunogenicity studies using HNE peptide-carrier protein conjugates revealed a subdominant core epitope sequence necessary for the induction of antibodies crossreacting with native hemagglutinin protein expressed on the surface of measles virus infected cells. These results are providing important evidence for the design of more stable antigens of a synthetic or recombinant subunit vaccine.

Genomics, proteomics and structure-function relationships in biology

M.H.V. Van Regenmortel*

One of the unexpected results of the unravelling of the human genome has been the downgrading of the gene as an explanatory category for organismic complexity (Van Regenmortel 2001a). Proteins have replaced genes as the entities that need to be catalogued and analyzed in order to understand biological complexity. Proteomics consists not only in the identification and quantification of proteins but involves also a study of their structure, localization, modifications, interactions, activities and functions. Elucidating the relationship between the structure and function of proteins remains one of the major challenges in biology. Biochemists tend to regard the function of a protein simply as what the protein does, i.e. its functioning or activity at the molecular level. In this restrictive sense of function, the primary activity is usually binding activity. However, the term function is highly ambiguous and in a biological context, protein functions can be defined at different levels, i.e. molecular functions (binding, catalysis, signalling etc), cellular functions (integrated interactions of many individual proteins for instance in the ribosome) and organismic functions (metabolic pathways, protection against infection etc.). Functions must confer some good to the biological system as a whole, for instance by contributing to its health, performance, survival or reproduction. It is customary to distinguish several categories of proteins according to their specific physiological roles in

* Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg, ILLKIRCH, 67400, France

the organism. Three major classes are usually considered corresponding to the processes of self-maintenance (proteins involved in biosynthesis, energy metabolism, intracellular transport), information gathering (replication, gene expression, post-translational modifications) and communication (signal transduction, channels, transporters, adhesion etc.) (Patthy 1999). Although it is commonly accepted that “structure determines function”, there is in fact no necessary and sufficient connection (i.e. a causal link) between the two. Indeed, a single structure can have a multiplicity of functions while the same function can be generated by a variety of structures. As a result the analysis of structure-function relationships consists mainly in uncovering correlations rather than causal relations. It is not possible to reduce biological phenomena simply to chemistry and physics or to explain biological functions only in terms of molecular interactions (Van Regenmortel & Hull 2002). It is essential always to include the influence of the biological context and of the evolutionary history of biomolecular reactions in order to unravel the complexity of any integrated biological system. This will be illustrated in the case of current vaccine research which can be evaluated only at the organismic rather than at the molecular level (Van Regenmortel 2001b)

Patthy, 1999 Protein evolution. Blackwell Science

Van Regenmortel 2001a, Proteomics versus genomics. What type of structure-function relationship are we looking for? J. Mol Recognition 14, 321-322

Van Regenmortel 2001b, Antigenicity and immunogenicity of synthetic peptides Biologicals 29, 209-213

Van Regenmortel & Hull (eds) 2002, Promises and limits of reductionism in the biomedical sciences, John Wiley, Chichester 377 pp.

CFTR is a Pattern Recognition Molecule That Extracts *Pseudomonas aeruginosa* LPS from the Outer Membrane Into Epithelial Cells and Activates NF- κ B Translocation

Torsten H. Schroeder, Martin M. Lee, Patrick W. Yacono, Carolyn L.
Cannon, A. Alev Gerçeker, David E. Golan, Gerald B. Pier

Immune cells are activated during cellular responses to antigen by two described mechanisms: 1. direct uptake of antigen, and 2. extraction and internalization of membrane components from antigen-presenting cells. Although endocytosis of microbial antigens by pattern recognition molecules (PRM) also activates innate immunity, it is not known whether this involves extraction and internalization of microbial surface components. Epithelial cells on mucosal surfaces use a variety of receptors that are distinct from the classical endocytic PRM to bind and internalize intact microorganisms. Non-classical receptor molecules could theoretic-

cally act as a type of endocytic PRM if these molecules could recognize, bind, extract, and internalize a pathogen-associated molecule and initiate cell signaling. We report here that the interaction between the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and the outer core oligosaccharide of the lipopolysaccharide (LPS) in the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa* satisfies all of these conditions. *P. aeruginosa* LPS was specifically recognized and bound by CFTR, and extracted from the organism's surface and endocytosed by epithelial cells, leading to a rapid (5-15 min) and dynamic translocation of nuclear transcription factor $\text{NF-}\kappa\text{B}$. Inhibition of epithelial cell internalization of *P. aeruginosa* LPS prevented $\text{NF-}\kappa\text{B}$ activation. Cellular activation depended on expression of wild-type (WT) CFTR, as both cultured ΔF508 CFTR human airway epithelial cells and lung epithelial cells of transgenic-CF mice failed to endocytose LPS and translocate $\text{NF-}\kappa\text{B}$. CFTR serves as a critical endocytic PRM in the lung epithelium, coordinating the effective innate immune response to *P. aeruginosa* infection.

Cyclic glycerophosphates-novel signalling molecules emerging from enzymatic cleavage of phospholipids

M. Shinitzky*

The fundamental role of phospholipids in the regulation of membrane function operates through the interplay between the phospholipid acyl chains and the corresponding dynamics of the membrane lipid matrix. The phospholipid headgroups contribute only insignificantly to the overall lipid dynamics and yet they were carefully selected by evolution out of thousands of potential candidates for serving as signaling entities.

Phospholipids which contain a nucleophilic residue on their headgroup (i.e. -OH or NH_2) can release unique cyclic phosphate intermediates upon cleavage with phospholipase C. In the case of phosphatidyl glycerol, the released 1,3 cyclic glycerophosphate (Shinitzky et al, J. Biol. Chem. 268: 14109, 1993) has the intriguing structural analogy to the active residue of cyclic AMP and cyclic GMP. 1,3 cyclic glycerophosphate and its deoxy analogues were found to be potent signaling molecules while their linear forms (e.g. -glycerophosphate, which is analogous to AMP) lack this activity (Shinitzky et al. Eur. J. Biochem. 267: 2547, 2000). This finding raises the possible implication for fundamental physiological activities of phospholipid-derived cyclic phosphates, which have not yet been discovered. One such activity is promotion of differentiation in both nerve and tumor cells. We have thus shown that in the neuronal-like PC12 cells such cyclic phosphates can induce axonal-like outgrowth and rescue such axonal networks from retraction when deprived of NGF (Haimovitz and Shi-

* The Department of Biological Chemistry, Weizmann Institute of Science, 76100 Rehovot, Israel
Tel: +972-8-934-2750, Fax: +972-8-934-4112, E-mail: meir.shinitzky@weizmann.ac.il

nitzky, Life Sci. 69: 2711, 2001). Analogously, in human breast cancer cells, these cyclic phosphates were found to induce a marked promotion of the estrogen and progesterone receptors. The clinical implications of these findings are now under evaluation.

Genetic analysis of mammary cancer susceptibility.

Daniel Stieber¹, Xiaojiang Quan¹, Jean-François Laes¹,
José Russo_—, Wauter Coppieters_—, Michel Georges_—,
Josiane Szpirer¹ and Claude Szpirer¹.

Susceptibility to breast cancer is controlled in large part by inherited genetic information even in patients which do not carry high penetrance-increased susceptibility genes such as mutated BRCA1 or BRCA2. This genetic analysis is complex, requiring analysis in model systems. The rat is considered to provide an excellent model of human breast cancer and thus appears to be appropriate for dissecting the genetic basis of susceptibility to mammary cancer. Previous studies based on crosses involving the susceptible strain WF (crossed with the resistant strains COP or WKY) and focusing on tumor multiplicity as the susceptibility phenotype led to the genetic identification of eight loci controlling this trait. The present study aims at determining whether other loci can be identified, on one hand, by analyzing crosses derived from another susceptible strain and, on the other hand, by including other phenotypes. A backcross was generated between the susceptible strain SPRD and the resistant strain WKY. The female progeny was genotyped using microsatellite markers covering all rat autosomes, treated with a single dose of DMBA and phenotyped with respect to tumor multiplicity, latency and aggressiveness. Seven loci controlling mammary tumor development were detected, only one of which colocalizes with a locus previously identified. New loci have thus been uncovered by analyzing a new pair of susceptible and resistant strains. Two distinct newly identified loci control tumor latency and aggressiveness. This study demonstrates that different genetic determinants control the tumor multiplicity, latency and aggressiveness phenotypes. We have produced congenic rat strains for several of these loci and are currently analysing their role in the control of mammary cancer susceptibility. We are planning to fine-map several of these loci using recombinant congenic rat strains. Identifying the genes of interest within these loci will provide a better understanding of mechanisms of breast cancer resistances. In addition they may help in identifying individuals with differential risks to breast cancer and could serve as targets for the development of prevention drugs.

¹ Université Libre de Bruxelles, IBMM, B-6041 Gosselies, Belgium, _Fox Chase Cancer Center, Breast Cancer Research Laboratory, Philadelphia PA 19111, USA. _Université de Liège, Département de Génétique, B-4000 Liège, Belgium.

HIV blood donor screening with Nat in mini-pools and results obtained fourth generation assays for the combined detection of antigen and antibody in primary HIV-1 subtype E infections

B. Weber^{1,2}, S. Tanprasert³, U. Schmitt⁴, W. Melchior⁴

Martin Weinmann Blood donor screening for HIV was performed from mini-pools consisting of 24 donations from June 2000 to April 2001 at the National Blood Center, Thai Red Cross using Ampliscreen HIV version 1.5. Multiprep sample processing was used for nucleic acid extraction. The lower detection limit for NIBSC HIV 1 Working reagent (97/632) was 25 copies of HIV-1 RNA/ml which corresponds to 600 copies/ml in a mini-pool of 24 donations. A total of 101,256 donations were tested. Two cases of primary infection were detected, the first being only HIV-1 RNA positive (donor R) and the second (donor M) also HIV Ag positive. The 391 bp p17 (gag)- and the 446 bp gp41 (env)-sequences of the strains from both HIV-1 infected blood donors were closely related to HIV-1 subtype E (CRF01_AE). Follow-up samples were investigated retrospectively with single antigen, third generation and fourth generation assays. The time delay between HIV-1 RNA and HIV Ag detection was four days in donor R. Primary HIV-1 subtype E infection was detected between three and seven days earlier with 4th generation EIAs in comparison with the most sensitive 3rd generation antibody assay. Fourth generation assays with a highly sensitive antigen detection module showed the best performance in HIV-1 subtype E seroconversions. However, HIV-1 RNA amplification from mini-pools permitted to detect one more case out of 101,256 blood donations than the most sensitive serological assay.

Tumour Hypoxia: Stress for the tumour, but trouble for the host*

Background: Tumour hypoxia is a major constraint for the treatment by radiotherapy and many types of chemotherapy. A variety of different pathogenetic mechanisms contribute to the development of hypoxia in solid tumours. Hypoxia is associated with unfavourable prognosis, regardless of the treatment modality applied. Hypoxia interferes directly with the efficacy of radiotherapy, some types of chemotherapy and cytokines, but it affects also the tumour biology and leads to malignant progression. Furthermore hypoxia is a cellular stressor, which may select for cells with increased resistance to other types of apoptotic stresses, thereby contributing indirectly to treatment resistance. In an in vitro model we

¹ Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert, Junglinster, Luxembourg.

² Institut für Med. Virologie, Universitätskliniken Frankfurt, Germany.

³ National Blood Centre, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand.

⁴ Roche Diagnostics GmbH Laboratory Systems, R&D Infectious Diseases, Penzberg, Germany.

* Klinik für Radioonkologie, Universität Tübingen

analysed the pathways of hypoxia-induced apoptosis in tumour cells and the impact of hypoxia on mitochondrial- (radiation) and death receptor- (TRAIL) mediated apoptosis.

Methods: Two different hypoxic conditions have been established in vitro (1% O₂ + < 0,1% O₂). The susceptibility of a variety of tumour cell lines to apoptosis has been analysed. In lymphoma cells defective for elements of the receptor mediated apoptotic pathway (Caspase 8 neg./FADD neg.) or the mitochondrial pathway (overexpression of Bcl-2) we analysed the relative significance of both pathways for hypoxia-induced apoptosis. The effects of acute hypoxia on the efficacy of TRAIL- or radiation-induced apoptosis have been examined. Furthermore the in vivo situation of repeated transient hypoxia in solid tumour was mimicked in vitro by cyclic exposure of tumour cells to hypoxia. The impact of this selection process on the efficacy of apoptosis triggered either by mitochondrial- or receptor-mediated stimuli was examined in vitro under conditions of normoxia.

Results: Although other biological effects like gene induction can be observed also under conditions of moderate hypoxia (1% O₂), apoptosis induction in tumour cells occurs, in contrast to non-malignant cells, only under conditions of severe hypoxia (<0,1%O₂). Apoptosis induction is abrogated in cells transfected with Bcl-2, but not caspase 8- or FADD-negative cells. The death receptor ligand TRAIL is able to induce apoptosis in all cell lines examined, even in those which are resistant to hypoxia- or radiation induced apoptosis. The presence of hypoxia does not diminish the apoptotic rate under incubation with TRAIL. In contrast, radiation-induced apoptosis is significantly diminished under hypoxic conditions. Repeated exposure to cyclic hypoxia selects for cells with increased resistance to hypoxia. These cells exhibit also an increased resistance to radiation-induced apoptosis under normoxic conditions, while TRAIL-induced apoptosis was not affected.

Summary: It could be demonstrated that hypoxia is a stressor that is able to induce apoptosis in tumour cells and that repeated exposure of tumour cells to hypoxic stress selects for cells with increased apoptotic resistance. The lack of effect of FADD or caspase 8 deletion and the inhibitory impact of Bcl-2 indicates that hypoxia-induced apoptosis relies mainly on mitochondrial apoptotic pathways. Apoptosis induction by radiation depends on the presence of oxygen, whereas TRAIL efficacy is not reduced under conditions of acute hypoxia. Finally it could be shown that repeated selection in hypoxia confers another mechanism of stress resistance beneath the direct oxygen effect. The selection of cells under repeated hypoxic stress generates cells with defects in mitochondrial apoptotic pathways.

VIRIM-Netzwerk

7. SarLorLux-Tagung für klinische und experimentelle Virologie

Am Montag, dem 8.9.2003, fand in Nancy im Rahmen des VIRIM-Netzwerkes, das erst vor kurzem mit dem Interregionalen Wissenschaftspreis der Ministerpräsidenten der Großregion ausgezeichnet wurde, das diesjährige SarLorLux-Symposium über Virusforschung statt. Zum siebten Mal trafen sich rund 40 Wissenschaftler aus Homburg, Luxemburg und Nancy, um auf diese Weise ihre Forschungsergebnisse in Form von Vorträgen und Diskussionen auszutauschen.

Prof. Schwarzbrod aus Nancy eröffnete die Tagung mit einer Vorlesung über den Nachweis von humanen pathogenen Viren im Wasser. Dr. Gantzer aus derselben Arbeitsgruppe stellte Ergebnisse einer Modellstudie von Indikatoren viraler Kontaminationen im Flusswasser der Mosel vor.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Claude P. Muller am Institut für Immunologie (Laboratoire National de Santé, LNS-DI) präsentierte Vorträge zur molekularen Epidemiologie verschiedener Viren sowie zu neuen Impfstrategien. Jacques Kremer (Doktorand, LNS-DI und Universität Nancy) stellte eine am LNS entwickelte Methode zur Genotypisierung von Masernviren ohne Sequenzieren vor. Optimierungsschritte, die bei dieser Entwicklung notwendig waren, wurden im Vortrag von Fred Fack (LNS-DI) dargestellt. Stefan de Buck (Doktorand, LNS-DI und ULB Brüssel) sprach über Alternativen und spezifische Hürden, die bei der Impfung gegen Haptene, wie sie zum Beispiel in Zigarettenrauch vorkommen, bestehen. Haude Jeanpierre (Doktorandin, IBMP Strasbourg, Arbeitsgruppe von André Steinmetz und LNS-DI) stellte neue Erkenntnisse in der Entwicklung von essbaren Impfstoffen gegen Masern vor.

Die Entwicklung eines Tiermodells, um die antivirale Aktivität von Ribavirin-Cyclodextrinkomplexen am Beispiel des Masernvirus zu untersuchen, stand im Zentrum der Arbeit von Nicolas Grancher (Doktorand, Gruppe LeFaou, Nancy).

Aus Nancy kamen zwei Beiträge zum Thema Tollwut : M. Rolland-Turner (Doktorandin aus der Arbeitsgruppe von Frank Boué, AFSSA) stellte Fortschritte in der Entwicklung eines immunokontrazeptiven Impfstoffes für Füchse vor, während der Vortrag der Gruppe um F. Cliquet die Vorteile einer neuen PCR-Methode zur Tollwutdiagnose beinhaltete. Der Beitrag der Arbeitsgruppe Dr. K. Römer (Hom-



Teilnehmer am SaarLorLux-Symposium über Virusforschung am 8.9.2003 in Nancy

burg) untersuchte den Einfluss einer Mutante des Tumorsuppressorproteins P53 auf die Expression verschiedener Proteine. Die funktionelle Reifung von spezialisierten Zellen des Immunsystems (Dendritische Zellen) mittels Bakuloviren die immunogene Moleküle exprimieren, sowie die potentielle Anwendung als Impfstoff wurden von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. A. Meyerhans (Homburg) vorgestellt.

