

NR. 10 / 2016

FORSCHUNGS- MAGAZIN

Wie die Nacht
den Tag bestimmt

UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

*Forschungszentrum
für das Kind FZK*

Inhalt

Editorial 1

Schwerpunktthema: Wie die Nacht den Tag bestimmt

Schlaf, Elia, schlaf

Patientenportrait 2

«In der Nacht wird aufgeräumt»

Interview mit Reto Huber 6

Neue Töne in der Epilepsie-Therapie?

Forschungsbericht 9

«Das Schlaf-EEG ist unglaublich schön»

Interview mit Sara Fattinger 11

Rehabilitation im Schlaf?

Forschungsbericht 13

Weitere Forschungsberichte

Lungenentzündungen gezielter behandeln 16

Blasengewebe aus dem Labor 18

Leben statt überleben 20

Hilfe für Kinder mit Immunschwäche 22

Im «Himmel für Forscher»

Forscherportrait 24

Forschungskultur für den Nachwuchs

Schlusswort 26

Ihre Spende für unsere Forschung

29

Online: Publikationsliste sowie Preise und Ehrungen
auf www.kispi.uzh.ch/fzk



Schlaf, Elia, schlaf

Seite 2

«In der Nacht wird aufgeräumt»

Seite 6

«Das Schlaf-EEG ist unglaublich schön»

Seite 11

Blasengewebe aus dem Labor

Seite 18

Impressum

Herausgeber: Forschungszentrum für das Kind (FZK), Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich, fzk@kispi.uzh.ch

Redaktionsteam dieser Ausgabe: Patrick Forny, Manuela Frey, Saskia Karg, Daniel Konrad, Rosmarie Meister, David Nadal, Christoph Rutishauser, Mirjam Schwaller, Susanne Staubli | **Journalistische Textbeiträge:** Andrea Six, NZZ am Sonntag; Manuela Frey und Mirjam Schwaller, Kinderspital Zürich | **Fotos:** Gabriela Acklin, Valérie Jaquet, Kinderspital Zürich | **Layout:** Susanne Staubli, Kinderspital Zürich | **Druck:** Rolis Print & Marketing Services, Regensdorf | **Auflage:** 4000 Exemplare

Das Forschungsmagazin erscheint jährlich und vermittelt einen Einblick in die Tätigkeit des FZK. Das Kinderspital Zürich dankt allen Autoren, Patienten, Eltern und Angehörigen, die einen Beitrag an diese Publikation geleistet haben. Dafür wurden keinerlei Spendengelder verwendet. Personenbezeichnungen beziehen sich stets auf beide Geschlechter.

Titelfoto: Eine Nacht lang durchschlafen? Damit konnte Elia (3 Jahre) anfangs nicht so viel anfangen. Inzwischen hat er seinen Rhythmus gefunden – dank einer Schlafberatung am Kinderspital Zürich. (Foto Valérie Jaquet)

«Der Schlaf ist die köstlichste Erfindung», schrieb der Dichter Heinrich Heine. Forschende am Forschungszentrum für das Kind (FZK) des Kinderspitals Zürich beschäftigen sich mit zwei Ebenen dieses köstlichen und zugleich auch machtvollen Schlafes: jener des individuellen Schlafverhaltens und jener der Neurobiologie im Gehirn. Fehlender Schlaf bei einem Kind zum Beispiel kann den Alltag seiner ganzen Familie durcheinanderbringen. Andererseits trägt die Tiefe des Schlafs entscheidend zur Regeneration der Hirnleistung nach einem Schlaganfall oder einem Schädelhirntrauma bei. Die Nacht bestimmt also den Tag entscheidend mit. Welche Mechanismen dahinterstecken und wie man aus Forschungsergebnissen Therapieansätze entwickeln kann, erfahren Sie im Patientenbericht, in Interviews und Forschungsberichten zum Thema Schlaf. Weitere Forschungsberichte, etwa zur Erschaffung von Harnblasengewebe mit patienteneigenen Zellen oder zur gezielteren Behandlung von Lungenentzündungen bei Kindern, sowie das Portrait einer unserer vielen Nachwuchsforscherinnen aus dem Ausland zeigen eindrücklich die Breite und Tiefe der Forschung am FZK.

Ohne Ihre Unterstützung wäre dies alles nicht möglich. Als Dank entführen wir Sie auf den folgenden Seiten in die faszinierende Welt der (Schlaf-)Forschung. Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre.

David Nadal





Schlaf, Elia, schlaf

Der dreijährige Elia ist ein aufgeweckter Bursche, der seine Familie immer auf Trab hält. Weil Elia als Baby Mühe mit dem Ein- und Durchschlafen hatte, brachte das vor allem seine Mutter an den Rand der Erschöpfung. Durch Zufall erfuhr sie, dass dem Kleinen am Kinderspital Zürich geholfen werden könnte.

Patientenportrait von Manuela Frey, Fotos von Valérie Jaquet

Bei der Familie Taugwalder zuhause in Oberberg herrscht Betrieb: Die beiden Söhne Elia (3) und Noah (1) spielen voller Elan mit allem, was ihnen zwischen die Finger gerät. Da werden Bauklötze über den Boden verteilt, mit dem Spielzeuggagger an einer fiktiven

Baustelle gebaggert oder mit der Plastikschaufel versucht, den Wohnzimmerboden aufzugraben. In der Wohnung nebenan wird gerade umgebaut, und offenbar scheinen die Handwerksarbeiten die beiden Knaben zu beflügeln. Ihre Eltern, Franziska und

Alexander Taugwalder, stehen den beiden in Sachen Energie in nichts nach. In der Wohnung herrscht allgemein eine geschäftige, positive Stimmung. Taugwalders betreiben im Skigebiet Hoch-Ybrig eine Skischule, der Vater Alexander bildet auch ausserhalb der Saison in der ganzen Schweiz Skilehrer aus. Es macht zwar nicht den Eindruck, aber in dieser Familie hat es einmal Probleme gegeben, die allen an die Substanz gegangen sind – oder zumindest den Eltern und Elia. Zum Zeitpunkt von Elias Schlafschwierigkeiten war Noah noch nicht geboren.

Die Probleme mit Ein- und Durchschlafen hatten beim heute Dreijährigen schon früh begonnen, erzählt seine Mutter. Sie hatte erst spät und dann nicht genügend Muttermilch, so dass das Stillen von Anfang an schwierig war: «Elia hatte wohl die ganze Zeit Hunger. In der Nacht musste ich alle anderthalb Stunden stillen. Bald wechselten wir auf Schoppen, und davon kriegte Elia zwei oder drei pro Nacht.» Die Situation zuhause war für die junge Mutter damals zusätzlich angespannt: Ihr Mann arbeitete Vollzeit als Leiter der Schwei-

zer Ski- und Snowboardschule Zermatt und wohnte im Wallis. Franziska ihrerseits versuchte, den Skischulbetrieb in Oberiberg aufrecht zu halten, hatte aber nach einer gewissen Zeit fast keine Energie mehr. Sie brauche grundsätzlich nicht so viel Schlaf, aber durch Elias Schlafschwierigkeiten war es sogar ihr irgendwann zu wenig. Dazu kam, dass der Säugling von Geburt an kein grosses Schlafbedürfnis hatte – auch tagsüber nicht. «Das Bild einer Frau, die mit ihrem friedlich im Kinderwagen schlafenden Kleinkind gemütlich spazieren geht, war für mich definitiv eine Utopie», sagt Franziska Taugwalder und lacht herzlich. «Zudem ist Elia ein klassisches Trage-Kind; er hatte und hat auch heute noch am liebsten engen Körperkontakt, und am ruhigsten war er, wenn ich ihn auf mir herumtrug – als berufstätige Mutter nicht unbedingt eine ideale Voraussetzung.» Dass sie all dies mit einem Lächeln auf dem Gesicht erzählen kann, hat zwei Gründe. Zum einen belasteten die Schlafprobleme nie das Familiengefüge als solches. «Die Probleme waren halt da, das ist alles», meint die Mutter und muss zwischendurch den kleinen Noah, der beim Ge-



