

chymalen Tumoren sowie bei Melanomen, Teratomen, Neuroblastomen und Gliomen identifiziert worden (21). Von allen bekannten Onkogenen haben die mutierten, transformierenden ras-Gene mit die höchste Inzidenz bei menschlichen Tumoren. Sie liegt für alle menschlichen Tumoren bei 10 bis 15 Prozent, in bestimmten Karzinomen deutlich darüber, zum Beispiel über 40 Prozent bei Kolonkarzinomen und über 90 Prozent bei Pankreaskarzinomen (21).

Im Gegensatz zu den heterotrimeren G-Proteinen haben ras-Proteine nur eine geringe intrinsische GTPase-Aktivität. Die Hydrolyse von GTP zu GDP wird durch ein GTPase-aktivierendes Protein (GAP) auf das Hundertfache verstärkt. Ohne ein GTPase-aktivierendes Protein verblieben ras-Proteine in der GTP-gebundenen, aktiven Form und könnten in verschiedenen Zellen maligne Transformationen induzieren. Dem GTPase-aktivierenden Protein kommt somit die Eigenschaft eines Tumor-Suppressor-Genprodukts zu. Onkogene Formen der ras-Proteine sind jedoch gegenüber dem GAP resistent (6). Bei der Identifizierung und Klonierung des für die Neurofibromatose von Recklinghausen Typ I verantwortlichen Gens (NF-I-Gen) zeigte sich, daß die katalytische Domäne des NF-I-Gens signifikante Sequenzhomologien zu dem GAP besitzt. Weitere funktionelle Untersuchungen wiesen nach, daß das NF-I-Genprodukt die GTPase-Aktivität von ras-Proteinen steigert. Auch Untersuchungen des NF-I-Gens bei an der Neurofibromatose von Recklinghausen erkrankten Patienten stützen die Hypothese, daß Inaktivierung, nicht Aktivierung des NF-I-Genprodukts die Erkrankung bedingt (22, 23).

### Weitere GTP-bindende Proteine

Die Elongationsfaktoren EF-1 und EF-2 sind in der Proteinsynthese (Translation) für die Peptidkettenverlängerung verantwortlich. Die Aminosäure Histidin an der Position 715 des EF-2 unterliegt post-translational einer Konversion zu Diphth-

amid (2-[3-carboxyamido-3-(trimethylammonio)propyl]histidin).

Diphthamid kann wiederum durch das Diphtherie-Toxin von *Corynebacterium diphtheriae* und das Exotoxin A von *Pseudomonas aeruginosa* ADP-ribosyliert werden. Diese Toxin-katalysierte kovalente Modifikation inaktiviert das Protein, so daß keine Proteinsynthese mehr möglich ist (8, 24).

### Schlußbemerkungen

Die Familie der GTP-bindenden und -hydrolysierenden Proteine umfaßt Moleküle mit ähnlichen, evolutionär konservierten Strukturen und Funktionsmechanismen. Die intrazellulären Aufgaben dieser Proteine sind hingegen sehr verschieden, sie umfassen die Übermittlung hormoneller Signale auf die Zelle, die Kontrolle in der Zelldifferenzierung und -proliferation, die Regulation der Proteinsynthese und weitere wichtige Funktionen. Strukturelle Veränderungen, bedingt durch Mutationen in den entsprechenden Genen oder durch Toxin-katalysierte ADP-Ribosylierungen, können die Aktivität der Proteine entscheidend verändern. Die pathophysiologischen Grundlagen verschiedener infektiöser, metabolischer und neoplastischer Erkrankungen konnte auf der molekularen Ebene dieser GTP-bindenden Proteine geklärt werden.

Dt. Ärztebl. 89 (1992) A<sub>1</sub>-2768-2774  
[Heft 34/35]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

#### Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Stefan Zeuzem  
Zentrum der Inneren Medizin  
Abteilung für Gastroenterologie  
Klinikum der  
J. W. Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
W-6000 Frankfurt a. M. 70

## Die akute Höhenkrankheit

Im Rahmen des Fern- und Abenteuer-tourismus erlangen das Höhenlungenödem (HLO) und das Höhenhirnödem (HHO) zunehmend an Bedeutung. Das HLO tritt häufiger auf, endet aber seltener letal als das HHO (HLO 24 Prozent; HHO 40 Prozent). Beide sind die schweren Formen der akuten Höhenkrankheit (AHK) oder acute mountain sickness (AMS), die in Höhen zwischen 3000 und 6000 müM auftritt. Ursache ist der erniedrigte Sauerstoffpartialdruck, in Verbindung mit höhentaktischen Fehlern, vor allem zu schnellem Aufstieg und Überanstrengung, sowie Magen-Darm-Infektionen, Schlafmittel und Alkohol.

Die schwere AHK beginnt mit Warnsymptomen der milden AHK, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Leistungsverlust. Periphere Ödeme oder Retinablutungen sind in der Regel bereits Vorboten einer schwereren Verlaufsform. Maßnahmen: bis zum Verschwinden der Symptome kein weiterer Aufstieg.

Warnsymptome der schweren AHK sind in erster Linie: schwere Kopfschmerzen, nächtliche Dyspnoe, Tachypnoe, feinblasige Rasselgeräusche, Schwindel, Benommenheit, Oligurie. Maßnahmen: sofortiger Abstieg um 500 Höhenmeter mit schonendem Transport.

Alarmsymptome sind: Sehstörungen, Halluzinationen, neurologische Ausfälle und Bewußtseinsstörungen (HHO), Zyanose (HLO). Maßnahmen: Sofortiger Transport auf mindestens 3500 müM, Sauerstoff 2 bis 4 l/min, Nifedipin 10 mg sublingual, dann 20 mg in der Retardform beim HLO, Nimodipin beim HHO, Dexamethason 8 mg initial, dann 4 mg sechsstündlich beim HHO, als ultima ratio bei beiden Formen 40 bis 80 mg Furosemid i.v. mrl

Bergholt, F., Pallasman, K., Schaffert, W., Schobersberger, W.: Akute Höhenkrankheit. Herz und Gefäße, 12 (1992) 38-43 und 82-84  
Dr. Franz Bergholt, Salzburger Platz 130, A-5710 Kaprun