Aus der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Müller-Lantzsch (Universität Homburg) kamen Beiträge zur Wechselwirkung eines retroviralen Proteins mit spezifischen Zellproteinen und zum Einfluss des Epstein-Barr-Virus auf das Überleben von motorischen Neuronen.

Die Tagung schloss mit einem gemeinschaftlichen Abendessen, bei dem weitere Möglichkeiten zur Zusammenarbeit bis zum nächsten Treffen in Homburg diskutiert wurden. Solche internationalen Begegnungen, die den Austausch und die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern in der Großregion fördern, sind besonders für die Doktoranden der teilnehmenden Institute sehr wichtig.

Interregionaler Wissenschaftspreis für die Abteilung Immunologie

Der 1. Interregionale Wissenschaftspreis (Gemeinsam erfolgreich) wurde am Montag, dem 30.6.2003 für das Projekt Virim – a Research Network of Excellence in the Greater-Region vergeben. Preisträger ist ein biotechnologisches Netzwerk von virologisch und immunologisch arbeitenden Wissenschaftlern aus dem Saarland, Lothringen, Luxemburg, Rheinland-Pfalz und Wallonien. Stellvertretend für dieses Netzwerk nahm der Koordinator Prof. Dr. Claude P. Muller vom Institut für Immunologie am *Laboratoire National de Santé und Centre de Recherche Public-Santé* in Saarbrücken den mit 5 000 Euro dotierten Preis aus den Händen von Ministerpräsident Peter Müller im Rahmen des 7. Gipfels der Großregion entgegen. Dabei würdigte der Ministerpräsident im Beisein der Ministerpräsidenten und Präsidenten der Teilregionen das hohe wissenschaftliche Niveau dieses Projektes und die vorbildliche interregionale Zusammenarbeit von zehn Institutionen aus allen Teilen der Großregion.

Das Netzwerk arbeitet seit sieben Jahren erfolgreich auf dem Gebiet der molekularen und klinischen Virologie. Eingereicht wurde die Bewerbung von Prof. Dr. Claude P. Muller. Die Bedeutung dieser Kooperation in der Großregion zeigt sich darin, dass von den über 30 Doktoranden des Instituts für Immunologie (LNS-DI) allein sieben im Rahmen dieser Vernetzung promoviert haben. Von über 70 Publikationen des LNS-DI sind allein 24 Publikationen sowie zwei Patente auf Kollaborationen innerhalb der Großregion zurückzuführen; mehrere Industrieverträge gehen aus dieser Zusammenarbeit hervor. Akademisch ist das LNS-DI an die Universität Homburg, die Universität Trier (Lehrstuhl für Immunologie des Graduiertenkollegs Psychobiologie) und die Universität Nancy (Ecole Doctorale BIOSE) angebunden. Das Netzwerk ist eine Kooperation mit Prof. Dr. Müller-Lantzsch (Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes), Prof. Dr. Le Faou (Medizinische Fakultät der Universität Nancy, Lothringen), Prof. Dr. D. Hellhammer (Abteilung Psychologie der Universität Trier, Rheinland-Pfalz) und Prof. Dr. Sadzot-Delvaux (Laboratoire de Virologie Fondamentale et d'Immunologie Virale der Universität Lüttich, Wallonien), um nur einige zu nennen. Die Arbeit des Netzwerks umfasst die Bereiche Überwachung von Viruskrankheiten, Verbesserung der diagnostischen Laboruntersuchungen, Entwicklung neuer Impfstrategien und Entwicklung eines integrierten wissenschaftlich-akademischen Umfeldes für die Doktorandenausbildung.



Prof. Claude Muller bei der Preisüberreichung

Das Netzwerk bringt der Region einen beachtlichen Mehrwert, auch auf internationaler Ebene. Dies gilt insbesondere für die von der WHO geförderten Programme zur Epidemiologie von Masern und anderen Viren, die Entwicklung von Impfstrategien sowie wichtige Referenzaufgaben im Rahmen des Europäischen Labornetzwerkes der WHO.

Mit dem Interregionalen Wissenschaftspreis sollen die wissenschaftliche Verzahnung und Zusammenarbeit und die Profilierung des interregionalen Wissenschaftsraums nach innen wie nach außen gewürdigt und verstärkt werden. Zur Bewerbung um diesen Preis waren Wissenschaftler/innen und Nachwuchswissenschaftler/innen aus der Region aufgerufen, die innerhalb des Kooperationsraums grenzübergreifend bi- oder multilateral die Wissenschaft vorantreiben.

Prof. Rudolf M. Hess zum 90. Geburtstag

Kazimierz Karbowski

Hommage

A ma demande, le professeur Kazimierz Karbowski de Berne a bien voulu écrire un article sur Rudi Hess à l'occasion de son 90^e anniversaire qu'il a fêté le 5 septembre 2003 en possession de tous ses moyens. Il a été pour les neurologues de ma génération un maître hors pair en neurophysiologie et un des grands spécialistes mondiaux en électroencéphalographie.

A la même occasion je voudrais rendre un hommage à mon cher ami Karbowski, toujours prêt à rendre service, et qui en tant qu'épileptologue, de réputation internationale, a donné à plusieurs reprises des conférences mémorables à notre société. C'est lui aussi qui nous a enseigné la technique de vidéo-EEG et qui nous a fourni de précieux détails sur l'histoire de la neurologie.

H. Metz

In einer guten körperlichen und geistigen Verfassung vollendete am 4. September 2003 Professor Rudolf Hess, Nestor der schweizerischen Elektroenzephalographie und Epileptologie, sein 90. Lebensjahr. Er ist sozusagen ein mittleres Glied einer Neurophysiologen-Dynastie. Sein Vater Walter Rudolf Hess (1881 - 1973), ursprünglich praktizierender Ophthalmologe, erlangte Weltberühmtheit als experimenteller Neurophysiologe und wurde für die Entdeckung der funktionellen Organisation des Diencephalons im Jahre 1949 mit dem Nobelpreis geehrt. Einer der Söhne des Jubilars, Christian Walter Hess, ein neurophysiologisch orientierter Neurologe, der sich u.a. mit Schlafforschung, evozierten Potentialen und der kortikalen Magnetstimulation befasst hat, ist seit 1990 Direktor der Neurologischen Universitätsklinik in Bern.



Abb. 1: Professor Rudolf M. Hess.
(Die Fotografie wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von seinem Sohn Professor Christian W. Hess, Bern)

Rudolf Hess selbst (Abb. 1) schloss sein Medizinstudium 1938 in Zürich ab, war dann vorerst als Assistenzarzt seines Vater tätig, bei dem er mit einer Arbeit über die Lokalisation des Atemzentrums im verlängerten Mark doktorierte, und absolvierte später Assistenzarzt-Jahre in der inneren Medizin und Psychiatrie. 1945 begann er seine neurologische Ausbildung bei dem Neurochirurgen Professor Hugo Krayenbühl in Zürich, der ihn „überredet hat“, sich der damals noch jungen Disziplin Elektroenzephalographie zu widmen. Eine diesbezügliche Grundausbildung erhielt Rudolf Hess in dem traditionsreichen National Hospital in London, hauptsächlich bei W.A. Cobb und E.A. Carmichael, die er weiterhin als seine Vorbilder betrachtet.

Zurück in Zürich, wurde er am 1. Oktober 1948 zum Chefarzt der EEG-Station der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Zürich ernannt, die jahrelang auch Patienten der Psychiatrischen und Pädiatrischen Kliniken zur Verfügung stand. 1954 wurde diese Station der Neurologischen Klinik unterstellt und 1972 als ein Institut für Elektroenzephalographie verselbständigt. Rudolf Hess, der 1953/54 einen sechsmonatigen Studienaufenthalt bei H. Jasper in Montreal absolvierte, hat bei sich in Zürich viele hervorragende Schweizer EEG-Spezialisten und Epileptologen sowie einige ausländische Fachärzte und zukünftige Professoren, wie A. Matthes aus Kork, H. Heyck aus Berlin, H. Lechner aus Graz und G. Bauer aus Innsbruck, ausgebildet.

Auf seiner EEG-Station fanden nebst den Routineuntersuchungen schon sehr früh frequenzanalytische Messungen statt, die er während seines Englandaufenthaltes in Bristol bei Grey Walter erlernt hatte. Dazu kamen die Schlaf-EEG, die Elektrokortikographie und – ab den Siebzigerjahren – stereo-elektroenzephalographische Untersuchungen, die anfänglich von Dr. Ch. Bernoulli und später von dem zukünftigen Professor H.G. Wieser durchgeführt wurden.

Rudolf Hess hat nicht nur Spezialisten in Elektroenzephalographie und Epileptologie ausgebildet, sondern sich auch, durch zahlreiche Vorträge und Publikationen in schweizerischen und deutschen medizinischen Zeitschriften um die Popularisierung dieser Medizinzweige bei der Ärzteschaft bemüht. Um den Kliniker darüber aufzuklären, was die Elektroenzephalographie „leisten kann und welches ihre Grenzen sind“ und dadurch den „Nutzeffekt“ dieser Methode zu steigern, publizierte er 1963 eine didaktisch meisterhaft konzipierte „EEG-Fibel(10)“ die später auch zweimal auf Englisch erschienen ist.

Professor Hess hat sich selbstverständlich nicht nur mit Lehre, sondern auch mit Forschung befasst. Seine und seiner Mitarbeiter Publikationen über das EEG-Bild im kataplektischen Anfall (1), über die diffusen gemischten Krampfpotentiale bei Säuglingen mit Blitz-Nick- und Salaam-Krämpfen (2) und über die rolandischen „funktionellen“ Foci bei Kindern (5, 6) waren elektroenzephalographische Pionierleistungen, deren Priorität jedoch wegen einer Verkettung ungünstiger Umstände der medizinischen Welt verborgen geblieben ist.

 Schweizerische Liga gegen Epilepsie		 Schweizerische Liga gegen Epilepsie	
Geburtslags-Symposium zu Ehren von Prof. Rudolf M. Hess --- 90 Jahre ---		Geburtslags-Symposium zu Ehren von Prof. Rudolf M. Hess --- 90 Jahre ---	
16.00	Eröffnungsworte Prof. H. G. Wieser Glückwunschadresse von Seiten Universität Zürich Rektor Prof. Dr. H. Weder Prorektor f. Forschung Prof. Dr. A. Borbély Dekan Med. Fakultät Prof. Dr. G. Burg Glückwunschadresse der „Militretter“ Prof. Dr. K. Akerl Glückwunschadresse der ehemaligen Schüler Prof. Dr. G. Scolo-Lavizzari Glückwunschadresse Präsident Schweiz. Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie Prof. Dr. J. Lütschg Glückwunschadresse Präsident Schweiz. Liga gegen Epilepsie Dr. G. Krämer Glückwunschadresse Schweiz. Neurologische Gesellschaft Prof. Dr. C. Bassetti	17:00	Beitrag des EEG zur Epilepsiediagnostik: ein Rückblick Prof. K. Karbowski
		17:30	Die Zürcher Schule um Prof. Ruedi Hess: Rück- und Ausblick Prof. H. G. Wieser
		18:00	Apéro
 UniversitätsSpital Zürich		 UniversitätsSpital Zürich	

Abb 2: Programm des Symposiums in Zürich vom 5. September 2003 anlässlich des 90. Geburtstags von Prof. Rudolf M. Hess

Die 1958 im Druck erschienene Habilitationsschrift (4) entstand als Versuch, die wichtigsten EEG-Symptome bei Hirntumoren mit der Tumor-Art und Lokalisation sowie mit neurologischen Symptomen, auf Grund von Untersuchungen an 682 Patienten, zu korrelieren. In einer Ära, in der das EEG die einzige nichtinvasive Hilfsuntersuchungsmethode auf diesem Gebiet war, hat Hess dabei eine Reihe wichtiger Feststellungen gemacht, so z.B. über:

- die lokalisatorische Zuverlässigkeit der frontalen und die Unzuverlässigkeit der temporalen Deltaherde,
- die besondere Häufigkeit homolateral fortgeleiteter frontaler Deltarhythmen bei okzipitalen Tumoren, sowie
- die Tatsache, dass je weiter ein Tumor von der Hemisphären-Konvexität entfernt ist, desto seltener man im EEG typische Spitzenpotentiale findet.

Von seinen anderen Publikationen sind – *pars pro toto* – vor allem folgende zu erwähnen:

- über die intermittierenden Deltarhythmen bei Hirntumoren als Zeichen einer Massenverdrängung der basalen Arterien (9),
- über epileptogene Hirntumoren (12),
- über Epilepsie und Kopfschmerzen (16, 18),
- über Narkolepsie (3), Schlaf und Epilepsie (7), bzw. EEG-Veränderungen im Schlaf (11),

- über Übergangs- und Kombinationsfälle verschiedener Anfallsformen (14, 15, 17),
- sowie einige hervorragende Beiträge über Epilepsie und Elektroenzephalographie in den internationalen Standardwerken (8, 13)

Im Laufe von 45 Jahren – bis zu seiner Pensionierung 1981 – hat Rudolf Hess insgesamt 110 Arbeiten veröffentlicht, was für einen EEG-Kenner und Epileptologen seines Formats eine bescheidene Zahl ist. Obschon die Mehrzahl dieser Arbeiten auf Deutsch – einer nach dem 2. Weltkrieg in der Wissenschaft nicht mehr vorrangig benützten Sprache – publiziert wurde, wurde ihr Verfasser dennoch international gut bekannt und hoch geschätzt, und dies wegen seines profunden Wissens sowie der extremen Exaktheit und Korrektheit, mit der er seine sämtlichen Studien durchgeführt hat.

Auf Publikationen zweifelhafter bzw. nicht genügend überprüfter Ergebnisse hat Professor Hess stets verzichtet. Dies war u.a. der Fall bei den tierexperimentellen Vergleichsstudien über Verhaltensänderungen bei elektrischer Stimulation bestimmter meso-diencephaler Strukturen, die er 1954 im Montreal Neurological Institute durchgeführt hat. Seinen Entscheid, diese Ergebnisse nicht zu publizieren, hat sein ehemaliger „Gastgeber“ H. Jasper „niemals verstanden, aber respektiert“. Rudolf Hess selbst gibt zu, dass „vieles, was später mit Aplomb von anderen publiziert wurde, er schon immer gewusst, aber als selbstverständlich und deswegen als publikationsunwürdig betrachtet hat“. *Er lehrte somit nicht nur durch seine Vorträge und Publikationen, sondern auch – was das wissenschaftliche Verantwortungsgefühl betrifft – durch sein Schweigen.*

Obschon Professor Rudolf Hess ein außergewöhnlich bescheidener Mann war und ist, konnte er doch mehrere Ehrungen nicht „vermeiden“. 1962 verlieh ihm die Deutsche EEG-Gesellschaft den Hans-Berger-Preis. Im gleichen Jahr wurde er in Zürich zum außerordentlichen und 1978 zum ordentlichen Professor „ad personam“ befördert. Er ist Ehrenpräsident der Schweizerischen Neurophysiologie-Gesellschaft und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie sowie Ehrenmitglied der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft und einiger ausländischer Fachgesellschaften.

Einen Tag nach dem 90. Geburtstag von Rudolf Hess – am 5. September 2003 – fand im Universitätsspital Zürich ein Symposium zu seinen Ehren statt (Abb. 2). Nebst Glückwunschadressen der Universitätsleitung und des Dekanats, der „Mitstreiter“ und der ehemaligen Schüler des Jubilars sowie der Vertreter einiger Fachgesellschaften wurde auch über den Beitrag des EEG zur Epilepsiediagnostik sowie über die Zürcher Schule um Professor Hess referiert.

Der Verfasser dieser Zeilen, der in den letzten vierzig Jahren die Chance hatte, wiederholt aus dem immensen Wissen von Rudolf Hess zu profitieren, dankt ihm dafür und wünscht ihm aus ganzem Herzen noch viele weitere gesunde und glückliche Lebensjahre.