ZUR SACHE

Schlafverhalten erforscht

«Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Verhaltensauffälligkeiten im Kindesalter», schreiben Oskar Jenni und Caroline Benz von der Entwicklungspädiatrie des Kinderspitals Zürich (Pädiatrie up2date 2007, S. 4). Eltern von Kindern mit nichtorganischen Schlafstörungen werden an dieser Abteilung beraten und betreut. Ivo Iglowstein untersuchte 2003 zusammen mit Oskar Jenni, dem heutigen Leiter der Entwicklungspädiatrie am Kinderspital, und seinem Vorgänger, dem bekannten Schweizer Kinderarzt und Autor Remo Largo, die Schlafdauer von Kindern zwischen 0 und 16 Jahren. Daraus erarbeiteten die Forscher die heute gebräuchlichen Perzentilenkurven zum Schlafverhalten. Die Schlafdauer wird dabei als Indikator für das

Schlafbedürfnis angesehen. Die Ursachen von nichtorganischen Störungen im kindlichen Schlafverhalten sind sehr häufig fehlende Tagesstrukturen der Kinder sowie durch die Eltern falsch eingeschätzte Schlafbedürfnisse. Einige Jahre nach der Erarbeitung der Perzentilenkurven präsentierten die Fachleute am Kinderspital Zürich in der erwähnten Arbeit von 2007 ein über mehrere Jahre erarbeitetes Konzept zur Schlafberatung. Es besteht aus drei Stufen und wurde mittels einer weiteren Studie evaluiert (vgl. Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol. 11, No. 3, 2015: S. 1-8). Basis des Konzepts sind folgende zwei Prozesse: einen regelmässigen Schlaf-Wach-Rhythmus einführen und die Zeit des

Zubettgehens an das individuelle Schlafbedürfnis des Kindes anpassen. In einem dritten Schritt soll das Kind lernen – zum Beispiel durch bestimmte Rituale am Abend – selber einzuschlafen. Das Ausfüllen des Schlafprotokolls durch die Eltern bildet den zentralen Teil einer Beratung. Es ist eine Art Tagebuch, das festhält, wann das Kind wie schläft oder aufwacht. Erst nach einer fachgerechten Auswertung wird überhaupt ersichtlich, wieviel Schlaf ein Kind benötigt. Das Schlafprotokoll hat Remo Largo in seinem Buch «Babyjahre» 1993 in der Schweiz bekanntgemacht.

Das Schlafprotokoll kann als PDF unter www.kispi.uzh.ch/broschueren heruntergeladen werden.

sprach auf ihren Schoss geklettert ist, daran hindern, mit der leeren Kaffeetasse Dellen in den Holztisch zu schlagen. Zum anderen fand sie nach schwierigen Monaten endlich Hilfe – allerdings durch einen Zufall.

Mit konsequenter Umsetzung zum Erfolg

«Ich traf damals jemanden in der Bergbahn, mit dem ich über Elias Schlafschwierigkeiten sprach. Da wurde mir die Sprechstunde für Schlafstörungen am Kinderspital Zürich empfohlen.» Und so wandte sich Franziska Taugwalder nach einem sehr anstrengenden Winter an die Entwicklungspädiatrie des Kinderspitals, wo sich Oberarzt Peter Hunkeler der Problematik annahm. Parallel dazu entschloss sich Alexander Taugwalder, seinen Job in Zermatt aufzugeben und seine Arbeitsstelle sowie den Wohnsitz zu seiner Familie nach Oberiberg zu verlegen. «Ich sah ja, wie meine Frau litt, und dass die Situation mit Elia keineswegs optimal war. Ich unterstützte Franziska vom ersten Moment an, als sie Hilfe holte.» Für den Vater von Elia waren die Umstände ebenfalls nicht einfach. Er erzählt offen und ehrlich, dass er sich in der neuen Familiensituation mit Kind am Anfang überfordert gefühlt habe: «Einen Vater bereitet niemand richtig aufs Vatersein vor, weder emotional noch hormonell, wie das bei Frauen wohl üblich ist.»

Am Kinderspital Zürich fühlte sich Franziska Taugwalder mit Elia sofort gut aufgehoben. Die Betreuung war unkompliziert und effizient: Ihr wurde geraten, für ihren Sohn ein Schlafprotokoll auszufüllen und ihm die nächtlichen Schoppen abzugewöhnen. Das gab wohl zwei oder drei anstrengende Nächte, wie der Vater erzählt, aber danach hatte Elia dies akzeptiert. Die Auswertung des Schlafprotokolls förderte Erstaunliches zutage: Elia war damals gut acht Monate alt und brauchte für sein Alter

«nur» elfeinhalb Stunden Schlaf pro Tag. Das sei verhältnismässig wenig, teilten die Fachleute am Kinderspital der Familie mit. Sie musste dementsprechend lernen, Elias Schlafbedürfnis besser einzuteilen und ihn nicht zu lange im Bett zu lassen. Wenn Elia am Abend nach 15 Minuten nicht eingeschlafen war, war er offensichtlich noch nicht müde genug. «Die Eltern von Elia haben das Besprochene jeweils sehr gut und konsequent umgesetzt», sagt Schlafberater Peter Hunkeler. Grundsätzlich sieht er eine Familie drei bis vier Wochen nach einer ersten Konsultation erneut. Dazwischen werden am Telefon oder per Mail Fragen und Informationen wie etwa ausgefüllte Schlafprotokolle ausgetauscht. «Für die Familie Taugwalder waren vor allem unsere Rückmeldungen wichtig. Sie fühlten sich dadurch bestärkt in ihrem Tun, was wiederum Elia zugutekam.»

Hilfe für die ganze Familie

Elias Eltern erfuhren auf diesem Weg, dass das Schlafverhalten ihres Sohnes keineswegs «abnormal» war. Trotzdem stiessen sie immer wieder auf Unverständnis. Franziska Taugwalder erzählt, dass sie auch heute noch von anderen Frauen darauf angesprochen werde, warum sie ihre Kinder nicht schlafen lasse. Weder über Schlafprobleme noch deren Lösung werde offenbar gern gesprochen. «Noch bevor ich Hilfe geholt hatte, hatte ich das Gefühl, das Ganze sei ein Tabuthema. Ich hatte damals schon gemerkt, dass sich Mütter manchmal etwas vormachten. Es gibt nun mal keine <heile Welt>. Immer wieder kam die Frage: <Hast du ein liebes Kind?> Damit war eben auch gemeint, dass das Kind brav durchschlafe in der Nacht und am Tag gemütlich im Kinderwagen liege. Ich erzählte ihnen dann trotzdem von den Problemen mit unserem Sohn.» Diese Einstellung hat der Familie Taugwalder wohl ebenso geholfen wie



Elia Taugwalder (inzwischen drei Jahre alt) brauchte seit seiner Geburt vergleichsweise wenig Schlaf, was für seine Eltern Franziska und Alexander mit der Zeit zum Problem wurde. Hilfe fand die Familie am Kinderspital Zürich. Mit dem jüngeren Sohn Noah führten sie von Anfang an ein Schlafprotokoll. Mit Erfolg: Er schläft problemlos durch.

die fachliche Hilfe. Als Noah zur Welt kam, nahm die Familie erneut Kontakt mit dem Kispì und Peter Hunkeler auf und füllte auch für den zweiten Sohn ein Schlafprotokoll aus. «Wir waren einfach unsicher, wie das Schlafen mit einem zweiten Kind funktionierte. Informationen dazu fanden wir nirgends.» Wie würde sich Elia verhalten, wenn Noah in der Nacht unruhig würde? Was, wenn der Grösse einschlief, aber der Kleine damit noch Schwierigkeiten hatte? Würde dann auch der Grössere wieder Probleme kriegen? Nach der Auswertung des Protokolls wurden Noahs Einschlafzeiten leicht angepasst und die nächtlichen Schoppen abgesetzt. Heute gibt es im Hause Taugwalder keine Schlafprobleme mehr. «Elia braucht zwar immer noch kleine «Einschlaf-Hilfen» wie zum Beispiel Körperkontakt mit uns», erzählt seine Mutter, «aber weil wir alle gemeinsam im Familien-

bett schlafen, können wir nur die Hand ausstrecken, wenn ein Kind unruhig wird, und schon ist alles wieder gut.»