Ausgewählte Publikationen des Jubilars

1. Elektroencephalographische Beobachtungen beim kataplektischen Anfall. Arch. Psychiat. Nervenkrank. 1949; 183: 132 - 141.
2. (Koautor: T. Neuhaus) Das Elektroencephalogramm bei Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfen und bei andern Anfallsformen des Kindesalters. Arch. Psychiat. Nervenkr. 1952; 189: 37-58.
3. (Koautor: H. Heyck) Zur Narkolepsiefrage, Klinik und Elektroenzephalogramm. Forsch. Neurol. Psychiatr. 1954; 22: 531-579.
4. Elektroencephalographische Studien bei Hirntumoren (Habilitationsschrift). Thieme, Stuttgart 1958.
5. Verlaufsuntersuchungen über Anfälle und EEG bei kindlichen Epilepsien. Arch. Psychiat. Nervenkr. 1958; 197: 568- 593.
6. (Als Koautor mit W. Isler) Verlaufsuntersuchungen über Anfälle und EEG bei fokalen Epilepsien im Kindesalter. Arch. Psychiat. Nervenkrank. 1960; 200: 257-266.
7. Schlaf und Epilepsie: Naturw. Rdsch. 1960; 13: 14-17.
8. Significance of EEG-signs for location of cerebral tumors. In: Electroencephalography and cerebral tumours, eds. Magnus O., Storm van Leeuwen W., Cobb W.A. Electroenceph. clin. Neurophysiol., Suppl. 19 (1961): 75-110.
9. Die bioelektrischen Zeichen der cerebralen Massenverschiebung bei Hirntumoren. Schweiz. Med. Wschr. 1962; 92: 1537-1542.
10. EEG-Fibel. Sandoz-Monographien, Basel 1963.
11. The electroencephalogram in sleep. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1964; 16: 44-55.
12. Die epileptogenen Hirntumoren. Epilepsy. Mod. Probl. Pharmacopsychiat. 1970; 4: 200-231.
13. Electroencephalography. In: Handbook of Clinical Neurology, eds. Vinken P.J., Bruyn G.E., vol 15 The epilepsies, ed. Magnus O., S. 498-532. North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, New York 1974.
14. (Koautoren: G. Bauer, E. Ketz) Centrencephale Epilepsie – temporale Epilepsie: Entitäten oder Abstraktionen. Nervenarzt 1970; 41: 525-529.
15. (Koautoren: G. Scollo-Lavizzari, F.E. Wyss) Borderline cases of petit mal status. Europ. Neurol. 1971; 5: 137-154.
16. Epilepsie und Kopfschmerzen. Z. EEG-EMG 1977; 8:125-136.
17. (Koautor: M. Egli) Grenzfälle des psychomotorischen Status. In: Status psychomotoricus und seine Differentialdiagnosc. Hrsg. K.Karbowski S. 73-83. Huber, Bern-Stuttgart-Wien 1980.
18. Migräne und Epilepsie. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 1982; 71: 1595-1599

Anschrift des Verfassers: Prof. K. Karbowski, em. Chefarzt der Abteilung für Epileptologie und EEG der Neurologischen Klinik, Universitätsspital CH-3010 Bern, Schweiz

Tel. /Fax 0041 31 952 71 21. E-mail: karbowski@freesurf.ch

Nécrologie

Le Dr Jean Weirich

né à Luxembourg, le 28 janvier 1938
est décédé le 6 avril 2003 à l'âge de 65 ans

En la personne de Jean Weirich nous avons perdu un ami de longue date.

Son enseignement scolaire s'est fait à l'école primaire à Luxembourg-Gasperich de 1944-1950 et à l'Athénée à Luxembourg, section classique latine de 1950-1957. Il a fréquenté les cours supérieurs de sciences naturelles à Luxembourg en 1957-1958 et ses études de médecine à l'Université de Strasbourg de 1958-1964.

Après le service militaire obligatoire du 6 janvier 1965 au 6 janvier 1966, se terminant comme lieutenant de réserve, il a fait sa spécialisation comme médecin spécialiste ORL à la clinique ORL de l'«Universität des Saarlandes» à Homburg-Saar sous le professeur Paul Falk, du 10 janvier 1966 à fin octobre 1970, en commençant comme «Assistenzarzt» et en finissant comme «Oberarzt» de la même clinique. Il a obtenu son diplôme de «Facharztanerkennung» de la «Ärztammer des Saarlandes» en janvier 1969.

Il a pratiqué comme médecin ORL à Luxembourg de 1970 à 1998 et a été agréé comme médecin ORL à la clinique pédiatrique de l'Etat, à la clinique privée du Dr Emile Bohler et à la clinique Ste-Elisabeth.

Il était marié depuis 1966 à Catherine Meyers, pédiatre, avec deux enfants: Diane, mariée, vivant et travaillant en Suisse et Jérôme, en cours d'études à Hambourg. Ses passe-temps préférés étaient: l'horlogerie (historique, technique, collection, pratique), les études de l'histoire: générale et luxembourgeoise, la lecture: livres techniques et scientifiques de tout genre, (e. a. astronomie et philosophie) ses voyages à travers le monde. En Europe, Amérique du Nord et du Sud, et surtout l'Asie.

Jean fut un médecin compétent, discret et aimable qui n'avait que des amis qui appréciaient son calme, sa sérénité mais aussi sa compétence et sa dextérité manuelle. Il était aussi un auditeur fidèle de nos conférences et nous garderons de lui le souvenir d'un médecin en parfaite concordance avec le serment d'Hippocrate faisant ainsi honneur à notre section de l'Institut grand-ducal.



H. Metz

Nécrologie

Le Dr Ed. Welter

né à Ettelbruck le 4 avril 1924
décédé le 27 juin 2003 à Junglinster.

Il a fait ses études secondaires à Diekirch et à Luxembourg (Athénée, section gréco-latine) avec l'«Abitur» en juin 1943 homologué en 1945 comme Examen de fin d'études par une commission luxembourgeoise. Il a fait son premier stage à la Clinique Ste-Thérèse de 1943 à 1944.

Il a été enrôlé de force en mai 1944 et a été rapatrié en septembre 1945. Par la suite il a réussi ses études médicales avec distinction à la faculté de médecine de l'Université de Strasbourg de 1946-1948 et à la faculté de médecine de l'Université de Paris de 1948-1952.



En mai 1953 il a écrit sa thèse et obtenu son diplôme de Docteur de l'Université de Paris. Le 1^{er} janvier 1953 il s'est installé à Junglinster. Il s'est perfectionné en 1957/1958 et 1959 à l'Université de Nancy où il a acquis le diplôme de médecine de travail et le certificat d'études spéciales de biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.

Il a été nommé membre de la Commission des Rentes en 1969 (Dommages de guerre corporels).

Il fut membre du Collège médical de 1969 à 1981.

Il faisait partie de la Commission des Titres (Groupe d'experts spécialité médecine) de 1983 à 1986. Il représentait aussi les médecins à l'Entente des hôpitaux.

En 1978 il s'est associé à son fils Michel Welter. En 1994 il a arrêté ses activités professionnelles pour des raisons de santé. De son mariage en 1950 avec Josette Kugener sont issus 4 enfants.

J'ai eu le privilège de travailler pendant de longues années avec Ed. au sein du collège médical où j'ai pu apprécier sa conscience professionnelle et ses dons de conciliation. Les qualités humaines faisaient de lui un médecin de famille hors pair avec une disponibilité exemplaire pour ses malades.

Mais au-delà de ses qualités professionnelles Ed était un homme de coeur qui s'investissait avec beaucoup d'idéalisme dans l'aide au tiers monde. Il était actif dans la Fondation «Raoul Follereau», ce qui lui a valu dans l'hôpital «Le Luxembourg» à Bamako au Mali une salle d'opération qui porte son nom.

Espérons que sa carrière exemplaire servira d'exemple à la nouvelle génération de médecins.

H. Metz

Luxemburgs erste Ärztevereinigung

Henri Kugener

5, rue Charles Arendt, L-1134 Luxembourg

Résumé: La création de l'actuelle «Société des sciences médicales» en 1862 à Luxembourg ne s'est pas faite sans antécédents. Nous décrivons la vie éphémère d'une organisation avant-courrière qui avait vu le jour en 1832 dans le contexte d'une épidémie de choléra, laquelle toucha la population civile et la garnison prussienne de la ville de Luxembourg.

Mots-clefs: 1832, création de la première société médicale à Luxembourg, médecins civils, médecins militaires, garnison prussienne, choléra.

*

Abstract: The actual Medical society of Luxembourg was founded in 1862. We report on an ephemeral precursor organisation created in 1832 in the context of a cholera epidemic that afflicted the civilians as well as the prussian garrison in the city of Luxembourg.

Key-words: 1832, first medical association founded in Luxembourg, civilian physicians, medical officers, prussian garrison, cholera.

*

Zusammenfassung: Die 1862 gegründete Medizinische Gesellschaft hatte eine – wenn auch nur sehr kurzlebige – Vorläufer-Organisation, von der wir im Folgenden berichten möchten. Anlass zur Gründung dürfte die Choleraepidemie gewesen sein, die 1832 sowohl die Zivilbevölkerung als auch die preußische Garnison in der Stadt Luxemburg heimsuchte.

Schlüsselbegriffe: 1832, Gründung einer ersten medizinischen Gesellschaft in Luxemburg, zivile Ärzte, Militärärzte, Preußische Garnison, Cholera.

¹ Prosper Müllendorff, *Das Großherzogtum Luxemburg unter Wilhelm I.*, Luxemburg 1921, S. 83.

„Keine Akademie, keine gelehrte Gesellschaft!“, hatte 1812 der französische Präfekt Baron Jourdan geklagt, als er die Zustände in Luxemburg beschrieb. Der Grund für diese Rückständigkeit des von ihm verwalteten Wälderdepartements war offensichtlich: das Gebiet hatte bis dahin geistig und politisch stets an der Peripherie des Kulturkreises gelegen, dem es jeweils angehört hatte.

Wissenschaftlicher Aufbruch im Ausland

Europa erholte sich allmählich von den Wirren der Französischen Revolution – die Wissenschaften erblühten. Im Herbst 1816 kam es in der **Schweiz** zur Gründung einer „Helvetischen naturforschenden Gesellschaft“. Auch in **Frankreich** kam es gehäuft zur Gründung von Ärztesellschaften, als politische Ruhe einkehrte – *la paix revenue avec la Restauration les sociétés de médecine proliférèrent* schreibt Grignon². So entstand in Metz schon 1819 eine *Société des sciences médicales de la Moselle*. Treibende Kraft dieser Initiative war der Bürgermeister von Metz; es war ein elitärer, einer Akademie nachempfundener Verein, der neue Mitglieder nur auf Empfehlung aufnahm! Nancy hinkte leicht hinterher: „*Une correspondance du préfet de la Meurthe du 3 janvier 1833 fait état du projet de règlement relatif à la société que désirent former les médecins et officiers de santé de Nancy. Diverses difficultés administratives retardèrent le projet et ce n'est que le 8 octobre 1842 que la Société alors dite 'Société des conférences médicales de Nancy' se concrétisait*“. Doch sollte es bis 1844 dauern, bis die Gesellschaft, die sich nun *Société de Médecine* nannte, ihren legalen Status erhielt. **Belgien** erholte sich mühsam und befand sich auf dem steinigen Weg seiner nationalen Selbstfindung. Das Land war 1832 noch nicht genügend stabilisiert, um vorbildhafte Vereinigungen von Medizinern aufzuweisen. Medizinische Zeitschriften wie die *Encyclographie des Sciences Médicales de Bruxelles* traten allerdings relativ früh in Erscheinung (1832). Mit etwas Abstand entstanden in der Provinz kleinere Gesellschaften – wie in Frankreich, in auffallend großer Zahl. Sondervorst³ spricht von einem wahren „*engouement des médecins pour les études médicales*“.

Erste Kulturgesellschaften in Luxemburg

Die in Luxemburg praktizierenden zivilen Mediziner hatten ihre Ausbildung in allen erdenklichen Schulen des Auslandes erworben. So ist es nur natürlich, wenn wir die Vorbilder für Arztorganisationen in diesen Ländern suchen, die sie beruflich geprägt hatten. Abgesehen von den großen Akademien des Auslands, mit denen unsere Ärzte nie etwas zu tun hatten, könnten es daher die vielen kleinen Vereinigungen, die in den Nachbarländern aufkeimten, gewesen sein, welche

² G. Grignon, *L'enseignement de la médecine*, in: *La médecine*, Encyclopédie illustrée de la Lorraine, édition Serpenoise, Nancy 1993, S. 224.

³ Sondervorst, *Histoire de la médecine belge*, 1981, S. 173.

unsere Ärzte bewogen, ebenfalls eine medizinische Gesellschaft ins Leben zu rufen. Wer glaubt, der Nationalstolz habe die Ärzte zu solch einem Vorhaben verleitet, um es dem Ausland gleichzutun, der liegt grundlegend falsch. Zum einen war eine der Hauptwurzeln der zu gründenden Gesellschaft nicht unsere Ärzteschaft, sondern die preußische Garnison. Zum anderen mangelte es in der Hauptstadt, wie auch sonst im Lande, an ebendiesem Nationalgefühl. Margue⁴ schreibt dazu: „*Wesentlich ist die Feststellung, daß beim Ausbruch der belgischen Revolution ein Luxemburger Nationalgefühl nur im instinktmäßigen Erfassen einer gewissen völkischen Eigenart bestand, aber nicht im Willen zu politischer Selbständigkeit seinen Niederschlag fand.*“

Was also gab den Anstoß? 1822 bildete sich in Luxemburg ein Kulturwerk, die *Société d'encouragement* – nach dem Vorbild der in Holland bestehenden Vereinigung *Tot Nut van 't Algemeen*⁵. Der Verein sollte für die Entwicklung unseres öffentlichen Schulwesens keine unerhebliche Rolle spielen, Holland war in puncto Bildungswesen demnach „Musterland“ für uns. Sollten sich auch unsere Mediziner zu einer Vereinigung nach holländischem Vorbild⁶ zusammenschließen? Da das politische Klima in Luxemburgs Hauptstadt vom preußischen Militär bestimmt wurde, lohnt eher ein Blick nach **Deutschland**: 1822 kam es hier zur Gründung einer *Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte* als Ergänzung zu den bereits zahlreichen lokalen Vereinigungen. Treibende Kraft war Lorenz OKEN⁷, dem es gelang – Jahre vor der politischen Einigung Deutschlands – eine Gesellschaft zu gründen, deren Hauptzweck es war, *den Naturforschern und Ärzten Deutschlands Gelegenheit zu verschaffen, sich persönlich kennen zu lernen*. Naturforscher und Ärzte hielten sich in dieser Vereinigung ungefähr die Waage – erklärtes offizielles Ziel war es, „*die Gemeinsamkeit der Medizin mit der Naturwissenschaft zu unterstreichen*“. Inoffiziell war die Gesellschaft eine Reaktion auf die damals grassierende romantische Verirrung der naturwissenschaftlichen Vereine, ein Aufbäumen gegen die Unterwanderung der präzisen Forschung, gegen die Naturphilosophie eines Schelling⁸ und daraus abgeleitete animistische Tendenzen wie Vitalismus und Homöopathie. Die Gesellschaft hatte eine weitere

⁴ N. Margue, *Was bedeuten für Luxemburgs Entwicklung die Ereignisse von 1839*, in: Luxemburger Marienkalender 1939, S. 44.

⁵ P. Müllendorff, *Das Großherzogtum Luxemburg*, Luxemburg 1921, S. 153.

⁶ Im August 1808 war das *Het Koninklijk Nederlandsch Instituut* als staatliche Korporation gegründet worden durch König Ludwig Bonaparte. Am 6.4.1816 erneuerte König Wilhelm I. von Oranien die Institution.

⁷ Lorenz OKEN (1779-1851) wurde, auf Empfehlung von Goethe, ao. Professor der Medizin in Jena. Nach politischen Anfeindungen (er hatte 1817 am Hambacher Fest teilgenommen), gab er die Professur auf und ging nach München, Paris und Basel. 1827 wurde er nach München berufen, wo es erneut zum politischen Zerwürfnis kam, woraufhin er nach Zürich wechselte, wo er erster Rektor der neu gegründeten Universität wurde.

⁸ P. Huebschmann, *Naturforscher-Versammlungen und Medizinische Wissenschaft*, Vortrag am 19.9.1926 auf der 89. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte in Düsseldorf.

Aufgabe: OKEN legte großen Nachdruck auf die Bezeichnung *deutscher* Naturforscher und Ärzte. Er wollte in der Tat die Gelehrten des ganzen deutschen Sprach- und Kulturgebietes vereinigen. Man ahnt, welche Schwierigkeiten das damals aus politischen Gründen mit sich brachte, mussten sich doch aus dem „Ausland“ anreisende Besucher zum Teil verleugnen lassen, um bei ihren Regierungen nicht anzuecken. 1830 wurde schriftlich festgehalten, dass sich „in den Naturforscherversammlungen das politisch zerspaltene Deutschland gleichsam in seiner geistigen Einheit offenbare“ – die medizinische Gesellschaft als politischer Einigungsfaktor. Als die Gesellschaft 1829 in Heidelberg zusammentraf, war auch Luxemburg (indirekt) als Gastland vertreten: unter den ausländischen Staaten finden wir das Königreich der Niederlande mit fünf Vertretern. 1832 betrat die Gesellschaft erstmals österreichischen Boden und versammelte sich in Wien – 1097 Teilnehmer aus allen Herren Ländern. „Fortan ist Nord und Süd eins und verschmolzen“ verkündete stolz der Tagungsleiter J.J. LITTROW⁹.

Was OKEN für die Wissenschaft erreichte an Zusammenwachsen von dem „was zusammengehört“, dafür brauchte die Politik eine ganze weitere Generation, um erst unter Bismarck zu einem geeinten Deutschland zusammenzufinden – die wissenschaftliche Gesellschaft OKEN's war sozusagen der Schrittmacher und Wegbereiter für die politische Einigung Deutschlands, die dann aber 1849 in Frankfurt scheiterte und erst 1871 von Bismarck und Wilhelm I. von oben herab diktiert wurde. Für „Gaststaaten“ der jährlichen Zusammenkünfte wie Österreich, die Schweiz, die Niederlande oder Luxemburg barg das Dabeisein bei diesem Fusionierungsprozess unweigerlich die Gefahr des Hineingezogenwerdens in den politischen Strudel der „Nationengeburt“. Sollte in dieser drohenden „Germanisierung Luxemburgs“ der Zündstoff enthalten gewesen sein, der die junge *Luxemburger Naturforschende Gesellschaft* zum Scheitern brachte, noch bevor sie richtig Tritt gefasst hatte? Passten die Luxemburger nicht in das pangermanische Schema der Herren von der Garnison bzw. weigerte sich ein Mann wie Dr. Nicolas CLASEN¹⁰, der eine reiche frankophile Vergangenheit hatte, in diese allzu-deutsche Richtung mitzumarschieren?

Zunächst aber fühlte man sich in Luxemburg von der Idee vermutlich angezogen. Zwar ist kaum anzunehmen, dass Luxemburg einen eigenen Vertreter in Wien hatte; dennoch ist der Gedanke nicht ganz von der Hand zu weisen, dass von der oben genannten 1832er Versammlung ein Funke ausging, der auch Luxemburg endlich aus seiner Lethargie riss.

⁹ Karl Sudhoff, *Hundert Jahre Deutscher Naturforscherversammlungen*, Leipzig 1922, S. 27.

¹⁰ Der in der Stadt Luxemburg geborene Nicolas CLASEN (1788-1848) war Abgänger des Lycée impérial in Metz, wo er den späteren Politiker Mathias Schrobilgen kennen lernte; 1807 war er Medizinstudent in Paris, ab 1808 in Turin, wo er dank einer staatlichen Halbpension studieren konnte. Als Gegenleistung trat er 1813 in die Dienste der französischen Armee – nach der Auflösung der Armee etablierte er sich 1816 in Luxemburg, wo er Arzt im Zivilhospiz wurde. Von 1821 bis 1831 war er Sekretär, ab 1831 Präsident der Commission médicale. Auffallend war sein Interesse an Hydrotherapie.

Probleme im Umfeld des Landes

Während sich andere europäische Staaten allmählich aus dem Chaos der Revolutionszeit erhoben, tat sich das wirtschaftlich schwache Luxemburg in dieser Hinsicht besonders schwer. Die Rahmenbedingungen für ein kulturelles Aufleben änderten sich mit der Ablösung Jourdan's nicht wesentlich, als Luxemburg mit dem Wiener Vertrag (8.6.1815) in ein neues politisches Umfeld eingetaucht wurde. Unser Land gehorchte nun gleich mehreren, unterschiedlichen Herren:

- ab dem 3.11.1815 unterhielt Preußen eine Garnison in der Festung, die im Wiener Vertrag zur Bundesfestung „bestimmt“ worden war – ein Drittel der Luxemburger Stadtbevölkerung war auf ihren Befehlshaber, den König von Preußen eingeschworen, der in **Berlin** residierte. Die Kader (Gouverneur, Kommandant, Genie- und Artilleriedirektor) waren auf den Bund selber vereidigt. Als Luxemburg am 13.5.1826 ganz offiziell zur Bundesfestung „deklariert“ wurde, wurde die de-facto-Situation nur legalisiert: ab 1826 erhielt die „Bundesfestung“ ihre Weisungen offiziell nur noch aus **Frankfurt**, dem Sitz der „Bundesversammlung“.
- In allen andern, nichtmilitärischen Fragen aber wurden Stadt und Land von **Den Haag** aus regiert.
- Der politische Hintergrund in Luxemburg, das alsbald zur „17. Provinz“ der Niederlande verkam, war um 1832 besonders verworren. Neue „Herren“ kamen hinzu, als der probelgische Teil des Landes sich politisch und kulturell nach **Arlon** orientierte, wo die Provinzialregierung tagte, und nach **Brüssel**, wo ab 1832 der belgische König residierte.

Aus all diesen Richtungen konnten kulturelle Impulse erfolgen – oder auch nicht. Die Stadt Luxemburg war von 1815 bis 1866 eine von Preußen okkupierte Festung, deren Ziel nicht die Propagierung irgendeiner Kultur, sondern einzig und allein die Verteidigung deutschen resp. preußischen Bodens gegen Frankreich war. Dass unsere Vorstellung vom rohen und ungehobelten Preußen dabei der Wirklichkeit nur in groben Zügen entsprach, unser Antipreußentum in dieser Hinsicht einer gewissen Korrektur bedarf, erhellt auch aus dem für damalige Zeiten hohen Bildungsstand der Offiziere, deren berufliche Weiterbildung durch Selbststudium offiziell gefördert wurde.

Probleme im Land

Auch innerhalb der Stadt Luxemburg herrschte Unfrieden. Im Folgenden wollen wir das sozial-politische und medizinische Umfeld beschreiben, in dem die medizinische Gesellschaft entstand, um sowohl diejenigen Faktoren zu erkennen, die am Entstehen der Gesellschaft mitgewirkt haben konnten, als auch diejenigen, die zu ihrem Scheitern führten. Die Stadt Luxemburg bot zu dieser Zeit in der Tat keinen günstigen Nährboden für einen derartigen Verein:

1. Im Januar 1832 hatte die Stadt einen schönen Fall einer erfolgreichen Zusammenarbeit zwischen zivilen und militärischen Ärzten erleben können: am 16. Februar 1832 hatte sich ein Felsbrocken am Rham gelöst und ein kleines Wohnhaus in Stadtgrund unter sich begraben. Mit Ausnahme des kleinen Adam, der tot geborgen wurde, konnten alle Hausbewohner von Nachbarn lebend unter den Trümmern hervorgezogen werden: „*Sous la surveillance de M. Wirth, vicaire au Grund, WURTH, docteur en médecine et en chirurgie, et du commissaire de police, les blessés ont été transférés de suite et pansés à l'hospice civil. Le sieur RISCH, chirurgien prussien, leur a prodigué tous les soins de son art*“¹¹. Andererseits trugen ebenso unnütze wie ärgerliche Begebenheiten dazu bei, das soziale Klima in der Festungsstadt zu trüben und eine Koexistenz einheimischer ziviler und ausländischer militärischer Gruppen unmöglich zu machen: „*Le 20 de ce mois, entre six et sept heures du soir, un ouvrier menuisier, a été assailli à coups de sabre par des militaires, dans la rue de l'Arsenal; ce malheureux a eu le crâne fracturé*“¹². Am 16.10.1826 erschoss der preußische Unteroffizier Lobenthal, unterstützt durch seinen Kollegen Poppe, wegen einer angeblichen Beleidigung in einem Gasthaus der Stadt Luxemburg den belgischen Handelsreisenden Hyacinthe Veysset. Der Mörder wurde von einem Militärgericht zum Tode verurteilt, dem Brauch gemäß aber zu lebenslanger Haft begnadigt – 1831 gar vollends begnadigt und in die Armee reintegriert: für derlei Sonderrechte des Militärs hatte der einheimische Zivilist wenig Verständnis! Ende April 1830 stach ein höherer Offizier der preussischen Artillerie ein Kutschenpferd ab, das in der Großgasse allzu schnell getrabt war.¹³ Am 11.9.1832 informierte Stifft den General-Major Goedecke „*de la rixe qui a eu lieu le 3 du courant entre plusieurs habitants de la ville de Luxembourg et des villages Rollingergrund et Strassen et des militaires de la garnison. Les faits paraissent assez graves pour être portés à la connaissance de Sa Majesté, surtout s'il fut avéré que des officiers Prussiens ont encore excité les soldats aux excès qu'ils ont commis*“¹⁴. Diese Tagesmeldungen stellen offenbar nur die Spitze eines Eisberges von Peinlichkeiten dar – fern der Heimat vergaßen sich offenbar viele Mitglieder der Garnison. Bei den Zivilisten war folglich die Akzeptanz für das Militär eher gering, auch wenn man dank der Anwesenheit der fremden Truppe ein regelmäßiges, wenn auch bescheidenes wirtschaftliches Auskommen hatte. Die soziale Achtung, auf die das preußische Offizierskorps Anspruch erhob, wurde ihm in Luxemburg aus vielerlei Gründen nicht zuteil: Pedanterie der Militärbehörden, die bei den Luxemburgern auf Unverständnis stießen¹⁵, unklare administrative Bestimmun-

¹¹ Journal de la Ville et du Gr.-d. de Luxembourg vom 18.1.1832.

¹² Journal de la Ville et du Gr.-d. de Luxembourg vom 24.1.1827.

¹³ Journal de la Ville et du Gr.-d. de Luxembourg vom 30.4.1830.

¹⁴ AEL liasse F91.

¹⁵ Der Unmut der zivilen Bevölkerung entzündete sich an so kleinlichen Details wie dem von der Garnison durchgesetzten obligatorischen Tragen von Laternen bei Nacht.

gen, die für ständiges Kompetenzgerangel sorgten, immer wieder vorkommende Ausschreitungen des Militärs gegenüber Luxemburger Bürgern usw. Die zivile Stadtbevölkerung schottete sich infolgedessen mehr oder weniger ab gegen das fremde Element.

Diese Animositäten waren kaum allein ausschlaggebend, wenn sich der Ärzte-Verein später nicht hat behaupten können, denn die 1845 gegründete *Société pour la recherche et la conservation des Monuments historiques* nahm Offiziere der Garnison problemlos als ordentliche Mitglieder auf – und überstand dies! Zudem scheint es gerade um 1832, inmitten (gerade wegen?) der politischen Wirren, zu einer gewissen Konvivialität zwischen der Zivilbevölkerung und der Garnison gekommen sein. Davon zeugt u.a. ein Bankett, welches die Garnison zu Ehren ihres Fürsten am 3.8.1832 gab und zu dem mit einiger Wahrscheinlichkeit auch die zivilen Ärzte der Stadt eingeladen waren: „*Luxembourg 4 août. Hier jour anniversaire de la naissance de S.M. le roi de Prusse, la fête de ce monarque a été célébrée par une grande parade de toute la garnison, sur le plateau des glacis, en avant de la Porte Neuve. A deux heures, le corps d'officiers de la garnison a donné dans les salles du Casino, un repas auquel avaient été conviés les mêmes autorités [commission de gouvernement général, bourgmestre et échevins, toutes les autorités et les fonctionnaires civils] et un grand nombre des plus notables habitants*“¹⁶. Auch innerhalb der Ärzteschaft gab es Zeichen für ein friedliches Miteinander. So war der Garnisonsarzt WAPNITZ am 27.12.1831 Trauzeuger bei der Heirat von Ernest-Guillaume-Ferdinand von Gutzmerow mit Marie-Anne-Sophie Neyen, Schwester des Luxemburger Arztes Auguste-Claude NEYEN. Zweiter Zeuge war der Armeearzt WEISE. Auch nachgeordnete Garnisonsmediziner waren durchaus geachtete Personen. So scheute sich der Luxemburger Arzt C.D. DUTREUX nicht, 1835 als Trauzeuger zu fungieren bei der Heirat des Garnisons-Chirurgen SÜPKE – ganz so verfeindet waren die beiden Parteien demnach nicht. 1835/36 nahm der Arzt CLASEN hohe preußische Auszeichnungen an¹⁷, den Eichenkranz-Orden und den Roten Adler! Es fällt dennoch schwer, bei den anhaltenden Differenzen zwischen den zivilen und militärischen Ärzten an einen länger dauernden Bestand der Vereinigung zu glauben: die Übergriffe der Garnisonsärzte auf das zivile Klientel insbesondere konnten von den zivilen Ärzten nicht reaktionslos hingenommen werden – immer wieder kam es diesbezüglich zu Beschwerden.

2. Dass die Garnison wegen ihrer mehrheitlichen Zugehörigkeit zur **evangelischen** Kirche einflussreichen Kreisen der Stadt ein Dorn im Auge war, versteht sich von alleine. Auch diese klerikalen Kreise dürften als Drahtzieher hinter den Versuchen stecken, die gemeinschaftlichen Vereinigungen von Militär und Zivil zu sprengen, um die Katholiken dem Einfluss der Evangelischen zu entziehen.

¹⁶ Journal de la Ville et du Gr.-d. de Luxembourg vom 4.8.1832.

¹⁷ Auszeichnung begründet u.a. mit seinen ärztlichen Diensten an der preußischen Garnison in Luxemburg.

Wir kennen leider die personelle Zusammensetzung der wissenschaftlichen Vereinigung von 1832 nicht, um ihre konfessionelle und ideologische Zuordnung analysieren zu können. Das jüdische Element war zahlenmäßig unbedeutend, sowohl bei den Einheimischen als auch bei der Garnison.

3. Mitglieder der **Freimaurerloge** waren besonders aktiv bei Neugründungen von Vereinigungen – 1818 entstand die *Société littéraire* als Deckmantel einer zivilen Luxemburger Freimaurerloge. Viele Ärzte, Chirurgen und Offiziere der Garnison waren ihrerseits Mitglieder einer Militärloge. So dürfte der neu entstandene wissenschaftliche Verein auch unter diesem Aspekt manch einem eher suspekt erschienen sein: am liebsten sahen die Klerikalen Neugründungen von Cäcilienvereinen! In den Kreisen der *bourgeoisie* fanden die Gedanken der Logen und Freidenker einen fruchtbaren Nährboden: „*Cette désaffection religieuse de la bourgeoisie s'exprimait dans la profession d'une philosophie déterminée; elle trouvait sa cheville ouvrière dans la loge maçonnique et dans les cercles de libre penseurs. Ces deux organismes et la doctrine philosophique lui conféraient d'ailleurs un caractère international*“¹⁸. 1851 widersetzte sich Boch-Buschmann¹⁹, Mitglied der Loge und Präsident des neu gegründeten Archäologenvereines, einer Volksmission der Redemptoristen im Umkreis seiner Fabrik – Provikar Adames zögerte nicht, ihn zu exkommunizieren. Ganz so radikalisiert dürfte die Lage allerdings 1832 noch nicht gewesen sein.

4. Selbst dem Staat wurde angst und bange, wenn sich neue Vereine konstituierten. Seit den politischen Umtrieben in Frankreich, wo sich die Monarchie nur hatte erhalten können dank der Klugheit und politischen Weitsicht seines „Bürgerkönigs“ Louis-Philippe, seit Belgien von diesem Virus des Liberalismus befallen war und einen König wählte, Leopold I., vermutete Wilhelm I. der Niederlande den Feind überall, vor allem aber im Inneren des Staates. Charakteristisch war die Haltung des *conseiller intime du roi pour les affaires du Grand-Duché de Luxembourg* Ernest-Christian Stifft. In der „Ära Stifft“, die von 1830 bis 1841 dauerte, wurden gerade Universitätsprofessoren argwöhnisch beobachtet, weil man geheime Bünde fürchtete, wie der Teufel das Weihwasser! In Belgien begannen Unruhen in Studentenkreisen, die in Luxemburg registriert wurden: „*Les journaux et des lettres particulières font mention de troubles qui auraient éclaté à l'université de Louvain, par suite de l'arrêté du conseil académique, portant expulsion de M. Adolphe Roussel. Quelques professeurs allemands, entr'autres M. Warnkönig, ont, dit-on, été obligés de se réfugier dans des maisons particulières pour échapper à la fureur des élèves*“²⁰. Dieses Misstrauen Akademikern gegenüber musste um 1832 besonders hoch sein, als die nationalliberale Bewegung, die 1830 in Belgien ihren Anfang genommen hatte, nun in den deutschen

¹⁸ A. Heiderscheid, *Aspects de Sociologie Religieuse du Diocèse de Luxembourg*, zit. in: Dr.P.J. Muller, *Tatsachen aus der Geschichte des Luxemburger Landes*, 1963, S. 257.

¹⁹ Boch-Buschmann (1782-1858) war Fabrikherr der Steingutfabrik im Rollingergrund.

²⁰ *Journal de la Ville et du Gr.-d. de Luxembourg* vom 6.2.1839.

Ländern einen starken Auftrieb gewann. Schon 1831 hatten fortschrittliche Dozenten und Studenten vorübergehend die Universität Göttingen besetzt. Viele Universitäten unterhielten eine revolutionäre Geheimverbindung. Diese Kreise organisierten am 27. Mai 1832 bei Neustadt in der Pfalz das «Hambacher Fest», auf dem Tausende den Rednern, unter ihnen der Journalist Siebenpfeiffer, und ihrer Parole „Vaterland, Volkshoheit, Völkerbund“ zujubelten – die Luxemburger Tagespresse berichtete am 27.7.1833 von der Verurteilung der Doktoren Jean-August Wirth und P.J. Siebenpfeiffer. Musste da nicht ein König um seine Macht im fernen „deutschen Quartier“ seines Hohheitsgebietes fürchten? Musste ihn nicht die Koinzidenz von Hambach und der Gründung eines Gelehrtenvereines in Luxemburg stutzig und nervös machen? Musste er nicht seinen Vorbildern in Deutschland nacheifern, die nach Hambach die Vereinigungsfreiheit aufhoben ebenso wie die Reste der Pressefreiheit? Die Geheimpolizei in den deutschen Bundesländern wurde beauftragt, die Universitäten strenger zu überwachen – wir dürfen annehmen, dass auch in Luxemburg die Konstituierung eines Gelehrtenvereines mit größtem Misstrauen beobachtet wurde und alle Unterzeichner der Statuten gründlich unter die politische Lupe genommen wurden – auch wenn dies aus den offiziellen Dokumenten nicht hervorgeht!