Die Betreuung am Kinderspital Zürich hat Elia und Noahs Eltern Rückhalt gegeben und sie gleichzeitig in ihren eigenen Kompetenzen gestärkt. Rückblickend war es für alle Beteiligten das Richtige, sich Hilfe von aussen zu holen. «Das hat nichts mit Schwäche zu tun», resümiert Alexander Taugwalder und tönt dabei vielleicht auch ein wenig jene Ängste an, die Eltern haben im ewig unbefriedigten Bestreben, perfekt sein zu müssen. «Es gewinnt die ganze Familie, wenn man sich Hilfe holt.»

«In der Nacht wird aufgeräumt»

Reto Huber, Neurobiologe am Kinderspital Zürich, wagt sich in ein junges Forschungsgebiet vor, das die Nacht in den Fokus rückt: Der Schlafforscher gibt Auskunft über die noch unerklärte Macht der Nachtruhe.

Interview von Andrea Six, Foto von Valérie Jaquet

Herr Huber, warum schläft der Mensch?

Das ist eine gute Frage, die sehr einfach klingt aber immer noch nicht wirklich beantwortet werden kann. Klar ist, dass es sich beim Schlaf nicht um ein totales Abschalten jeglicher Aktivität handelt. Viele Körpersysteme profitieren vom besonderen Zustand im Schlaf. Gerade Nervenzellen scheinen den Schlaf besonders zu benötigen, um im Wachzustand richtig zu funktionieren. Wir wissen, dass wir ohne Schlaf nicht leben können. Wir haben ein starkes inneres Bedürfnis zu schlafen. Und trotzdem ist und bleibt der Zweck des Schlafens ein Rätsel.

Sie lösen derzeit einen Teil dieses Rätsels...

Wir möchten herausfinden, welchen Einfluss der Schlaf auf verschiedene Aspekte des Tages hat, wie etwa das Lernen. Zudem untersuchen wir, wie sich das Schlafen auf die Entwicklung und auf psychische Störungen auswirkt. Bei Kindern sind diese Fragestellungen besonders interessant und wichtig, da sie viel mehr Schlaf brauchen und diese Ruhephase offensichtlich eine zentrale Funktion hat. Es scheint einen Zusammenhang zu geben zwischen der Entwicklung eines Menschen und seiner Schlafarchitektur.

Architektur? Lässt sich der Zustand Schlaf denn wie in einem Haus verorten?

Oh ja! Allerdings wechseln im Laufe der Entwicklung eines Kindes, wenn man so will, die Schlafzimmer in der Hirnrinde. Wir können dies mit Elektroden messen, die aussen am Kopf angeklebt werden. Ein Kind schläft am tiefsten in den Regionen, die sich am Hinterkopf befinden. Später beginnen diese Gebiete dann weiter nach vorne zu wandern – in der Adoleszenz liegt der tiefste Schlaf etwa auf Scheitelhöhe. Ein Erwachsener schläft schliesslich im Bereich der Stirn am tiefsten. Diese Wanderschaft der Schlafregionen läuft parallel zu den Fähigkeiten, die wir uns im Leben aneignen. Die frühen Schritte in der kindlichen Entwicklung – das Sehvermögen – liegen ebenfalls am Hinterkopf verortet. Dann reifen motorische und sensorische Prozesse auf Scheitelhöhe. Und ab der Pubertät legen die kognitiven Fähigkeiten und das logische Denken immer weiter zu, die sich in der Hirnrinde weiter vorne befinden.

Und wie hängt der Schlaf mit dem Lernen zusammen?

Was unser Team besonders interessiert, sind die Strukturen, in denen sich das Lernen und das Gedächtnis abspielen. Bei Kindern sind

die täglichen Veränderungen im Gehirn besonders ausgeprägt. Am Tag entstehen durch das Erlebte unzählige Verknüpfungen zwischen Nervenzellen. In der Nacht wird dann «aufgeräumt», damit nur relevante Inhalte gespeichert werden. Trotzdem ist das Kindergehirn geradezu angefüllt mit Vernetzungen von Nervenzellen.

In der Adoleszenz werden diese Verästelungen teilweise gestutzt, wie beim Beschneiden eines Baumes. Es bleiben optimierte, nützliche Strukturen zurück und wenig gebrauchte verschwinden. Diese Entwicklungsmuster gelten für alle Kinder – bei bestimmten Krankheiten können sie aber verändert sein.

Welche Krankheiten sind das?

Wir untersuchen, wie beispielsweise Kinder mit Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) schlafen. Hier sieht man, dass die Entwicklung der Schlafmuster und des Gehirns zwar gleich ist wie bei gesunden Kindern. Allerdings setzen die Entwicklungsschritte erst verspätet ein. Bei Jugendlichen,



Der Neurobiologe Prof. Dr. sc. nat. Reto Huber arbeitet seit 2007 in der Abteilung für Entwicklungspädiatrie am Kinderspital Zürich und leitet das Forschungsprojekt «Schlaf und Lernen» am Forschungszentrum für das Kind.

die an Depressionen leiden, erkennt man, dass sie über eine quasi frühreife Schlafarchitektur verfügen: Sie schlafen zu tief in der Stirnregion – bereits wie die Erwachsenen. Es sieht aus, als ob diese Jugendlichen selbst im Schlaf in tiefes Grübeln verstrickt wären. Bei Patienten mit Schizophrenie wiederum ist eine Schaltstelle im Gehirn, der Thalamus, im Schlaf gestört. Es gibt spezielle Wellen im Thalamus, sogenannte Schlafspindeln, die sich mit Elektroden aufzeichnen lassen. Diese Wellen sind bei Schizophrenie verändert. Andersherum könnten auch schwere Schlafstörungen einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns haben. Wir möchten herausfinden, ob es positive Aus-

wirkungen auf die kindliche Entwicklung und auf Krankheiten gibt, wenn es beispielsweise gelingt, den Schlaf tiefer zu machen.

Wie kann man den Schlaf tiefer machen?

Wir wissen, dass Töne, die während des Tiefschlafs sehr präzise abgespielt werden, die Schlaftiefe beeinflussen. Dazu muss man den Moment, in dem der Ton erklingt, genau anpassen, je nach dem, wann eine Schlafwelle gerade einsetzt. Das sind ganz kurze Klicks, die wir unseren Testpersonen im Schlaflabor über Lautsprecher einspielen. Gleichzeitig werden die Schlafwellen und die Schlaftiefe aufgezeichnet. Künftig wird dann untersucht, ob dieser Eingriff in den Schlaf die Heilung von Krankheiten oder Störungen unterstützen kann. Beispielsweise könnte der tiefere Schlaf in der Nacht die Wirkung einer Therapie am Tag unterstützen.

Können Sie auch den Schlaf so beeinflussen, dass man besser lernen kann?

Aktuell ist die Schlafforschung besonders spannend: Wir können immer mehr mit den Prozessen im Schlaf interagieren. So kann man Versuchspersonen in der Nacht Vokabeln vorspielen, die sie am Tag gelernt haben. Sie wachen davon nicht auf, aber die Erinnerung

an das Gelernte verfestigt sich. Ähnliches kann man bei Angststörungen beobachten. Wir untersuchen derzeit, wie man negative Gedanken im Schlaf durch positive Assoziationen ersetzen kann. Das könnte bei der Behandlung von Angststörungen unterstützend wirken.

Lassen sich nächtliche Lernerfolge denn tagsüber nachprüfen?

Natürlich kann man nicht sagen, dieses Kind hat gut geschlafen, deshalb spielt es heute besser Geige oder ist geschickter im Fussball. Diese Fähigkeiten lassen sich nicht so einfach vergleichen und sind auch je nach Vorwissen unterschiedlich. Deshalb verwenden wir einen Test, bei welchem kein Proband einen Vorteil hat, weil er vorher in etwas Bestimmtem bereits gut war. Grob gesagt geht es darum, geschickt mit einer Computermaus zu agieren, obwohl man ein verzerrtes Bild seiner eigenen Handbewegungen erhält. Das Gehirn muss dann lernen, mit diesem verzerrten Bild zurechtzukommen. Und mit diesem Test sieht man ganz deutlich, dass Versuchspersonen nach dem Schlafen besser abschneiden, wenn sie die Aufgabe zuvor erstmals gelöst haben, als wenn sie keine Schlafphase einschieben konnten.



ZUR SACHE

Klinischer Forschungsschwerpunkt «Sleep and Health»

Die moderne Schlafforschung ist ein relativ junges Gebiet. Erst 1953 entdeckten Forscher aufgrund der schnellen Augenbewegungen im Schlaf, dass der Mensch offenbar nicht inaktiv ruht, sondern sich durchaus Prozesse im Gehirn abspielen. Dieser Entdeckung der sogenannten Rapid Eye Movement- oder abgekürzt REM-Schlafphase folgten weitere: Phasen und Zyklen innerhalb einer Nacht wurden erkannt. Das Bedürfnis nach Schlaf wurde im Zusammenhang mit Aufzeichnungs-

gen der individuellen Schlafdauer messbar, Gehirnstromwellen konnten aufgezeichnet werden.

Um die Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gesundheit, Verhalten und Lernen besser zu verstehen, ist das Kinderspital Zürich seit 2013 am klinischen Forschungsschwerpunkt «Sleep and Health» («Schlaf und Gesundheit») der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich beteiligt (vgl. Forschungsmagazin 2013). Eine starke Vernetzung mit

Forschungsinstitutionen im Raum Zürich ermöglicht es, sich weiter denn je in die verborgene Welt des Schlafs vorzuwagen, und die Wechselwirkungen zwischen Schlaf und Krankheiten bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zu untersuchen. Die gemeinsame Anstrengung von Pädiatern, Psychologen, Pharmakologen, Neurologen, Medizinern und Psychiatern schliesst hierbei Forschungsansätze vom Labormodell bis hin zur Arbeit mit Patienten ein. (six)

Neue Töne in der Epilepsie-Therapie?

Forschende am Kinderspital Zürich konnten zeigen, dass eine gezielte Störung des Tiefschlafs beim Menschen Auswirkungen auf dessen Hirnaktivität hat. Dazu spielten sie während des Schlafs Töne ab. Mit dieser einfachen wie gut messbaren Massnahme könnte künftig auch Epilepsie-Patienten geholfen werden.

Forschungsbericht von Sara Fattinger, Foto von Valérie Jaquet

Im Tiefschlaf verarbeitet das menschliche Gehirn das tagsüber Erlebte. Gelerntes wird gefestigt und überflüssige Informationen werden gelöscht, indem nicht mehr gebrauchte Verbindungen zwischen Nervenzellen (Synapsen) eliminiert werden. Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass diese Aktivitäten der Nervenzellen im Gehirn während des Tiefschlafs an Lern- und Erholungsprozessen beteiligt sind.

Messbar machen, was genau geschieht

Mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) kann die elektrische Hirnaktivität in Echtzeit gemessen und auf einen Bildschirm am Computer übertragen werden. Zudem zeigt das EEG an, ob jemand wach ist oder gerade schläft. Wenn wir wach sind und mit unserer Umwelt interagieren, sind alle Nervenzellen im Gehirn (Neuronen) aktiv, um Informationen der Aussenwelt zu verarbeiten und zum Beispiel Muskeln zu bewegen. Diese stete Aktivität der Neuronen widerspiegelt sich in flachen, schnellen EEG-Wellen. Wenn wir einschlafen, stoppen gewisse Neuronen für kurze Zeit ihre Aktivität.

Sara Fattinger befestigt das Elektrodennetz – eine Kappe mit 128 Elektroden – am Kopf eines Studenten für die Aufzeichnungen eines Schlaf-EEGs. Die Resultate der Messungen bei Erwachsenen sollen künftig Kindern zugutekommen.



Diese Ruhephase wird «Off-Phase» genannt. Dadurch wird das EEG langsamer und die Wellen werden grösser. Je tiefer wir schlafen, desto häufiger treten diese Off-Phasen auf und desto mehr Neuronen stoppen ihre Aktivität gleichzeitig. Diese Synchronisierung nimmt laufend zu, und während des Tiefschlafs stoppen annähernd alle Neuronen gleichzeitig ihre Aktivität. Diese Phase der totalen Ruhe wird gefolgt von einer kurzen Phase der Aktivität («On-Phase»), in der alle Neuronen wieder gleichzeitig aktiv sind. Diese synchronisierte neuronale Aktivität mit Off- und On-Phasen führt zu den tiefschlafspezifischen Wellen, den sogenannten Slow-Waves. Im EEG zeigen sich diese als sehr langsame und hoch ausschlagende Wellen. Die Wissenschaft geht aktuell davon aus, dass diese Slow-Waves für den Abbau von überflüssigen Synapsen während des Tiefschlafs und damit für den Lern- und Erholungsprozess wichtig sind. Bis jetzt wurde dieser Zusammenhang in Studien mit Menschen allerdings nur durch beschreibende Resultate gezeigt. Unsere Forschungsgruppe hat nun Studienansätze gewählt, die es erlauben, die Slow-Waves spezifisch zu beeinflussen und die Konsequenzen direkt zu messen. Damit wollen wir zeigen, dass die Slow-Waves tatsächlich kausal am Lern- und Erholungsprozess unseres Gehirns beteiligt sind.

Durch Töne beeinflusster Tiefschlaf ist der Schlüssel zum Verstehen

Es gelang uns, die Slow-Waves durch sensorische Stimuli wie zum Beispiel Töne zu stören. Dabei spielte der exakte Zeitpunkt der Stimulation eine wichtige Rolle: Während der Off-Phase schienen die Neuronen in einer Art empfindlichen Phase zu sein. Ein kurzer Ton, der exakt während der Off-Phase abgespielt wurde (mit ca. 50dB), löste neuronale Aktivität aus

und führte zur sofortigen Beendigung der Off-Phase. Dies stört die Synchronisierung im neuronalen Netzwerk und die Slow-Waves werden abgeschwächt. Da die Töne spezifisch die Slow-Waves stören, werden die generelle Schlafarchitektur und die Schlafdauer durch unsere Stimulation nicht beeinflusst. In einer ersten Testphase der Studie hatten gesunde Studenten zweimal im Abstand von einer Woche am Kinderspital übernachtet. Während einer Messnacht war nur das Schlaf-EEG aufgezeichnet worden. Während der anderen Messnacht wurden die Slow-Waves durch Töne gezielt gestört. Zudem hatten wir die Hirnaktivität am Abend davor und am Morgen danach gemessen. Die Aufzeichnungen zeigten, dass sich das Gehirn weniger erholte, je mehr der Tiefschlaf gestört wurde.

Hoffnung für Epilepsie-Patienten

Nach dieser Testphase wird diese Methode nun in Zusammenarbeit mit der Abteilung EEG des Kinderspitals Zürich bei Kindern angewendet. Im Rahmen eines Pilotprojekts kommt die Stimulation der Slow-Waves durch Töne bei sechs Kindern zum Zug, die an speziellen Formen von Epilepsie leiden. Diese Epilepsien haben gemeinsam, dass sie im Tiefschlaf eine krankhafte Aktivierung von Nervenzellen im Gehirn zeigen. Wir gehen davon aus, dass dadurch nicht mehr genügend Synapsen abgebaut und der Erholungsprozess mittels Slow-Waves gestört ist.

Ziel der Studie ist, durch das Abspielen der kurzen Töne die krankhaft erhöhte Hirnaktivität zu reduzieren und damit den nächtlichen Lern- und Erholungsprozess des Gehirns auch bei Patienten mit Epilepsie wieder ins Gleichgewicht zu bringen.