Durch Aufnahme in das Memorial wurde ein Beschluss Seiner Majestät des Königs vom 4.8.1832 rechtskräftig, der besagte: „Wir Wilhelm, von Gottes Gnaden etc. Finden Uns bewogen, hierdurch zu verordnen, daß die unten nachfolgenden, von der Hohen Bundesversammlung in den Sitzungen vom 20. September 1819, 16. August 1824 und 5. Juli d.J. gefassten Beschlüsse, als für Unser Großherzogthum gültige Gesetze, zur öffentlichen Kenntniss gebracht und denselben, so weit dies nicht bereits durch Unsern Beschluss vom 19. Juli d.J. desselben Monats besonders vorgeschrieben ist, auf das genaueste Folge geleistet werde“.²¹ Diese Bundesbeschlüsse bedeuteten für Andersdenkende einen wahren Maulkorb: die Presse wurde strenger Zensur unterworfen, politische Vereine untersagt: „alle Vereine, welche politische Zwecke haben, oder unter anderen Namen zu politischen Zwecken benutzt werden, sind in sämtlichen Bundesstaaten zu verbieten“. Außerordentliche Volksversammlungen und Volksfeste bedurften einer behördlichen Genehmigung, Universitäts- und andere verbeamtete Lehrer unterlagen einer strengen Überwachung. Wir dürfen hier, als Beispiel für eine Intellektuellenhatz, den Fall des französischen Studenten zitieren, der das Pech hatte, kurz nach der Publikation des königlichen Erlasses vom 4.8.1832 über Luxemburg nach Belgien zu reisen: „Du 14 août 1830. Mr. le Directeur [de la Police à Liège]. J'ai l'honneur de Vous informer que le nommé Lére, étudiant, natif de Paris, venant de Metz et passant par Arlon pour se rendre à Liège où il doit se trouver en ce moment, a provoqué mon attention, surtout lorsqu'il n'est pas presumable, qu'en ces tems l'on quitte ses études pour se rendre dans un pays étranger. Veuillez, je Vous prie, surveiller dans votre ville, autant que Vous trouverez con-

²¹ Memorial vom 21.8.1832.

venir, les actions de cet individu pour Vous convaincre Vous-même s'il peut être attribué quelque fondement à mes soupçons".²² Schon 1830 also waren die Behörden auf der Hut! Als die Unruhen 1831/32 an den deutschen Universitäten zunahmen, stieg in Luxemburg das Risiko von Unruhen, durch Einwirkung deutscher Studenten, die auf unserm Gebiet Zuflucht vor politischen Häschern im eigenen Lande suchten – Vorsicht war geboten. An die 20 Zeitschriften wurden ab 1831 von der *Sérénissime Diète Germanique* auf dem von ihr kontrollierten Gebiet verboten. Der Schweizer Arzt Dr. RAUSCHENBLATT und der Mainzer Student Schütz hatten 1834 im „Hessischen Landboten“ revolutionäre Ideen abdrucken lassen – die Frankfurter Diät verbot Druck und Verteilung der Schrift. Die Luxemburger Post und Polizei wurden darüber informiert.²³ Ganz im Sinne dieses tiefen Misstrauens den **Akademikern** gegenüber darf das Reglement gesehen werden, unsere Studenten einer staatlichen Durchleuchtung sprich Vorprüfung zu unterziehen, bevor man ihnen Studien an einer Universität gestattete. Auch durften unsere Abiturienten ab Mai 1835 keine Universitäten mehr in Belgien und Frankreich besuchen, da diese außerhalb des Gebietes des Deutschen Bundes lagen! Man braucht sich aus heutiger Sicht nicht zu scheuen, die „Ära Stifft“ mit dem Dritten Reich zu vergleichen, als Verdächtigungen erneut auf der Tagesordnung standen. Die Erfahrungen des III. Reiches haben gezeigt, wie verführerisch Vereine für den Machthaber sind, um politische Meinungen zu sondieren und zu manipulieren. Die „GeDeLit“, ein Verein zur Pflege der (Deutschen) Kunst und Literatur mit Sitz im Propagandaamt (heutige Chambre des Députés), wurde von den Machthabern schändlich missbraucht, um die Gesinnung der Luxemburger Intellektuellen auszuhorchen. Einladungen in die „Burg-Schänke“ im vormaligen (und jetzigen) großherzoglichen Palais waren bei den patriotischen Luxemburgern gefürchtet und wurden wenn möglich ausgeschlagen. Konnten Zeitgenossen von Stifft nicht die gleiche Befürchtung hegen und in der Gründung des Wissenschaftsvereins eine geschickte Gründung der Geheimpolizei vermuten, die dazu dienen sollte, die intellektuelle Szene in Luxemburg zu beobachten, ein Thermometer sozusagen, mit dem das Fieber im kranken Körper der Intelligenz gemessen werden sollte? In dem Fall aber müsste man in den Reihen des Vereins einen V-Mann annehmen, der als Spitzel des Königs nach subversiven Elementen unter den Wissenschaftlern der Stadt Ausschau hielt – eine entsetzliche Vorstellung! In diesem Sinne ist die Hypothese nicht ganz von der Hand zu weisen, dass die junge Luxemburger Akademie ein Opfer des politischen Klimas des Misstrauens wurde und, ob zu Recht oder nicht, das mag dahingestellt sein, den Machenschaften von Stifft zum Opfer fiel. Immerhin fällt auf, dass ein erster wissenschaftlicher Verein von Archäologen, obwohl schon 1827 unter der Bezeichnung *Société de statistique* initiiert, erst nach dem Verschwinden Stiffts von der politischen Bühne zustande kam!

²² Correspondance de Mr Goedecke, AEL époque hollandaise, liasse 625, n° 617/1830.

²³ AEL régime C, liasse 38.

Auslösendes Moment für die Vereinsgründung

Unmittelbarer Auslöser für die Gründung der Gesellschaft könnte neben der eingangs genannten *Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte* die **Cholera-welle** gewesen zu sein, die 1831/32 über Europa hinwegschwappte und auch Luxemburg nicht verschonte. Am 22.9.1831 forderte die *Commission médicale*, am 23.9. der Stadtrat, am 24.9. das Militärgouvernement Schritte, um die Stadt Luxemburg vor der näherrückenden Cholera zu bewahren. Am 30.9.1831 benachrichtigte Goedecke als Präsident der *Commission du Gouvernement général du Grand-Duché* den Luxemburger A. Pescatore, Mitglied der gleichen Kommission, dass er die Schaffung einer *Commission mixte*, einer gemischten Kommission aus Zivilpersonen und Mitgliedern der Garnison beschlossen habe, um die Stadt auf die Gefahr vorzubereiten. Diese Kommission setzte sich zusammen

aus den **Zivilpersonen**:

Antoine Pescatore als Mitglied der Regierung,
Lamort als Mitglied der Stadtverwaltung (régence),
Dr. CLASEN als Präsident der Gesundheitskommission,
Dr. DUTREUX als Arzt der Zivilhospize

sowie aus den **Militärpersonen**:

Hagemann, Major des 19. Linienregimentes,
Graf von Lutichau, Kapitän des 39. Linienregimentes,
Dr. VOIGT, Arzt im Hauptquartier der Garnison,
Berner, Inspektor der Militärpolizei.

Die *Commission mixte* trat am 6.10.1831 ein erstes Mal zusammen: Pescatore wurde als Präsident bestimmt, Dr. DUTREUX als Sekretär. Zu Anfang bestand die Kommission aus 8 Mitgliedern, je 4 Vertretern der Zivilbevölkerung und 4 Vertretern der Bundesgarnison. Sie wurde später erweitert. So finden wir am 25.6.1832 als Mitglieder einer neuen *Commission mixte* (die zivile Seite ist nun automatisch durch 5 statt 4 Herren vertreten) die von der Stadtverwaltung nominierten 5 Präsidenten der *Comités auxiliaires*, der Präsidenten der Lokalkomitees in den 5 Stadtvierteln: Eyschen²⁴ (Nord), Garnier (Sud), Vikar Wirth (Grund), Prof. Paquet (Pfaffenthal), Desservant Chiny (Clausen). Die Kommission sollte mehrfach umbesetzt werden.²⁵

Als am 2.7.1832 der erste Cholerakranke in Pfaffenthal starb, bestätigten die einheimischen Ärzte CLASEN und WÜRTH die Diagnose des behandelnden Arztes DUTREUX – was aber nicht verhindern konnte, dass tags darauf eine Autopsie durchgeführt wurde – in Gegenwart des Stadtarztes und dreier Garnisonsärzte.

²⁴ Vater des späteren Staatsministers Paul Eyschen.

²⁵ Schon am 16.8.1832 sah sich Eyschen, der inzwischen stellvertretender Friedensrichter geworden war, gezwungen, sein Amt als Präsident der *Commission auxiliaire du Quartier Nord* an Prof. Barreau abzugeben und aus der *Commission mixte* auszuscheiden ...

Wir sehen in dieser gemischten Untersuchungskommission die potentiellen Gründungsmitglieder der med.-chirurgischen Gesellschaft. Offenbar erkannten alle Beteiligten am Sektionstisch die unendliche Komplexität des Geschehens und bemühten sich nach Leibeskräften, indem sie alle konfessionellen und ethnischen Barrieren überwandten und eine Forschungsgemeinschaft anstrebten, in der Zivilisten und Militärärzte vereint nach den Hintergründen der Epidemie forschen wollten.

Vom rein wissenschaftlichen Standpunkt war der Augenblick, die Krankheit zu erforschen, durchaus günstig gewählt. Immerhin verdankt die Welt einer ähnlichen Initiative die Entschlüsselung des Problems *Cholera* und erste Ansätze zu einer wirksamen Behandlung, als Robert KOCH 1883 nach Ägypten reiste, um dort, mitten in einer Epidemie, die Ausscheidungen der Patienten zu untersuchen. Hier fand er den später nach ihm benannten Bazillus.

Gründung einer medizinischen Gesellschaft

Das Land besaß bis dahin keinerlei medizinische Gesellschaft. Ausgerechnet in dieser wirren Zeit also konstituierte sich in der Stadt Luxemburg eine solche Vereinigung: im **Juli 1832** wurden Satzungen einer medizinisch-naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Papier gebracht. Inmitten der Wirren der zu eben dieser Zeit in Luxemburg einfallenden Choleraepidemie schien es allerdings nicht angebracht, diese Statuten auf den Instanzenweg zu bringen. Erst als sich die sanitäre Lage entspannte, sandte General-Major GOEDECKE am 5.10.1832 dem Bürgermeister der Stadt einen Entwurf der Statuten dieser in seinem französischen Brief *société pour la propagation des sciences médicales, chirurgicales et d'histoire naturelle* genannten Gesellschaft zu:

„Luxembourg le 5 octobre 1832

A Messieurs les Bourgmestre et Echevins de la ville de Luxembourg

Nobles et honorables seigneurs

J'ai l'honneur de vous communiquer les statuts d'une société qui vient de se former entre les médecins civils et militaires de cette ville, pour la propagation des sciences médicales, chirurgicales et d'histoire naturelle.

Je vous prie d'examiner ces statuts sous les différents points de vue qu'une telle association peut offrir à la sollicitude de l'administration, et de me les renvoyer avec les considérations dont ils vous auront paru susceptibles.

Le Général Major, Président de la Commission du Gouvernement général du Grand-Duché“²⁶.

Der Bürgermeister antwortete am 13.10.1832, das Reglement verstoße in keiner Weise gegen die Interessen der Stadtverwaltung:

²⁶ AVL LU III 11D farde 177: „Prise en charge d'une Société pour la propagation des sciences médicales et d'histoire naturelle“.

„Luxembourg le 13 8bre 1832. Au Gouvernement général.

Nous avons examiné le règlement pour la Société des Sciences médicales et Naturelles que la dépêche du gouvernement général du 5 de ce mois a eu pour objet de nous communiquer.

Ce règlement ne nous a paru renfermer aucune disposition contraire aux lois ou à l'ordre public.

L'établissement d'une semblable société peut offrir les plus grands avantages, sous le rapport de l'émulation entre les personnes qui se livrent à l'art de guérir; sous le rapport du rapprochement utile entre les esprits qui, s'occupant de moyens scientifiques propres à éloigner ou à combattre la maladie, sont à même de discuter et de combiner les Systèmes de Médication; sous le rapport enfin du progrès des sciences naturelles, à l'étude desquelles notre pays, couvert de richesses minérales et fossiles, offre une matière féconde.

L'existence d'une semblable société ne peut qu'être avantageuse.

Il ne me paraît pas que, sous aucun rapport elle puisse entraver le service de l'administration. Elle semble, au contraire, être, par ses recherches et ses études, en certaines circonstances, à même de seconder les lumières de la Commission médicale provinciale.

Les Bourgmestre et Echevins“²⁷.

Der Stadtrat begrüßte die Gründung der Vereinigung also bedenkenlos. Stifft übermittelte das Plazet des Königs und schrieb am 24.10.1832:

„A Monsieur le Général Major Président de la Commission du Gouvernement général à Luxembourg

Ayant soumis au Roi Grand-Duc votre dépêche du 17 de ce mois, lère Don N°439/31, avec les pièces y jointes, Sa Majesté vient de me charger de vous informer qu'elle vous autorise à approfondir le projet des statuts d'une société qui s'est formée à Luxembourg pour la propagation dans le Grand-Duché, des sciences médicales, chirurgicales et d'histoire naturelle.*

En Vous faisant connaître cette décision je vous prie de vouloir bien vous y conformer“²⁸.

Nach diesen Rücksprachen wurde am **30.10.1832** die Schaffung der offiziell

Medizinisch-Chirurgische und Naturforschende Gesellschaft für das Großherzogtum Luxemburg
--

genannten Gesellschaft beschlossen, ihre Statuten festgelegt:

²⁷ AVL liasse F91 (Archiv der Stadt Luxemburg).

²⁸ AEL liasse F91 (Staatsarchiv Luxemburg).

„Luxembourg le 30 8bre 1832

Le Général Major Président de la commission du Gouvernement Général du Grand-Duché

Vu les statuts datés du mois de juillet dernier d'une société qui s'est formée entre les médecins civils et militaires de cette ville pour la propagation dans le grand-duché, des sciences médicales, chirurgicales et d'histoire naturelle, vu le rapport de MM. les Bourgmestre et Echevins de la ville de Luxembourg du 13 du mois courant,

vu la dépêche de M. l'Administrateur de l'Intérieur du 22 décembre 1827 B.N°16; vu la lettre de Mr. le Référéndaire intime de Sa Majesté pour les affaires à Luxembourg en date du 24 du courant n°9,

Considérant que la société dont il s'agit ne peut qu'être avantageuse tant sous le rapport de ses recherches et Etudes médicales et chirurgicales que sous celui des progrès de sciences naturelles
arrête:

Art. 1 L'Etablissement à Luxembourg de cette même société qui a pris le nom de „Medizinisch-Chirurgische und Naturforschende Gesellschaft für das Großherzogtum Luxemburg», est approuvée à la charge par elle 1° de renfermer ses opérations dans les termes des statuts arrêtés et visés ci-dessus, 2° de nous remettre deux nouveaux exemplaires de ces statuts pour être revêtus de notre visa et être remis tant à l'administration urbaine qu'à Mr. le Conseiller-procureur Général près la Cour supérieure de Justice, 3° de faire approuver préalablement les modifications qu'elle voudrait y apporter par la suite. Elle restera aussi comme toutes les sociétés de cette nature, sous la surveillance générale de l'administration.

Art. 2: Expédition du présent arrêté sera adressée à la société précitée et à Messieurs les Bourgmestre et Echevins de Luxembourg, pour leur servir respectivement d'information et de direction.

Il sera pareillement expédié à M. le Conseiller Procureur Général susdit.

Le Général major Président de la commission du Gouvernement Goedecke “²⁹.

Die Akten der Stadt verzeichnen dieses Schreiben unter: „*Le procureur général: arrêté qui autorise l'établissement d'une société sous le titre „Medizinisch-chirurgische und naturwissenschaftliche Gesellschaft für das Großherzogtum Luxemburg*“ “³⁰. Es fällt auf, dass die *Commission médicale*, obwohl im Briefwechsel Goedecke-Stadt ausdrücklich angesprochen, nicht um eine Stellungnahme gebeten wurde! Es wurde in dem Briefwechsel ausdrücklich betont, daß die geplante Gesellschaft einen rein lokalen Charakter haben sollte, „*les médecins civils et militaires de cette ville*“ – das umliegende Land schien ausgeschlossen. In der Tat hätte die formelle Einbeziehung des probelgischen Teils des Landes das Unterfangen unweigerlich kompliziert. Die Formulierung „*pour la propagation dans le Grand-Duché*“ aber beweist, dass auf lange Sicht eine Ausdehnung der Gesellschaft auf nationale Ebene geplant war.

²⁹ AEL liasse C 626.

³⁰ Indicateur AVL LU III 10 n°75 fol 8v.

Mögliche Mitglieder der Gesellschaft

Wer von den Mitgliedern der *Commission mixte* als Mitglied einer wissenschaftlichen Vereinigung in Frage kommt, ist nicht mehr zu ergründen. Immerhin finden wir hier die Namen von drei Medizinern (CLASEN, DUTREUX und VOIGT). Ob Politiker wie Pescatore und Lamort ein Interesse an der Vereinigung hatten, ist fraglich. Sie kämen allerdings in Betracht als „politische Türöffner“, um dem Verein die politische Note „unverdächtig“ zu verleihen und die erforderlichen behördlichen Genehmigungen zu verschaffen...

Nirgendwo erfahren wir etwas über Personen, die in der jungen Ärztevereinigung mitarbeiteten – weder etwas Näheres über die Initiatoren, noch etwas über die „Nur“-Mitarbeiter: ein weites Feld demnach für Spekulationen.

1. Zehn **zivile Ärzte und Chirurgen** standen der Stadtbevölkerung damals zu Diensten, Menschen unterschiedlichsten Formates:

Doktoren der Medizin:	N. CLASEN	(44 Jahre alt)
	A. PONDROM	(45)
	C.D. DUTREUX	(37)
	J.Th. WURTH	(30)
Ehemalige Chirurgen:	A. WEBER	(70)
Ehemalige „Officiers de Santé“:	M. DARREYE	(65)
	J.N. WANDERNOOT	(61)
Chirurgen:	G.H. THORLEUCHTER	(36)
Dentisten:	J.B. BAUDOUIN	(72)
	R. BRACH	?

Vier *Mediziner* praktizierten in der Stadt und wohnten, wie alle andern Mediziner, ausnahmslos in der Oberstadt: Nicolas CLASEN hatte in Paris und Turin studiert und in der französischen Armee gedient und sich ab 1816 eine große Klientel in der Hauptstadt aufgebaut. André PONDROM hatte in Straßburg und Paris studiert und war ein begeisterter Hobbygärtner. Jean Theodor WURTH hatte in Lüttich und Paris studiert und spielte meisterhaft Geige. 1826 hatte er, zusammen mit DUTREUX, eine Hebammenschule in der Hauptstadt gegründet: dieser Cosme-Damien DUTREUX, Spross einer alten Medizinerfamilie, hatte in Louvain studiert und praktizierte seit 1824 in der Hauptstadt. Bei der geringen Zahl der Mediziner verwundert es nicht, wenn wir fast alle Doktoren als Mitglieder der Gesundheitskommission zur Bekämpfung der Cholera wiederfinden: CLASEN als Präsident, PONDROM als Mitglied, WURTH als Sekretär.

Neben diesen vermutlich eher frankophilen Ärzten haben wir eine sehr inhomogene Gruppe von *Chirurgen*: J. Nicolas WANDERNOOT (1771-1844), ein waschechter Luxemburger „officier de santé“³¹; Augustin WEBER, ein ehemaliger Chirurg der k. u. k. Armeen; DARREYE, ein Franzose aus Lothringen und ehemaliger «officier de santé», beides schon ältere Herren; THORLEUCHTER, ein junger Sachse, der in Berlin studiert hatte und den großen Hufeland gehört hatte.

Die Zahnmedizin steckte in ihren Kinderschuhen: BAUDOUIN, ein älterer Herr, stammte aus Lisieux und praktizierte seit 1805 in der Hauptstadt – seinen Beruf hatte er vermutlich auf Jahrmärkten „erlernt“, in Luxemburg betrieb er nebenbei eine Gaststätte. Raphael BRACH, ein Kollege aus Saarlouis, „angenommener Zahnarzt des Reiches“, ließ sich im Mai 1832 in unserer Stadt nieder und empfahl sich durch „humanes Betragen und Billigkeit“, genierte sich aber nicht im Geringsten, auf Kollegen zu wettern, die angeblich ohne ausreichende Bildung praktizierten – wahrlich, eine komische Bande!

2. Die **Garnison** konnte ihrerseits hochkarätige Mediziner beisteuern – mehrere Einheiten lagen um 1832/33 in Garnison: das 19., 30., 37., 39. und 40. Infanterieregiment und das 6. Ulanenregiment, die 8. Artilleriebrigade und die 8. Pionierabteilung³², alle verfügten sie über hochqualifizierte Ärzte und Chirurgen der verschiedenen militärischen Ränge; es seien hier nur die höheren Kader genannt (in Klammern die Zeit, in der sie sich nachweislich in Luxemburg aufhielten):

PICK	Arzt		(1832)
VOIGT	Arzt i. Hauptquartier		(1831-33)
*			
ELBERLING	Chirurg-Major	37. Infanterieregiment	(1829-71)
WEISSE	Chirurg-Major	39. Infanterieregiment	(1828-33)
WAPNITZ	Chirurg-Major	40. Infanterieregiment	(1830-34)

³¹ Der „Officier de santé“, wortwörtlich übersetzt „Gesundheitsoffiziant“, war trotz des martialisch klingenden Titels kein Angehöriger des Militärs. Um die Versorgung der Bevölkerung zu gewährleisten, hatte sich das Directoire Ende 1794 genötigt gesehen, die in den Revolutionskriegen gefallenen sowie die bei der Truppe weilenden Ärzte notdürftig zu ersetzen, indem man junge Mediziner im Schnellverfahren ausbildete. Die nachfolgenden Regime übernahmen diese Vorgehensweise, um die zivile Bevölkerung schlecht und recht medizinisch zu versorgen. Im Gegensatz zu den andern Ärzten durften diese Gesundheitsbeamten, wie der Titel gelegentlich übersetzt wird, nur in demjenigen Departement arbeiten, in dem sie zugelassen worden waren. Die Aktivität dieser Männer war nutzbringend, gab aber naturgemäß oft Anlaß zu Klagen. Dennoch schaffte Frankreich den Titel erst 1892 ab – Luxemburg hatte ihn 1817, Belgien 1835 abgeschafft.

³² Alex Carmes, *Die Zusammensetzung der Garnison*, in: *Das Leben in der Bundesfestung Luxemburg*, 1995, S. 98.

Führende Persönlichkeit auf Seiten des Militärs könnte ELBERLING gewesen sein, der seit 1829 in der Stadt wohnte und ab 1832 frei praktizieren durfte. Andere „Chirurg-Majoren“ wie VOIGT, WAPNITZ, WEISSE lebten nur kurze Zeit in der Stadt, dürften dennoch geistige Impulse gegeben haben.

Genauso interessant wie die Frage nach den Mitgliedern der Gesellschaft ist die Frage nach denjenigen Personen, die man außer Acht gelassen hatte. Nicht in dieser Vereinigung vertreten waren folgende Berufsgruppen:

1. die acht **Apotheker** der Stadt³³, die HH. Hochhertz, Rothermel, Lechen, Heldenstein, Dargent, Frédéric-Alexandre-George Fischer und Chevalier – Lechen war 1832 Mitglied der Gesundheitskommission. Als Apotheker der Garnison finden wir 1835 einen Robert Scholl „de Luxembourg“³⁴.
2. die **Tierärzte**, die sehr wohl an einer medizinischen Vereinigung hätten ein Interesse haben können. Mögliche Mitglieder der Gesellschaft würde man auch im Umfeld des 1821 in Bonneweg gegründeten „Haras“ vermuten. 1825 gab der Vicomte du Toict (1780-1872), „*capitaine de cavalerie, sous-directeur au Haras royal dans le Grand-Duché de Luxembourg*“ bei Lamort in Luxemburg eine Monographie über verschiedene Aspekte in der Tierheilkunde heraus³⁵, die am 27.1.1827 ausführlich im *Journal de la ville et du gr.-d. de Luxembourg* besprochen wurde. Bei der Schreibfaulheit unserer Mediziner konnte diese Veröffentlichung, auch wenn sie von einem Nichtmediziner stammte, durchaus als Ansporn verstanden werden.

Die Bonneweger Hengstestation aber, die 1826 in neue Ställe nach Walferdingen verlegt wurde, vegetierte so kümmerlich dahin, das man Pierre WIRTGEN (1794-1878), der ab 1826 hier als Tierarzt fungierte, 1830 entließ, und die Pferdezuchtstation schloss. WIRTGEN schlug sich daraufhin auf die Seite der belgischen Revolution! Als das Land wieder zur Ruhe gekommen war, finden wir ihn als „*maître de postes*“. Sein Interesse an Pferdeheilkunde war nicht erlahmt – 1861 wird er zu den Mitbegründern der *Société des sciences médicales* gehören. Auch Louis MARCHAND (1807-1843), den man als begabten Botaniker und Poeten kennt, lebte 1832 in Belgien, ebenso Bernard-Jules WERQUIN³⁶. Es fällt auf, dass all diese einheimischen „*artistes vétérinaires*“ der Stadt Luxemburg während der belgischen Revolution den Rücken kehrten: von den paar lumpigen zivilen Gäulen, die in der Stadt geritten wurden, konnte kein Tierarzt bestehen. Zivile Tierärzte konnten der

³³ *Almanach du Gr-D. de Luxembourg* von 1834.

³⁴ AEL Korrespondenz Goedecke liasse 626 ; Import vom 15.6.1835.

³⁵ Du Toict, *Traité hygiénique, physiologique, et considérations sur le système animal, à l'usage de l'Art vétérinaire*, Luxembourg 1825.

³⁶ Georges Theves, *Le Luxembourg et ses vétérinaires*, Luxembourg 1991.

med.-chir. Gesellschaft 1832 also nicht angehört haben, wohl aber Tierärzte der Garnison: 1833 finden wir in der Stadt Luxemburg Jean-Gottlieb-Pierre-Henri-Guillaume RENDTE aus Groß-Aulosen bei Magdeburg in Sachsen als Pferdedoktor „*au service de Prusse*“. Als *artiste vétérinaire* resp. „*Kurschmidt*“ diente er bei der zweiten Eskadron des 6. Ulanenregimentes³⁷.

3. Dass die Vereinigung den Titel «naturforschend» annahm, hätte auch Interessenten, die nicht aus den Heilfächern stammten, anziehen können. Wer aber waren in Luxemburg die potentiellen **Naturkundler**? Es sei gestattet, nur ein Beispiel anzuführen für die zahlreichen Interessierten – den evangelischen Pfarrer «*prédicateur Schmidt*», der, als er 1833 in der Stadt Luxemburg einzog, eine Mineraliensammlung mitbrachte: „[*libre entrée*] *d'un piano, deux caisses contt. des livres, une caisse contt. un cabinet de minéraux [...]* composant le mobilier de M. le ministre protestant de la garnison“³⁸.

Für eine Akademie im internationalen Sinne aber war der Begriff „naturforschend“ zu eng gefasst – zu viele Naturforscher waren von der Teilnahme ausgeschlossen, Geologen, Botaniker und Chemiker blieben außen vor. Es fällt auf, dass der Bürgermeister der Stadt Luxemburg in seinem Schreiben vom 13. Oktober 1932 auf die «*substances fossiles*» aufmerksam machte – auf die Schätze im Untergrund. Offenbar schien auch ihm die Zusammensetzung der Gesellschaft unpassend, es klar aussprechen aber wollte oder konnte er nicht. Eine nur mit Medizinerinnen besetzte forschende Gesellschaft war in der Stadt Luxemburg, abgesehen von politischen Machenschaften und ideologischen Intrigen, allein «mangels Menschenmasse» nicht lebensfähig. Die Lage konnte sich erst zum Guten wenden, als das Land wieder zu einer größeren Einheit zusammenfand, als die Gelehrten aus dem pro-belgischen Lager (Diekirch, Ettelbrück, Echternach) sich wieder mit denjenigen der Hauptstadt solidarisieren konnten.

Zur Namensgebung der Gesellschaft

Welche Gesellschaft für den komplizierten Namen unserer Gesellschaft Patin stand, ist nicht bekannt. Es gab eine *Physikalisch-medicinische Gesellschaft* in Würzburg, eine *Physikalisch-medicinische Societät* in Erlangen. Jena hatte seine *Medizinisch-naturwissenschaftliche Gesellschaft*, Innsbruck hatte ab 1868 seinen *Naturwissenschaftlich-Medicinischen Verein* und Heidelberg seinen *Naturhistorisch-Medicinischen Verein*. Nirgendwo aber gab es im deutschen Sprachgebiet eine Gesellschaft, die neben Medizin und Naturwissenschaften auch noch Chirurgie auf ihre Fahnen schrieb! Die gesonderte Erwähnung der Chirurgie entsprach in der Tat eher rückschrittlichem Denken, hatte doch 1832 bereits europaweit der Trend eingesetzt zur Reintegration der Chirurgie in die akademische Medizin ...

³⁷ *Journal de la Ville et du Gr.-d. de Luxembourg* vom 17.4.1833.

³⁸ AEL rég. holl. liasse 626, Eintrag n°190/1833 vom 20.2.1833.

Im Februar 1810 war in Berlin, auf Anregung des großen Christoph Wilhelm HUFELAND (1762-1836), eine *Medizinisch-chirurgische Gesellschaft* gegründet³⁹ worden. Sollte sie Vorbild für die Luxemburger Vereinigung gewesen sein? Ausgeschlossen ist dies nicht. Immerhin gab es hierzulande mindestens zwei Hufeland-Schüler: den Chirurgen Godfroid-Henry THORLEUCHTER (1796-1860) in der Hauptstadt, und den Allgemeinpraktiker Jean-Mathias MAYRISCH (1794-1868) in Grevenmacher⁴⁰! Das integrative Wesen HUFELAND's prägte das Klima in den Medizinerkreisen – das ab 1795 von ihm editierte *Journal der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst* wurde zum Sammelpunkt der unterschiedlichsten Richtungen, in dem Journal fanden sich „die eigenartigsten und gegensätzlichsten Aufsätze“⁴¹. Spiegelt sich dieser in Europa neuartige Geist der Toleranz in Luxemburg etwa in einer Zusammenarbeit zwischen den zivilen und militärischen Ärzten wider?

Zur Amtssprache des Vereines

Die Gründung einer Gesellschaft warf zahlreiche andere Fragen auf, Fragen nach der Finanzierung, dem Versammlungslokal, der Umgangssprache. Welches sollte zum Beispiel die Umgangssprache sein? Der damalige Befehlshaber der Festung Du Moulin scheint ein echter Franzosenfresser gewesen zu sein. Als Erklärung wird eine Verletzung zitiert, die er sich während der napoleonischen Kriege zugezogen hatte und deretwegen er «infolge der schlecht verheilten Wunde zeitlebens unter fürchterlichen Schmerzen litt»⁴². Wir wissen, dass ab 1839 auch der Nachfolger von Stifft, der „*conseiller intime*“ Hassenpflug die Germanisierung des Landes forcieren wollte, um die Trennung des Landes gegenüber dem neu entstandenen Belgien zu unterstreichen. Bekannt ist andererseits die Weigerung des Gemeindesekretärs M.-L. Schrobilgen, sich der deutschen Sprache im Umgang mit der Garnison zu bedienen. Noch aber war 1832 diese Frage nur eine Frage des persönlichen Stils, noch war sie nicht zum Politikum geworden. Fast alle Mitglieder der Stadtverwaltung, aber auch viele Notare – und vermutlich auch die luxemburgischen Ärzte – führten ihre Korrespondenz in französischer Sprache, und so schrieb auch Goedecke, neben holländischen und deutschen, elegante französische Briefe. Es ist allerdings mehr als fraglich, ob die Ärzte der Garnison mit einer französischsprachigen Gesellschaft einverstanden gewesen wären, ob sie Französisch überhaupt in ausreichendem Maße beherrschten – hier lagerte Zündstoff für die angehende Gesellschaft! Der offizielle Titel der Gesellschaft war, selbst in dem französischen

³⁹ Die Gesellschaft wurde 1833 umbenannt in „Hufelandsche Gesellschaft“.

⁴⁰ H. Kugener, *Die zivilen und militärischen Ärzte und Chirurgen in Luxemburg*, Luxemburg, Eigenverlag 1995.

⁴¹ Wolfgang Kloppe, *Medizinhistorische Miniaturen*, Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim 1966 S. 29.

⁴² Jos Demuth, *Das unbekannte Luxemburg*, Bd. VI 1983, S. 71.

Dokument vom 30.10.1832, in deutscher Sprache formuliert – offenbar hatten sich die Mitglieder der zu gründenden Gesellschaft dahingehend geeinigt, dass man „auf deutsch“ forschen wollte.

Abgesang

Am 7.8.1832 schrieb Stifft einen geharnischten Brief an Goedecke, in dem er gegen die Stadtbevölkerung, gegen die Stadtverwaltung und gegen die Ärzte ausholte:

„La Haye le 7 août 1832.

J'ai l'honneur de soumettre votre dépêche du 25 juillet dernier avec les pièces y jointes, au Roi Grand-Duc. Sa Majesté a vu avec regret, que le rapport lui parvenu sur la manière dont l'autopsie et l'enterrement du cadavre de Joseph Sontag⁴³ ont eu lieu, n'a pas été sans fondement. Elle a dû en outre se convaincre par votre dépêche susdite que l'impression fâcheuse sur la famille du mort et sur le public de l'enterrement tout à fait inconvenant, a déjà porté des fruits dans le rassemblement et les cris qui en ont été les suites. C'est en vain que la Régence urbaine, prétextant le besoin d'économie pour excuser le défaut de circonspection, qu'elle a montré à cette occasion, prétend même par spécieux quant il s'agit d'une mesure de telle urgence, que l'achat d'un char funèbre pour les morts du choléra.

*Le visum repertum n'a non plus pu satisfaire le Roi Grand-Duc, vu que déjà les notices données par les gazettes, pour ne pas parler des pièces scientifiques sur les altérations des diverses parties du corps humain par le choléra suffisent pour reconnaître **le peu approfondi et le superficiel et défectueux qui caractérisent ce visum repertum.***

En outre Sa Majesté a été peinée de voir que la Commission du Gouvernement a dû être instruite par d'autres que les autorités qui en avaient l'obligation, du manque de prévoyance de la régence urbaine et des suites qu'elle a eues.