«Das Schlaf-EEG ist unglaublich schön»

Ihre Faszination gilt dem Schlaf – oder besser: dem schlafenden Gehirn. Derzeit studiert Sara Fattinger Medizin und erarbeitet daneben ihren PhD in Neurowissenschaften. Wenn sie über ihre Forschung spricht, versprüht sie eine Begeisterung, die ansteckt.

Interview von Mirjam Schwaller Pilarski, Foto von Gabriela Acklin



Frau Fattinger, wieviel Schlaf braucht Ihr Gehirn, um Ihre täglichen – oder besser: nächtlichen – Forschungserkenntnisse setzen zu lassen?

(lacht) Im Moment schlafe ich definitiv zu wenig. Ich würde sagen, ich bräuchte wohl so um die sieben bis acht Stunden Schlaf. Momentan ist das jedoch schwer zu erreichen.

Häufig arbeiten Sie ja nachts. Was ist Ihre Hauptmotivation, um nachts aufzubleiben?

Einerseits war es für mich eine super Gelegenheit, als ich von meinem jetzigen Betreuer Reto Huber* das Angebot bekam, den PhD neben meinem Medizinstudium zu machen. Das gibt mir die Möglichkeit, mein Studium mit zu finanzieren. Die grundsätzliche Motivation ist jedoch das Interesse. Ich finde den Schlaf etwas extrem Faszinierendes, all die Fragestellungen rund um den Schlaf interessieren mich. Beeindruckend am EEG (Anm. d. Red.: Elektroenzephalogramm,

Sara Fattinger ist Bewegungswissenschaftlerin ETH und absolviert derzeit ihr Zweitstudium in Humanmedizin. Zusätzlich erarbeitet sie ihren PhD in Neurowissenschaften in der Forschungsgruppe von Reto Huber im Forschungszentrum für das Kind (FZK) am Kinderspital Zürich.

siehe Forschungsbericht Seite 9-10) ist, dass es einem die Möglichkeit bietet, sozusagen «online» zuzusehen, was im Gehirn des Schlafenden abgeht – etwas abstrahiert zwar, nicht in solch schönen Bildern wie bei der Magnetresonanztomographie, aber wenn man es versteht, diese Wellen zu lesen, erhält man doch einige Informationen.

Das EEG als Fenster ins Gehirn...

Genau. Das Besondere am Schlaf-EEG ist, dass es unglaublich schön und schlicht ist. Es hat fast keine störenden Artefakte. Wenn man hingegen ein Wach-EEG analysiert, muss man es erst stark bearbeiten, um an die Informationen ranzukommen. Es ist weitaus schwieriger, mit dem Signal zu arbeiten. Im Vergleich dazu ist das Schlaf-EEG absolut sauber, mit hohen Amplituden, ganz klar. Ich sehe zwar dem Signal nicht an, was der Schlafende gerade träumt, aber ich kann zum Beispiel sagen, in welcher Schlafphase er sich gerade befindet, ohne das Signal zu bearbeiten.

Gibt es manchmal Dinge, die Sie frustrieren?

So, wie es allen Forschenden geht: Es ist ein Auf und Ab. Man hat ja eine klare Fragestellung, dann entwirft man den Projektablauf, dann kommt der grosse Aufwand, um die Daten zu erheben. Das ist häufig eine ziemlich stressige und intensive Phase, in der immer wieder Fehler passieren, die einen ärgern. Aber man kann nicht alles im Voraus planen.

Und dann kommen die Analysen. Dabei gibt es sehr spannende Phasen, in denen man Zeit hat, sich mit den Daten intensiv auseinander zu setzen. Toll ist es, wenn man findet, wonach man gesucht hat. Aber häufig sind die Resultate leider nicht eindeutig, oder man erkennt, dass man beim Projektdesign etwas vergessen hat einzubauen, was einem eine weitere interessante Frage hätte beantworten können.

Wenn Sie ein Nacht-EEG durchführen: Ist das nicht manchmal etwas langweilig? Wie vertreiben Sie sich dabei die Zeit?

Also diesbezüglich bin ich wohl schon ein wenig ein «Nerd» (lacht): Auch wenn ich das zig-hundertste EEG sehe – ich finde es immer noch faszinierend, diese Wellen zu beobachten. Ich mache mir manchmal ein Spiel daraus, gewisse Schlafphasen aufgrund winziger Veränderungen im EEG vorausszusagen. So kann ich zum Beispiel an den Wellen erkennen, dass in Kürze die schnellen Augenbewegungen des REM-Schlafs (Anm. d. Red: «Rapid Eye Movement») beginnen. Aber ja, schliesslich sind es Kurven. Irgendwann wird es auch für mich langweilig, und ich werde müde. Aber wir machen die Schlaf-EEGs in der Regel zu zweit und wechseln uns ab, so dass der eine von uns dazwischen selbst ein wenig schlafen kann.

*Mehr zu Reto Hubers Forschungsarbeit siehe Seiten 6-8.



Rehabilitation im Schlaf?

Nach einem Schlaganfall oder einem Schädelhirntrauma müssen betroffene Kinder und Jugendliche Vieles wieder neu lernen. Forschende am FZK untersuchen die zugrunde liegenden plastischen Reorganisationsprozesse des Gehirns mittels Schlafmessungen. Die neue Methode ist vielversprechend.

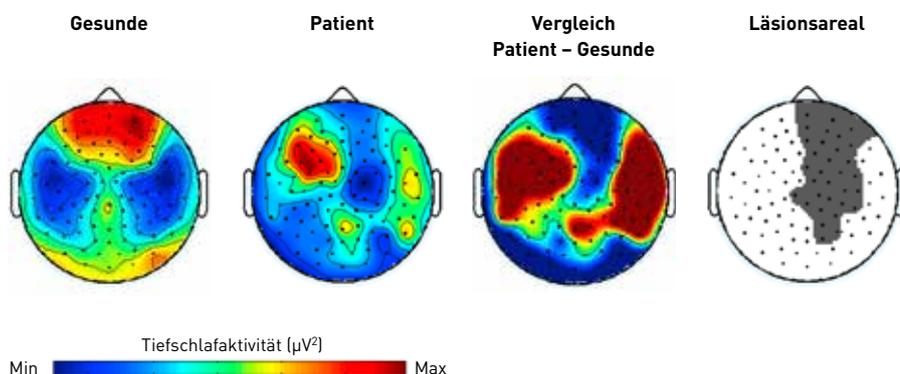
Forschungsbericht von Anne-Laure Mouthon

Inwiefern ein Kind oder ein Jugendlicher nach einer erworbenen Hirnschädigung gewisse Funktionen wieder erlernt, hängt davon ab, wie sich Hirnareale neu vernetzen. Diese sogenannte plastische Reorganisation kann durch geeignete Rehabilitationsmassnahmen gesteigert werden. Während die klinischen Verläufe einer Genesung vermehrt untersucht worden sind, bleiben zugrunde liegende plastische Reorganisationsprozesse des Gehirns wenig erforscht. Dieses Wissen ist jedoch von grosser Bedeutung, um Diagnosen zu präzisieren

und Prognosen sowie therapeutische Interventionen zu optimieren. Hier setzt die Schlaf- und Rehabilitationsforschung am FZK an.

Neuartig und klinisch gut anwendbar

Messungen der Schlaftiefe sind eine neuere Methode, um plastische Veränderungen im Gehirn zu untersuchen. Bisherige Studien mit gesunden Versuchspersonen



Die räumliche Verteilung der Tiefschlafaktivität über das ganze Gehirn ist farbcodiert: in Blau Hirnareale mit minimaler Tiefschlafaktivität, in Rot Hirnareale mit maximaler Tiefschlafaktivität. Die schwarzen Punkte stellen die einzelnen Elektroden dar, und die graue Fläche zeigt die Hirnschädigung an. Der Vergleich Patient-Gesunde bringt Areale zum Vorschein, in welchen die Tiefschlafaktivität des Patienten von der Norm abweicht (verminderte Aktivität in Blau, erhöhte Aktivität in Rot).

Abbildung aus dem Forschungsartikel «High-density electroencephalographic recordings during sleep in children with acquired brain injury» (Mouthon et al., 2016)

sonen zeigen, dass solche Veränderungen mit einer erhöhten Tiefschlafaktivität (Aktivität der Tiefschlafwellen im EEG) einhergehen. Unsere aktuelle Studie erfasst die Tiefschlafaktivität bei Kindern und Jugendlichen mit einer erworbenen Hirnschädigung und vergleicht sie mit derjenigen von gesunden Gleichaltrigen. Bei 22 Kindern und Jugendlichen mit einer erworbenen Hirnschädigung (Alter zwischen vier und 14 Jahren) wurde die Tiefschlafaktivität mittels hochauflösender Elektroenzephalografie (EEG) durch insgesamt 128 am Kopf befestigten Elektroden gemessen (vgl. Forschungsbericht S. 9-10). Diese Methode ermöglicht eine topographische Darstellung der Tiefschlafaktivität über das ganze Gehirn und erlaubt es, lokale Unterschiede zu untersuchen (siehe Abbildung). Solche Schlafmessungen sind nicht-invasiv und im Spital gut durchführbar. Die mobilen Geräte erlauben Messungen am Patientenbett selbst bei schwerer verletzten Patienten.

Hirnschädigung verändert Tiefschlaf

Die Tiefschlafaktivität von 20 der 22 Patienten zeigte im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kindern und Jugendlichen deutliche Unterschiede. In welchen Hirnarealen die Tiefschlafaktivität verändert war, hing interessanterweise vom Ort und von der Art der Hirnschädigung ab. Patienten mit einem beidseitigen Schlaganfall zeigten eine grossflächige, über das ganze Gehirn

verteilte Abnahme der Tiefschlafaktivität. Patienten mit einem einseitigen Schlaganfall zeigten eine reduzierte Tiefschlafaktivität über den verletzten Hirnarealen und eine erhöhte Tiefschlafaktivität über angrenzenden Hirnarealen. Patienten mit einem schweren Schädelhirntrauma hatten über der Mittellinie des Gehirns eine reduzierte Tiefschlafaktivität und eine erhöhte Tiefschlafaktivität über seitlichen Hirnarealen. Patienten mit einem leichten oder mittelschweren Schädelhirntrauma wiesen keine einheitlichen Änderungen in der Tiefschlafaktivität auf.

Tiefschlafaktivität macht plastische Vorgänge im Gehirn sichtbar

Insgesamt stellen wir fest, dass die Tiefschlafaktivität ein sensibler Indikator für plastische Veränderungen nach einer erworbenen Hirnschädigung ist. Eine reduzierte Tiefschlafaktivität könnte auf eine beeinträchtigte Funktion des Gehirns hinweisen, eine erhöhte Tiefschlafaktivität hingegen auf plastische Reorganisationsprozesse. Die Methode liesse sich auch auf Verlaufsmessungen anwenden. Weitergehende Erforschung des Tiefschlafs ist lohnenswert und vielversprechend, insbesondere, um Erkenntnisse über Effekte spezifischer therapeutischer Interventionen auf plastische Reorganisationsprozesse zu erlangen und um prognostische Aussagen zu gewinnen.

Anne-Laure Mouthon, PhD, ist Neuropsychologin und arbeitet derzeit als PostDoc am Rehabilitationszentrum Affoltern am Albis des Kinderspitals Zürich.



Forschungs- berichte

Richtungsweisende Forschungsprojekte
zu Themen aus der Hochspezialisierten
Medizin (HSM): Infektiologie, Urologie,
Psychologie und Immunologie



Lungenentzündungen gezielter behandeln

Zu unterscheiden, ob Viren oder Bakterien die Ursache einer Lungenentzündung sind, ist für eine gezielte Behandlung wichtig: Eine Therapie mit Antibiotika wirkt nur gegen Bakterien. Jedes Antibiotikum wirkt zudem nur gegen bestimmte Arten von Bakterien. Forschende am FZK wollen deshalb die Diagnostik verbessern.

Forschungsbericht von Patrick Meyer Sauteur, Abbildung von Susanne Staubli

Ob Viren oder Bakterien eine Lungenentzündung verursachen, kann am besten durch eine Untersuchung von Lungensekret festgestellt werden. Im Unterschied zum Erwachsenen kann ein Kind dieses Lungensekret jedoch selten auf Abruf aushusten. Aus diesem Grund wäre eine Spiegelung der Atemwege die aussagekräftigste Methode – da dazu eine Narkose notwendig ist, wird sie sehr zurückhaltend angewendet. Im Alltag behilft man sich eher mit einem Rachenabstrich, wobei das Untersuchungsergebnis bedeutend weniger aussagekräftig ist. Deshalb bleibt Kinderärzten oft keine andere Wahl, als vorsichtshalber nicht unbedingt notwendige oder nicht gezielt wirkende Antibiotika zu verordnen. Dies hat den Nachteil, dass Bakterien zunehmend Resistenzen gegen Antibiotika entwickeln und diese somit nicht mehr wirken.

Eine weitere Hürde innovativ überwinden

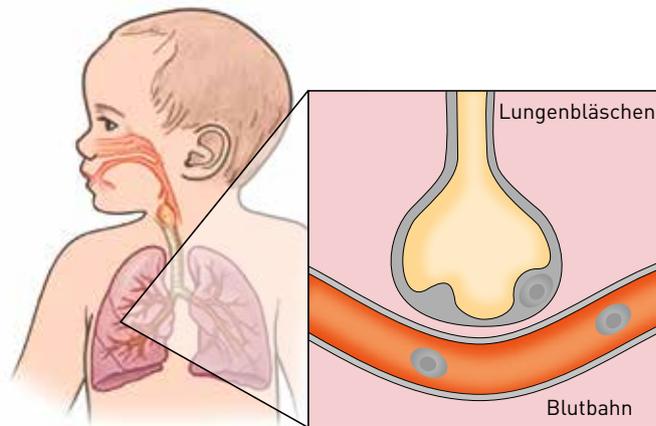
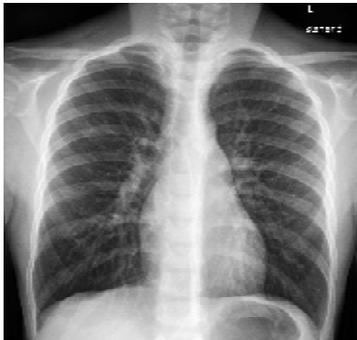
Wenn der Kinderarzt mit einem Rachenabstrich arbeitet, kommt eine weitere Schwierigkeit hinzu: Der Nachweis von Bakterien erlaubt es nicht zu unterscheiden, ob diese den Nasen-Rachen-Raum, also die Pforte zur Lunge, lediglich besiedeln (Kolonisation) oder ob sie die Ursache der Lungenentzündung sind (Infektion; siehe Abbildung). Zur Unterscheidung zwischen Kolonisation

und Infektion werden Kinder mit einer Lungenentzündung am Kinderspital Zürich nun von einer Art Trick profitieren: In ihrem Blut sollen bestimmte Abwehrzellen nachgewiesen werden, die nur bei einer Bakterien-Infektion, nicht aber bei einer Bakterien-Kolonisation aktiv werden.