[..] Par suite de ces considérations, S.M. m'a chargé de vous prier de faire connaître à la Régence de la ville et au Commissaire de police, qu'elle n'a pu être satisfaite de la manière dont ils se sont comportés à cette occasion, qu'un char funèbre soit acheté sans le moindre retard, si cet achat n'a pas encore eu lieu et que dorénavant, dans le cas d'un rassemblement, de cris ou d'autres désordres dans les rues ou places publiques, chaque fonctionnaire ou autorité qui en a l'obligation, vous en fasse instantanément son rapport ; vous êtes en même temps prié d'y tenir fortement la main et de vouloir bien vous rappeler le contenu de ma lettre confidentielle du 23 mai dernier.

En m'acquittant par le susdit des ordres de S.M., je me permets de vous transmettre ci-joint, quelques observations auxquelles le visum repertum a donné lieu

⁴³ Josef Sontag war der erste Choleratote der Stadt; einen Tag nach dem Tod wurde sein Leichnam obduziert, der Autopsiebericht wird im Schreiben Stiffts als Visum repertum bezeichnet.

en vous donnant en considération, si vous ne trouverez pas convenable de vous en servir à l'occasion, pour faire sentir aux médecins de la ville et principalement à ceux qui sont membres de la commission de santé, toute la défectuosité de leur oeuvre".⁴⁴

In diesem Brief entlud sich der ganze Ärger Stiffts gegen die Ärzteschaft. Was war der wirkliche Grund für diese Missstimmung? Etwa die eben erfolgte Gründung einer Ärztevereinigung?

Tatsache ist, dass die Ärztevereinigung schon im Keim erstickte bzw. erstickt wurde. Das Collège médical lieferte einen detaillierten Cholerabericht ab, die *Med.-chir. und naturforschende Gesellschaft* aber trat nie mit einer ähnlichen Schrift an die Öffentlichkeit. Vermutlich hatte sie sich unmittelbar nach Ende der Seuche aufgelöst, als sich die Wege der zivilen und militärischen Ärzte wieder trennten, ein jeder sich in sein Loch verkroch – das Militär in die Kasernen, die Zivilisten in ihre Wohnungen in der Oberstadt. Die Not hatte sie zusammengeführt, das Ende der Seuche aber bedeutete offenbar auch schon das Ende der Zusammenarbeit zwischen diesen von ihrer Mentalität her so verschiedenen Medizinern. Mit dem Abklingen der Seuche machte sich jene andere, uralte Seuche der Mediziner wieder bemerkbar, die Unfähigkeit, miteinander zu kooperieren. Hinzu kamen die oben geschilderten politisch-ideologischen Probleme.

Ein weiteres Indiz spricht für den schnellen Tod der Ärztevereinigung. Wäre die Vereinigung operationell geworden, so wäre unweigerlich eine entsprechende Meldung an die Polizeibehörden der Stadt ergangen: *„Handelte es sich um einen Verein mit rein örtlichem Charakter; so lag die Zulassung bei der Ortsbehörde, aber auch erst nach Befragung des Gouverneurs; sollte der Verein in mehreren Ortschaften einer und derselben Provinz tätig sein, so war dieser Beamte zuständig, und wenn es über das Gebiet einer Provinz hinausging, das Ministerium. Alle Vereine waren der allgemeinen Polizeiaufsicht unterworfen*".⁴⁵

Da wir eine entsprechende Order nicht finden konnten, erhärten sich die Zweifel an der Realisierung der Ärztevereinigung. Geplatzt war die Hoffnung, die zivilen und militärischen Ärzte der Stadt an einen Tisch zu bekommen; Zivilisten und Garnison lebten nach 1833, wie gehabt, aneinander vorbei, kohabitierten in einem „Wechselbad der Gefühle“. Dazu lesen wir in der Tagespresse: *„Le corps des officiers vivait pendant des années en discorde avec les sociétés bourgeoises. Il est vrai que les perturbations dont l'affaire de Veysset a été la cause, avaient influé temporairement sur l'union des sociétés militaires et bourgeoises. Mais, dans une petite ville où le civil et le militaire vivent côte à côte, où l'un ne peut se passer de l'autre, il y a des éléments de rapprochement. La paix et l'harmonie ont triomphé, et il y a assez longtemps même. Le passé est effacé sous la grosse éponge du temps*"⁴⁶.

⁴⁴ AEL liasse F90.

⁴⁵ P. Müllendorff, *Das Großherzogtum Luxemburg*, Luxemburg 1921, S. 166.

⁴⁶ *Journal de la Ville et du Gr.-d. de Luxembourg* vom 25.12.1833.

Von der *med.-chir. Gesellschaft* hörte man in der Tagespresse nie ein Sterbenswörtchen – auch sie war offenbar von dem „großen Schwamm der Geschichte“ weggewischt worden.

Erst zwölf Jahre nach diesem ersten Versuch formierte sich abermals eine wissenschaftliche Vereinigung im Großherzogtum – eine archäologische Gesellschaft, die 1845 gegründet wurde. 1850 folgte die Gründung einer Gesellschaft für Naturwissenschaften – und 1862 endlich eine medizinische Gesellschaft: an keiner dieser beiden letztgenannten Neugründungen aber waren Angehörige der Garnison beteiligt, obwohl diese bis 1867 in Luxemburg stationiert war.

**Les publications des médecins, médecins dentistes, pharmaciens,
médecins vétérinaires et biologistes-chimistes luxembourgeois
dans les revues scientifiques à l'étranger**

Dans le but de faire connaître les travaux scientifiques que nos confrères et collègues ont publiés à l'étranger, la rédaction demande à tous les concernés et intéressés de lui envoyer le résumé de leurs publications récentes.

Experimental vaccines against measles in a world of changing epidemiology

Mike M. Pütz^{a, b}, Fabienne B. Bouche^a,
Rik L. de Swart^c, Claude P. Muller^{a, d, *}

Vaccination with the current live attenuated measles vaccine is one of the most successful and cost-effective medical interventions. However, as a result of persisting maternal antibodies and immaturity of the infant immune system, this vaccine is poorly immunogenic in children < 9 months old. Immunity against the live vaccine is less robust than natural immunity and protection less durable. There may also be some concern about (vaccine) virus spread during the final stage of an eventual measles eradication program. Opinions may differ with respect to the potential threat that some of these concerns may be to the WHO goal of measles elimination, but there is a consensus that the development of new measles vaccines cannot wait. Candidate vaccines are based on viral or bacterial vectors expressing recombinant viral proteins, naked DNA, ISCOMs or synthetic peptides mimicking neutralising epitopes. While some of these candidate vaccines have proven their efficacy in monkey studies, aerosol or dry powder formulated live attenuated measles vaccine are evaluated in clinical trials.

Published in: International Journal of Parasitology, 33: 525-45, 2003

^a Department of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A, rue Auguste Lumière, 1950 Luxembourg, Luxembourg.

^b Fakultät für Chemie und Pharmazie, Universität Tübingen, Keplerstraße 17, 72074 Tübingen, Germany.

^c Institute of Virology, Erasmus MC, PO Box 1738, 3000 DR Rotterdam, The Netherlands.

^d Medizinische Fakultät, Universität Tübingen, Geißweg 5, 72076 Tübingen, Germany.

Functional fine-mapping and molecular modeling of a conserved loop epitope of the measles virus hemagglutinin protein

Mike M. Pütz^{1,2}, Johan Hoebeke³, Wim Ammerlaan¹,
Serge Schneider⁴, Claude P. Muller^{1,5}

Neutralizing and protective monoclonal antibodies (mAbs) were used to fine-map the highly conserved hemagglutinin noose epitope (H379-410, HNE) of the measles virus. Short peptides mimicking this epitope were previously shown to induce virus-neutralizing antibodies [El Kasmi et al. (2000) *J. Gen. Virol.* **81**, 729-735]. The epitope contains three cysteine residues, two of which (Cys386 and Cys394) form a disulfide bridge critical for antibody binding. Substitution and truncation analogues revealed four residues critical for binding (Lys387, Gly388, Gln391 and Glu395) and suggested the binding motif X7C[KR]GX [AINQ]QX₂CEX₅ for three distinct protective mAbs. This motif was found in more than 90% of the wild-type viruses. An independent molecular model of the core epitope predicted an amphiphilic loop displaying a remarkably stable and rigid loop conformation. The three hydrophilic contact residues Lys387, Gln391 and Glu395 pointed on the virus towards the solvent-exposed side of the planar loop and the permissive hydrophobic residues Ile390, Ala392 and Leu393 towards the solvent-hidden side of the loop, precluding antibody binding. The high affinity ($K_d = 7.60$ nM) of the mAb BH216 for the peptide suggests a high structural resemblance of the peptide with the natural epitope and indicates that most interactions with the protein are also contributed by the peptide. Improved peptides designed on the basis of these findings induced sera that crossreacted with the native measles virus hemagglutinin protein, providing important information of a lead structure for the design of more stable antigens of a synthetic or recombinant subunit vaccine.

Published in: European Journal of Biochemistry 270:1515-27, 2003

¹ Department of Immunology, Laboratoire National de Santé, Luxembourg.

² Fakultät für Chemie und Pharmazie, Universität Tübingen, Germany.

³ UPR 9021 CNRS Immunologie et Chimie Thérapeutiques, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, France.

⁴ Division de Toxicologie, Laboratoire National de Santé, Centre Universitaire de Luxembourg, Luxembourg.

⁵ Medizinische Fakultät, Universität Tübingen, Germany.

Neutralising immunogenicity of a polyepitope antigen expressed in a transgenic food plant: a novel antigen to protect against measles

Fabienne B. Bouche^a, Estelle Marquet-Blouin^b, Yusuke Yanagi^c,
André Steinmetz^b, Claude P. Muller^{a,*}

Transgenic carrot plants were developed expressing a designer polyepitope combining tandem repeats of a protective loop-forming B cell epitope (H386-400) of the measles virus hemagglutinin protein with a human promiscuous, measles-unrelated T cell epitope (tt830-844). Despite the sensitivity of the loop conformation to its molecular environment, proper folding was confirmed by conformation-dependent monoclonal antibodies. The antibodies also reacted with the boiled antigen in Western blot. Immunization of mice peritoneally with carrot plant extracts induced high titers of antibodies that crossreacted strongly with the virus. Furthermore, the sera neutralised field isolates of different geographic origins and genotypes in a modified plaque reduction neutralisation assay performed on CD150-transfected Vero cells. These results demonstrate that transgenic carrot plants can serve as an efficient expression system to produce highly immunogenic, randomly assembled polyepitope antigens. The combined features of the selected epitopes and the potential of the plant expression system may pave the way towards new vaccines against measles.

Published in: Vaccine 21:2074-81, 2003

^a Department of Immunology and WHO Collaborative Center for Measles, Laboratoire National de Santé, 20A, rue Auguste Lumière, L-1950, Luxembourg.

^b Institut de Biologie Moléculaire des Plantes-CNRS, Strasbourg Cedex, France.

^c Department of Virology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

Limited diversity of measles field isolates after a National Immunization Day in Burkina Faso: progress from endemic to epidemic transmission?

Mick N. Mulders¹, Yacouba K. Nebie^{2,3}, Fred Fack¹,
Tetyana Kapitanyuk^{1,5}, Oumar Sanou², Dianne C. Valéa²,
Jean-Jacques Muyembe-Tamfum⁴, Wim Ammerlaan¹, Claude P. Muller^{1,5*}

Despite recent National Immunization Days in Burkina Faso, the rural province of Houët reported a large number (>400) of measles cases in 2001 (82% not vaccinated). Phylogenetic analysis of 58 measles virus (MV) field isolates along with the first sequences from the Democratic Republic of the Congo and the Republic of Congo are reported. All viruses belonged to genotype B3, common in the region. In Houët, two geographically confined genetic variants were found suggesting two independent importation events. Strain diversity in Houët (1.5%) and the Congos was limited in comparison to the Nigerian city of Ibadan (4.6%), where measles is endemic. Strain variability assessed by heteroduplex mobility assay (HMA) confirmed these findings. Despite large local pools of susceptibles even after several rounds of vaccination, the limited strain diversity suggests that parts of rural Burkina Faso may be moving from an endemic to an epidemic transmission pattern of measles virus.

Published in Journal of Infectious Diseases 187:S277-81, 2003

- ¹ Laboratoire National de Santé (LNS), Department of Immunology, and World Health Organization Collaborating Center for Measles, P.O. Box 1102, L-1011 Luxembourg, Grand-Duchy of Luxembourg.
- ² Biomedical Research Center and Organization for Coordination and Cooperation Against Endemic Disease – Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.
- ³ District Health Center of Dandé, Burkina Faso.
- ⁴ National Institute of Biomedical Research, Kinshasa, Democratic Republic of Congo.
- ⁵ University of Tübingen, Germany.

Neutralising immunogenicity of transgenic carrot (*Daucus carota* L.)-derived measles virus hemagglutinin

E. Marquet-Blouin^{1,3}, F.B. Bouche^{2,3}, A. Steinmetz¹ and C.P. Muller^{2*}

Although edible vaccines seem to be feasible, antigens of human pathogens have mostly been expressed in plants that are not attractive for human consumption (e.g. potatoes) unless they are cooked. Boiling may reduce the immunogenicity of many antigens. More recently the technology to transform fruit and vegetable plants have become perfected. We transformed carrot plants with *A. tumefaciens* to generate plants (which can be eaten raw) transgenic for an immunodominant antigen of the measles virus, a major pathogen in humans. The hemagglutinin (H) glycoprotein is the principal target of neutralising and protective antibodies against measles. Copy numbers of the H transgene were verified by Southern blot and specific transcription was confirmed by RT-PCR. The H protein was detected by Western blot in the membrane fraction of transformed carrot plants. The recombinant protein seemed to have a 8% lower molecular weight than the viral protein. Although this suggests a different glycosylation pattern, proper folding of the transgenic protein was confirmed by conformational-dependent monoclonal antibodies. Immunization of mice with leaf- or root-extracts induced high titers of IgG1 and IgG2a antibodies that crossreacted strongly with the measles virus and neutralised the virus in vitro. These results demonstrate that transgenic carrot plants can be used as an efficient expression system to produce highly immunogenic viral antigens. Our study may pave the way towards an edible vaccine against measles which could be complementary to the current live-attenuated vaccine.

Published in: Plant Molecular Biology 51:459-69, 2003

¹ Institut de Biologie Moléculaire des Plantes – CNRS, 12, rue du Général Zimmer, F-67084 Strasbourg, France.

² Department of Immunology and WHO Collaborating Center for Measles, Laboratoire National de Santé, 20A, rue Auguste Lumière, L-1011 Luxembourg.

The rationale of a peptide-conjugate vaccine against measles

Mike M. Pütz^{a,b} and Claude P. Muller^{a,c,*}

The live-attenuated measles vaccine is poorly immunogenic in infants because of immune-suppressive maternal antibodies and immaturity of the infant's immune system. Selected peptides corresponding to sequential, subdominant B cell epitopes of measles virus glycoproteins have been shown to induce neutralizing and protective antibodies even in the presence of whole virus antibodies. Similar to polysaccharide-conjugate vaccines, which are highly effective in infants, a peptide-conjugate vaccine against measles is proposed. Such a vaccine induces carrier-specific T cells, avoiding measles-specific Th2 cells associated with the risk of atypical measles. This article discusses the rationale of such a strategy and its future potential.

Published in: Vaccine 21:663-6, 2003

Immunogenic measles antigens expressed in plants: role as an edible vaccine for adults

Claude P. Muller^{*1}, Estelle Marquet-Blouin², Fred Fack¹, Benjamin Damien¹, André Steinmetz², Fabienne B. Bouche¹

Vaccine-induced immunity against measles is less robust than natural immunity. Waning of immunity in vaccinees may eventually require a revaccination of adults. Measles antigens expressed in plants have been shown to be antigenic and immunogenic both after invasive and oral vaccination. Strategies for the vaccination of adults, the potential of an oral measles vaccine produced in edible plants and the design of suitable antigens are discussed.

Published in Vaccine 21:816-9, 2003

^a Department of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A, rue Auguste Lumière, 1950 Luxembourg, Luxembourg.

^b Fakultät für Chemie und Pharmazie, Universität Tübingen, Keplerstraße 17, 72074 Tübingen, Germany.

^c Medizinische Fakultät, Universität Tübingen, Geißweg 5, 72076 Tübingen, Germany.

¹ Department of Immunology and WHO Collaborative Center for Measles, Laboratoire National de Santé, 20A, rue Auguste Lumière, L-1950, Luxembourg.

² Institut de Biologie Moléculaire des Plantes – CNRS, 12, rue du Général Zimmer F-67084 Strasbourg, France.

Multicenter evaluation of a new automated fourth-generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity.