Abwehrzellen als Indikatoren für bestimmte Bakterien

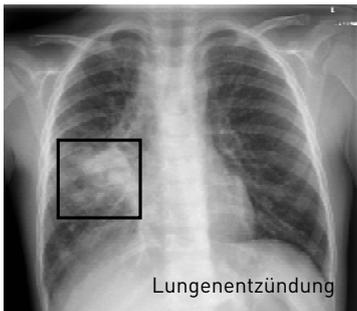
Sind solche aktivierten und gegen bestimmte Bakterien gerichteten Abwehrzellen (B-Zellen) im Blut vorhanden, ist klar, dass eine bakterielle Infektion vorliegt. Nun geht es darum herauszufinden, welche Art von Bakterien die Infektion ausgelöst hat, um die Lungenentzündung mit den richtigen Antibiotika zu behandeln. Zu den häufigsten bakteriellen Erregern von Lungenentzündungen bei Kindern gehören die sogenannten Mykoplasmen (*Mycoplasma pneumoniae*). Deshalb wird die neue Diagnosemethode mittels Bluttests vorerst für den Nachweis von Mykoplasmen verwendet. Dazu setzen wir einen eigens entwickelten «Enzyme-linked ImmunoSpot» Test (ELISPOT-Test) ein. Damit können spezifische B-Zellen als Abwehrzellen gegen Mykoplasmen nachgewiesen werden. Im Mausmodell hatten wir zuvor aufgezeigt, dass diese B-Zellen im Blut die

Kolonisation (gesund)

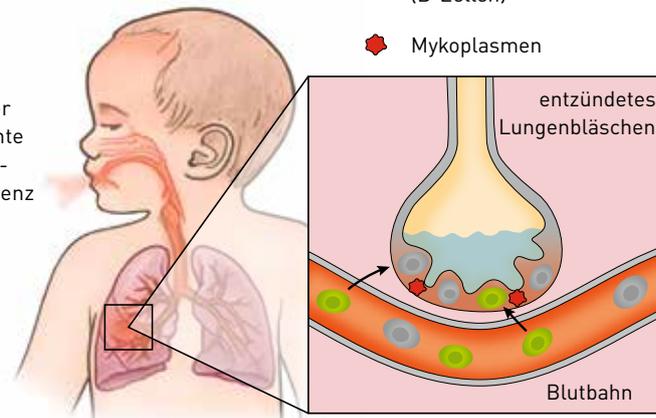


- Abwehrzellen
- spezifische Abwehrzellen (B-Zellen)
- Mykoplasmen

Infektion (krank)



- Fieber
- erhöhte Atemfrequenz



Lungenentzündung beim Kind: Verursachen kolonisierende Bakterien eine Infektion? Eine vierjährige Studie am FZK mit Start 2016 soll präzisere Erkenntnisse zu dieser Fragestellung liefern und eine gezieltere Therapie mit den richtigen Antibiotika ermöglichen. Im Fokus steht die durch die Bakterien Mykoplasmen ausgelöste Lungenentzündung.

Mykoplasmen in der Lunge eliminieren und somit für die Genesung notwendig sind. Sie nehmen bei der Abwehrreaktion demnach eine Schlüsselrolle ein. Der Nachweis solcher spezifischer B-Zellen ist somit vermutlich ein effizienter diagnostischer Indikator einer Infektion mit Mykoplasmen – im Unterschied zu einer

Kolonisation, bei der keine solchen B-Zellen im Blut des Patienten vorhanden sind. Kranke Kinder erhalten so künftig eine gezielte und optimal wirksame antibiotische Therapie gegen die ursächlichen Bakterien. Als positiver Nebeneffekt wird zudem der Resistenzentwicklung von Bakterien entgegengewirkt.

Dr. med. Patrick Meyer Sauter ist Fellow Abteilung Infektiologie und Spitalhygiene und Leiter Forschung Pneumonie am Kinderspital Zürich.

Blasengewebe aus dem Labor

Angeborene Fehlbildungen und Krankheiten des Harntraktes beeinträchtigen die Blasenfunktion. In schweren Fällen können sogar die Nieren unwiderruflichen Schaden nehmen. Die Behandlung der Wahl ist eine operative Vergrösserung der Blase zum Beispiel mit Gewebe aus dem Darm. Künftig soll dies mit patienteneigenem Blasengewebe aus dem Labor möglich sein.

Forschungsbericht von Maya Horst, Abbildung von Susanne Staubli

Bei Störungen der Blasenfunktion können konservative Therapien wie Medikamente und Blasen-Katheter wirksam sein. Ist dies nicht der Fall, muss die Blase durch eine Operation vergrössert werden. Hierfür wird meist patienteneigenes Darmgewebe verwendet. Dies bringt aber Probleme mit sich, zum Beispiel Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, Blasensteine und selten die Entwicklung bösartiger Tumore. Es wurden bisher viele Versuche unternommen, die Blase mit anderen Materialien als mit Darmgewebe zu ersetzen, jedoch ohne klinischen Erfolg.

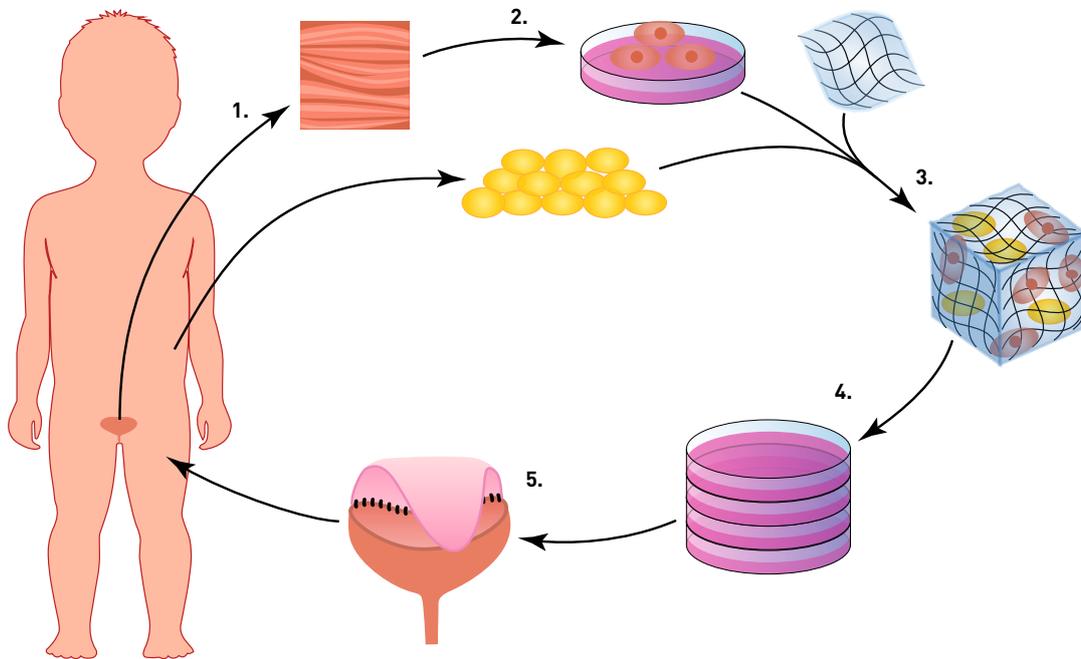
Die Alternative heisst «Tissue Engineering»: im Labor hergestelltes Gewebe

Wir streben mittels des sogenannten Tissue Engineering eine alternative Lösung an. Dabei werden patienteneigene Zellen aus einer Gewebeprobe gewonnen, in der Kulturschale vermehrt und anschliessend zur Besiedlung eines Trägermaterials verwendet. Der Körper des Patienten wird dieses im Labor hergestellte Blasengewebe kaum abstossen, da es aus seinen eigenen Zellen besteht. Im besten Fall wird es in den Organismus integriert und übernimmt die Funktion des normalen Gewebes. Einige Forschende, darunter

auch unsere Forschungsgruppe am FZK, haben bereits gezeigt, dass Blasengewebe mit normalem Gewebenaufbau gezüchtet werden kann. Die Herstellung einer funktionellen Blasenwand, welche in den Körper eingebaut wird, dort als Reservoir für den Urin dient und durch Kontraktion das Wasserlassen ermöglicht, ist jedoch Zukunftsmusik.