Bernard Weber^{1,2}, Lutz Gürtler³, Rigmor Thorstensson⁴,
Annelies Mühlbacher⁵, Ulrike Michl⁵, Guiseppe Pantaleo⁶,
Philippe Bürgisser⁶, Roberto Villaescusa⁷, Adolfo Eiras⁷,
Christian Gabriel⁸, Manfred Stekel⁹, Srivilai Tanprasert¹⁰,
Sinenaart Thanomchat¹⁰, Maria-José Silvestre¹¹,

Cristina Marques¹¹, Maria Ladeira¹¹, Holger Rabenau²,
Annemarie Berger², Urban Schmitt¹², Walter Melchior¹²

Fourth-generation assays for the simultaneous detection of human immunodeficiency virus (HIV) antigen and antibody that were available on the international market until now have antigen detection modules with relatively poor sensitivity and produce a higher rate of false-positive results than third-generation enzyme immunoassays (EIAs). The new Cobas Core HIV Combi EIA with an improved sensitivity for HIV p24 antigen was compared to alternative fourth- and third-generation assays, the p24 antigen test, and HIV type 1 (HIV-1) RNA reverse transcriptase PCR (RT-PCR). A total of 94 seroconversion panels (n = 709 sera), samples from the acute phase of infection after seroconversion (n = 32), anti-HIV-1-positive specimens (n = 730) from patients in different stages of the disease, 462 subtyped samples from different geographical locations, anti-HIV-2-positive sera (n = 302), dilutions of cell culture supernatants (n = 62) from cells infected with different HIV-1 subtypes, selected performance panels from Boston Biomedica Inc., 7,579 unselected samples from blood donors, 303 unselected daily routine samples, 997 specimens from hospitalized patients, and potentially interfering samples (n = 1,222) were tested with Cobas Core HIV Combi EIA. The new assay showed a sensitivity com-

¹ Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert, Junglinster, Luxembourg.

² Institut für Med. Virologie, Universitätskliniken Frankfurt, Germany.

³ Friedrich-Löffler-Institut für Med. Mikrobiologie, Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald, Germany.

⁴ Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden.

⁵ Blutzentrale der Landeskrankenanstalten Salzburg, Salzburg.

⁶ Département de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Lausanne, Switzerland.

⁷ Centro de Transfusion de Galicia, Santiago de Compostela, Spain.

⁸ Red Cross Transfusion Service Upper Austria, Linz, Austria.

⁹ Allgemeines Krankenhaus Linz, Zentrallabor, Linz, Austria.

¹⁰ National Blood Centre, Thai Red Cross, Bangkok, Thailand.

¹¹ Hospital Curry Cabral, Laboratório Microbiológica, Lisbon, Portugal.

¹² Roche Diagnostics GmbH Laboratory Systems, R&D Infectious Diseases, Penzberg, Germany.

parable to that of the Abbott HIV-1 AG Monoclonal A for early detection of HIV infection in seroconversion panels. The mean time delay of Cobas Core HIV Combi EIA (last negative sample plus 1 day) in comparison to that for HIV-1 RT-PCR for 87 panels tested with both methods was 2.75 days. The diagnostic window was reduced with Cobas Core HIV Combi EIA by between 3.6 and 5.7 days from that for third-generation assays. The specificities of Cobas Core HIV Combi EIA in blood donors were 99.84 and 99.85% (after repeated testing). Overall, 30 repeatedly reactive false-positive results out of 10,031 HIV-negative samples were obtained with Cobas Core HIV Combi EIA. Our results show that a fourth-generation assay with improved specificity such as Cobas Core HIV Combi EIA is suitable for blood donor screening because of its low number of false positives and because it detects HIV p24 antigen with a sensitivity comparable to that of single-antigen assays.

Published in: J Clin Microbiol 2002 Jun;40(6):1938-46

Evaluation of a new combined antigen and antibody human immunodeficiency virus screening assay, VIDAS HIV DUO Ultra.

Bernard Weber^{1,2*}, Annemarie Berger²,
Holger Rabenau², Hans Wilhelm Doerr²

Combined antigen and antibody screening (fourth-generation) assays reduce the diagnostic window period between the time of human immunodeficiency virus (HIV) infection and laboratory diagnosis by 4 days, on average, in comparison to antibody-only (third generation) enzyme immunoassays (EIAs). The aim of the present study was to assess whether the new VIDAS HIV DUO Ultra (Biomérieux, Marcy-l'Etoile, France) showed an improved sensitivity and specificity in comparison to licensed fourth-generation assays. A total of 16 seroconversion panels, 15 cell culture supernatants infected with different HIV type 1 (HIV-1) subtypes, and 257 potentially cross-reactive serum samples were tested with VIDAS DUO HIV Ultra, Genscreen Plus HIV Ag-Ab, Enzygnost HIV Integral, Enzymun-Test HIV Combi, Genscreen HIV 1/2, version 2 (third-generation EIA), and Genetic Systems HIV-1 Ag EIA (p24 antigen assay). VIDAS HIV DUO Ultra showed a comparable sensitivity to the single p24 antigen assay in seroconversion panels and a dilution series of virus lysates. The diagnostic window was reduced with VIDAS HIV DUO Ultra by 3.82 days, on average, in

¹ Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert, Junglinster, Luxembourg.

² Institut für Med. Virologie, Universitätskliniken Frankfurt, Germany.

comparison with the fourth-generation assay with the lowest sensitivity of the antigen detection module. HIV-1 infection was detected 5.88 days earlier than with third-generation EIA. The mean time delay between reverse transcription-PCR and VIDAS HIV DUO Ultra was only 2.31 days. The specificity of fourth-generation assays after retesting ranged between 98.1 and 100%. In conclusion, VIDAS HIV DUO Ultra can replace single-antigen screening for laboratory diagnosis and screening of HIV infection in blood donors. There was no evidence for a second diagnostic window due to impaired sensitivity of the antibody detection module of all the fourth-generation EIAs evaluated in the present study. The specificity after initial and/or repeated testing of VIDAS HIV DUO Ultra was equivalent to that of a third-generation assay.

Published in: J Clin Microbiol 2002 Apr;40(4):1420-6

Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 type 2 in the Frankfurt am Main area, Germany.

Rabenau HF¹, Buxbaum S¹, Preiser W¹, Weber B^{1,2}, Doerr HW¹.

Herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2 are widespread human infectious agents that are responsible for persistent and latent infections. HSV type 2 (HSV-2) infection is usually transmitted sexually, while HSV type 1 (HSV-1) is commonly acquired by saliva contact during childhood. In a retrospective study, sera from more than 4,800 patients were analyzed for HSV type-specific IgG antibodies. In people older than 15 years, the seroprevalence of HSV-1 showed no statistically significant discrepancy between the control group (76.3% in females and 75.2% in males), HIV-infected patients (82.8% in females and 84.3% in males), and organ transplant (OTX) recipients (90.3% in females and 86.3% in males) ($P > 0.05$). Age-related analysis of the control group showed that there is an age-dependent increase of HSV-1 seroprevalence in both sexes, reaching its peak in those aged 40 years and older (women 85.4%, men 82.8%). The only age group in which there is a significantly higher seropositivity rate in women than in men is in those aged between 15 and 39 years, with 70.8% versus 63.7% ($P < 0.05$). As with HSV-1, there is an age-related increase of the HSV-2 seroprevalence; however, this increase starts later in life, with the onset of sexual activity. The HSV-2 prevalence across all age groups was highest in female prostitutes (78.0%) and among HIV-infected patients (women 64.1%, men 54.3%); this contrasts with the control group (overall women 17%, men 12.5%; those above

¹ Institut für Med. Virologie, Universitätskliniken Frankfurt, Germany.

² Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert, Junglinster, Luxembourg.

15 years of age, women 18%, men 13.8%) and the OTX patients (women 22.6%, men 9.8%). In the control group the rate of positivity increases with age and peaks in the group older than 40 years (24.2% in women and 16.2% in men). In females the seroprevalence is always elevated compared with males. The data presented show that female sex and older age are independent predictors of HSV-2 seropositivity, while immunosuppression is not. Our additional data show no evidence of a statistically significant humoral HSV-1/HSV-2 cross-immunity. People with HSV-1 serum antibodies have no lower risk of HSV-2 seropositivity than those lacking antibodies to HSV-1. The same is true when investigating HSV-1 seroprevalence rates in HSV-2-seropositive or -negative individuals, retrospectively.

Published in: Med Microbiol Immunol (Berl) 2002 Mar;190(4):153-160

The isolated anti-HBc reactivity: new developments

Bernard Weber*

The presence of isolated antibody to hepatitis B virus (HBV) core antigen (anti-HBc) is the most frequent so-called unusual seroconstellation observed in HBV serology. Its clinical significance is still relatively unclear. In the last decade, its diagnostic significance has been intensively investigated. Actually, false positive results can be excluded through adequate confirmatory testing. Isolated anti-HBc reactivity is generally observed after resolved HBV infection (loss of anti-HBs or low-level anti-HBs). This serological pattern is also very frequently associated with HBsAg negative chronic low-level HBV DNA carriage. The reasons for the absence of HBsAg detection are inhibition of expression by HCV co-infection, and/or low-level HBsAg synthesis under the limit of detection of screening assays, presence of immune complexes and probably also in a minority of cases HBsAg mutants. While anti-HBc screening of blood donations might further reduce the HBV related residual risk, it is not used worldwide because of its relatively poor cost-effectiveness and the burden of exclusion of donors through non-specific test results. Combined anti-HBc/HBsAg testing with a highly sensitive and specific assay is probably technically achievable and would permit to detect the rare cases of HBV DNA negative potentially infectious donations at a reasonable financial burden.

Published in: J Lab Med 2002 26(9/10):451-458

* Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert, Luxemburg. Institut für Med. Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt.

Reduction of the diagnostic window in three cases of HIV-1 subtype E primary infection with fourth generation HIV screening assays

Bernard Weber^{1,2}, Rigmor Thorstensson³, Srivilai Tanprasert⁴, Urban Schmitt⁵, Walter Melchior⁵

Background: The influence of genetic variability on the sensitivity of serologic diagnosis of HIV infection has so far been poorly investigated. **Design:** The aim of the present study was to assess if 4th generation assays for the combined detection of HIV antigen and anti-HIV antibodies permit to reduce the diagnostic window in comparison to 3rd generation antibody EIAs, which so far showed a poor sensitivity for detection of HIV-1 non subtype B primary infections (Apetrei et al., 1996). **Methods:** Three cases of primary HIV-1 subtype E (CRF01-AE) infection were tested with different 3rd and 4th generation assays, stand-alone HIV Ag EIAs and RT-PCR. Additionally, virus lysates from HIV-1 Group M and O and HIV-2 at concentrations of p24 Ag close to the detection limit of licensed HIV Ag EIAs were investigated with 4th generation EIAs and HIV Ag EIAs. **Results:** In the first blood donor, the most sensitive fourth generation assay detected HIV-1 infection 11 days earlier than 5 of the 8 third generation antibody assays. Fourth generation EIAs with a high sensitivity for HIV antigen detected HIV-1 subtype E infection simultaneously or 4 days later than HIV-1 RT-PCR on pooled samples. Low concentrations of virus lysates of different HIV-1 subtypes A-H and group O tested positive with 4th generation EIAs with a high sensitivity of the antigen detection module. **Conclusions:** 4th generation EIAs, especially those with a high sensitivity for HIV-1 p24 antigen reduce the diagnostic window for primary HIV-1 subtype E infection in comparison with 3rd generation antibody screening assays. These preliminary data from seroconversions and virus lysates indicate that the genetic diversity of HIV-1 does not represent a major challenge for the most sensitive EIAs of this new assay generation.

Published in: Vox Sanguinis 2003 (in press)

¹ Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert, Junglinster, Luxembourg.

² Institut für Med. Virologie, Universitätskliniken Frankfurt, Germany.

³ Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden.

⁴ National Blood Centre, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand.

⁵ Roche Diagnostics GmbH Laboratory Systems, R&D Infectious Diseases, Penzberg, Germany.

Growing significance of myeloperoxidase in non-infectious diseases.

¹Hoy A, ¹Leininger-Muller B, ²Kutter D, ¹Siest G, ¹Visvikis S.

Myeloperoxidase (MPO) is a glycoprotein released by activated polymorphonuclear neutrophils, which takes part in the defense of the organism through production of hypochlorous acid (HOCl), a potent oxidant. Since the discovery of MPO deficiency, initially regarded as rare and restricted to patients suffering from severe infections, MPO has attracted clinical attention. The development of new technologies allowing screening for this defect has permitted new advances in the comprehension of underlying mechanisms. Apart from its implications for host defense, the expression of MPO restricted to myeloid precursors makes MPO mRNA a good marker of acute myeloid leukemia. In addition, during the last few years, involvement of MPO has been described in numerous diseases such as atherosclerosis, lung cancer, Alzheimer's disease and multiple sclerosis. Both strong oxidative activity and MPO genetic polymorphism have been involved. This review summarizes the broad range of diseases involving MPO and points out the possible use of this protein as a new clinical marker and a future therapeutic target.

Published in: Clin Chem Lab Med 2002; 40: 2-8

Demonstration and quantification of "hyperchromic" erythrocytes by haematological analysers. Application to screening for hereditary and acquired spherocytosis.

Kutter D, Coulon N, Stirn F, Thoma M^{1*}, Janecki J^{2*}

The double laser beam diffraction of spherized RBC used in the ADVIA 120 haematological analyser allows quantitation of cells aberrant not only by their volume but also by their haemoglobin concentration. The present investigation provides arguments for the identification of hyperchromic RBC as spherocytes, mainly the close relation between % hyperchromic cells and % lysed by the cryohaemolysis test. The percentage of hyperchromic erythrocytes may no longer be considered an instrumental artefact. Without allowing a definite diagnosis of hereditary sphe-

¹ INSERM Unité 525 Faculté de Pharmacie, Nancy, France.

² Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert, Junglinster, Luxembourg.

^{1*} Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert, Junglinster, Luxembourg.

^{2*} Sa modzielnej Pracowni Informatykie Klinicznej Instytutu Biocybernetyki Inzynirii Biomedycznej – PAN, Warszawa.

rocytosis, an increased percentage of hyperchromic cells indicates the degree of spherocytosis, making it an excellent automated and cost-free screening parameter for inherited and acquired corpuscular haemolysis.

Published in: Clin Lab 2002;48(3-4):163-70

Evaluation of two new automated assays for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) detection: IMMULITE HBsAg and IMMULITE 2000 HBsAg.

Bernard Weber^{1,2}, Thomas Dengler³, Annemarie Berger²,
Hans Wilhelm Doerr², and Holger Rabenau²

In recent years the diagnostic industry has developed new automated immunoassays for the qualitative detection of hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) in serum and plasma samples performed on analyzers that permit a high-speed throughput, random access, and primary tube sampling. The aim of the present study was the evaluation of two new automated HBsAg screening assays, IMMULITE HBsAg and IMMULITE 2000 HBsAg, from Diagnostic Products Corporation. The new HBsAg assays were compared to well-established tests (Auszyme Monoclonal [overnight incubation, version B], IMx HBsAg, AxSYM HBsAg, and Prism HBsAg [all from Abbott] and Elecsys HBsAg [Roche Diagnostics]). In the evaluation were included seroconversion panels, sera from the acute and chronic phases of infection, dilution series of various HBsAg standards, HBV subtypes and S gene mutants. To challenge the specificity of the new assays, sera from HBsAg-negative blood donors, pregnant women, and dialysis and hospitalized patients and potentially cross-reactive samples were investigated. IMMULITE HBsAg and IMMULITE 2000 HBsAg, although not as sensitive as the Elecsys HBsAg assay, were equivalent to the AxSYM HBsAg assay and showed a higher sensitivity than the Auszyme Monoclonal B and IMx HBsAg systems for detection of acute infection in seroconversion panels. The specificities (100%) of both IMMULITE assays on unselected blood donors and potentially interfering samples were comparable to those of the alternative assays after repeated testing. In conclusion, the new IMMULITE HBsAg and IMMULITE 2000 HBsAg assays show a good sensitivity for HBsAg detection compared to other well-established tests. The specificity on repeatedly tested samples was equivalent to that of the alternative assays. The rapid turnaround time, primary tube sampling, and on-board dilution make it an interesting assay system for clinical laboratory diagnosis.

¹ Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert, Junglinster, Luxembourg.

² Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a. M., Germany, Blutspendedienst, Baden-Baden, Germany.

Calendrier des conférences et présentations

organisées par ou sous les auspices
de la Société des Sciences Médicales

2003-2004

26.09.03	25 ^e anniversaire du Labo de Toxicologie au LNS: «Les drogues au volant»
03.10.03	«La médecine sans le corps» par le Prof. Didier Sicard, Hôpital Cochin, Paris
08.10.03	«Tableaux de la psychiatrie au quotidien» par le Dr Benoît Gillain, Cliniques universitaires Saint-Luc/Bruxelles
06.11.03	Les limites du corps, le corps comme limite par le Dr André Michels, psychiatre
12.11.03	«Management de la douleur» par Mme le Dr Dominique Libbrecht, CHU/Liège
14.11.03	Un scénario possible du rapport inégal des sexes par Mme Françoise Héritier, professeur au Collège de France
22.11.03	6^e Journée d'automne de la Zitha en collaboration avec l'ALFORMEC ,
9:00 Drs Als/Bräutigam	Traitement par Iode 131: indications/résultats
9:25 Drs Scheideler/Wirion	Le pied diabétique: Le point
10:00 Dr P. Buchler	Maladie de Parkinson: Actualisation du traitement
10:50 Dr Devaquet	Gonarthrose: Quand passer à la chirurgie. Indications/CI/Résultats
11:20 Dr Reichling	Syndrome de malabsorption/ Allergies alimentaires: diagnostic/traitement
11:40 Dr J. Kayser	Chirurgie colorectale: série récente