Von der «Ansammlung von Zellen» zum funktionierenden Organ

Die grössten Hürden sind die Regeneration von anatomisch organisierten Muskelschichten und das frühe Einwachsen von Blutgefässen und Nerven. Wir wollen herausfinden, wie diese Prozesse gefördert werden können. Obwohl ausdifferenzierte Zellen wie glatte Muskelzellen der Blasenwand verwendet werden können, hat die Erfahrung gezeigt, dass der Einsatz von Stammzellen besser ist. Damit sich die Zellen differenzieren und funktionell entwickeln können, braucht es aber eine möglichst körperähnliche Mikroumgebung. Deshalb ist das Trägermaterial ebenfalls entscheidend. Es sollte biokompatibel und bioabbaubar sein und es sollte organspezifische Anforderungen erfüllen: Ein Material für Blasenersatz muss zum Beispiel eine



Tissue Engineering von Harnblasengewebe:

1. Zellisolation aus Fettgewebe (Fettstammzellen) und der Harnblase (glatte Muskelzellen)
2. Zellvermehrung und Differenzierung der glatten Muskulatur
3. Vermischen der Zellen mit dem Hydrogel (Trägermaterial)
4. Ausreifung des Gewebes für einige Tage im Brutkasten
5. Implantation des künstlichen Gewebes in die Harnblase

besonders hohe Elastizität aufweisen. Dazu verwenden wir glatte Muskel- und Fettstammzellen sowie ein Trägermaterial auf Hydrogel-Basis. Zudem setzen wir im menschlichen Organismus vorkommende Wachstumsfaktoren ein, um das Einwachsen der Nerven zu begünstigen. Das im Labor hergestellte Ersatzgewebe wird so schrittweise verbessert und perfektioniert. Mit diesen Massnahmen hoffen wir, dem Ziel von patienteneigenem, funktionstüchtigem Blasengewebe aus dem Labor einen Schritt näher zu kommen.

Leben statt überleben

Menschen mit bestimmten Krankheiten des Stoffwechsels müssen ihre Lebensweise grundlegend anpassen. So ist zum Beispiel das Einhalten einer strikten eiweissarmen Diät für gewisse Patienten überlebenswichtig. Damit ihr Leben nicht hauptsächlich ein Überleben ist, wird nun die Lebensqualität von betroffenen Kindern und deren Familien erforscht.

Forschungsbericht von Nina Zeltner, Foto von Gabriela Acklin

Den sogenannten «Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism» (IT-IEM)-Krankheiten des Stoffwechsels liegen seltene genetische Defekte zugrunde. Betroffene Kinder müssen mit schwerwiegenden Folgen leben: Zum einen können sie gewisse Proteine nicht oder nur erschwert abbauen. Es sammeln sich schlecht oder nicht abgebaute Stoffwechselprodukte im Körper an, mit denen sich die Betroffenen selber vergiften. Deshalb müssen sie auf gängige proteinreiche Nahrungsmittel wie Fleisch, Fisch, Milchprodukte, Teigwaren und Brot fast vollständig verzichten. Um die für sie «guten» Proteine und Nährstoffe trotzdem zu erhalten, nehmen diese Patienten lebenslang speziell aufbereitete Nährstoffe zu sich.

«Ja, Magen-Darm-Grippe, da klingeln alle Alarmglocken, weil da weiss man, da hast du ein Einwegticket ins Spital.»

Mutter einer 10-jährigen Patientin

Gleiche Gefahrensituation bei Infekten

Zum anderen kann zum Beispiel eine für gesunde Menschen harmlose Infektion bei den kranken Kindern zu einer sogenannten Stoffwechselentgleisung führen.

Der Körper baut im Zuge eines Infektes vermehrt körpereigene Proteine ab. Aufgrund des Gendefekts funktioniert dies bei den Betroffenen ebenfalls nicht oder nur erschwert. Wird nicht sofort eingegriffen, kann das Gehirn der kranken Kinder als Folge von nicht abbaubaren Stoffwechselprodukten unwiderruflichen Schaden nehmen. All diese belastenden Voraussetzungen wirken sich auf die Lebensqualität aus. Aus diesem Grund untersucht unser interdisziplinäres Forschungsteam bestehend aus Stoffwechselärzten und Psychologen seit drei Jahren die Lebensqualität von Patienten mit IT-IEM.

Gemeinsam erarbeiteter Fragebogen als zentrales Element

Für eine optimale Betreuung von Betroffenen ist es wichtig, dass behandelnde Ärzte, Therapeuten und Pflegenden im klinischen Alltag verstehen, welche spezifischen Massnahmen und Einschränkungen bei den Patienten welche Auswirkungen auf deren Lebensqualität haben. Auf physische, emotionale und soziale Bedürfnisse von Betroffenen soll eingegangen werden können. Dazu entwickelten die Forschenden einen standardisierten, krankheitsspezifischen Fragebogen. Zentral war dabei, dass kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern gewissermassen als Experten auf



Patientin Frida (vgl. Forschungsmagazin 2013) in der Ernährungsberatung am Kinderspital Zürich

dem Gebiet ihrer Krankheit bei der Entwicklung des Fragebogens mitbestimmen. Dafür wurden Gruppeninterviews in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt. Aus der systematischen Inhaltsanalyse der Interviews gingen 14 Hauptbereiche hervor, in welchen die Krankheit einen markanten Einfluss auf den Alltag der Betroffenen hat.

«Wenn ich ins Schullager gehe, muss ich immer einen zweiten Koffer mitnehmen. Da ist alles Essen drin. Und eine Frau kocht extra für mich.» 16-jährige Patientin

Stigmatisierung durch Einschränkungen

Am häufigsten genannt wurden die eiweissarme Diät sowie Themen wie die Stigmatisierung der Patienten. Besonders Jugendliche berichteten von Ausgrenzungserfahrungen in einer Gesellschaft, in der gemeinsames

Essen einen hohen sozialen Stellenwert genießt. Die Jugendlichen haben Schwierigkeiten, ihre höchst seltene Krankheit anderen verständlich zu machen. Auch Routineuntersuchungen mit unangenehmen Blutentnahmen, oftmals eklig schmeckende Ersatznahrung und eingeschränkte motorische oder kognitive Fähigkeiten waren gewichtige Faktoren, die als Belastung empfunden wurden. Der am FZK entwickelte Fragebogen wird es in Zukunft erlauben, die individuellen Bedürfnisse von Patienten mit IT-IEM zu erfassen und so optimale Unterstützungsmöglichkeiten zu entwickeln.

«Eigentlich finde ich meine Krankheit ganz ok. Ausser, dass sich manche Kinder lustig machen. Das Medikament riecht nach Fisch, dann sagen sie <Fischkopf> zu mir und <du stinkst nach Fisch>.» 9-jähriger Patient

Hilfe für Kinder mit Immunschwäche

Der Mensch ist täglich Millionen von Mikroorganismen ausgesetzt, welche Infektionen auslösen können. Kinder mit einer Immunschwäche sind davor nicht ausreichend geschützt. Bisherige Testmethoden liefern oft unklare Ergebnisse darüber, wie stark der Abwehrschutz gegen krankmachende Keime geschwächt ist. Forschende am FZK wollen das nun ändern.

Forschungsbericht von Johannes Trück, Abbildung von Johannes Trück und Susanne Staubli

Häufig ist das Ausmass einer Immunschwäche mittels bisheriger Testmethoden schwer abzuschätzen. Dies erschwert eine massgeschneiderte Behandlung. Am FZK werden nun Techniken eingesetzt, welche eine genauere Beurteilung der häufigsten Form von Immunschwäche, des sogenannten B-Zell-Defekts, ermöglichen. B-Zellen sind eine Untergruppe weisser Blutzellen. Diese B-Zellen bilden Antikörper, welche einen wesentlichen Beitrag zur schützenden Abwehr von Mikroorganismen wie Viren, Bakterien oder Pilzen leisten. Die Antikörper finden sich auf der Oberfläche von B-Zellen als sogenannte B-Zell-Rezeptoren. Jede B-Zelle hat einen für sie charakteristischen B-Zell-

Rezeptor. Um eine möglichst grosse Anzahl unterschiedlicher Mikroorganismen bekämpfen zu können, ist demnach eine enorme Anzahl unterschiedlicher B-Zellen wesentlicher Bestandteil eines funktionierenden Immunsystems. Kinder mit angeborenen B-Zell-Defekten, die deshalb häufig unter Antikörpermangel leiden, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an Infektionen zu erkranken. Aktuell verfügbare Testmethoden erlauben jedoch nur eine eingeschränkte Aussage über den Schweregrad des zugrunde liegenden B-Zell-Defektes bei diesen Patienten.



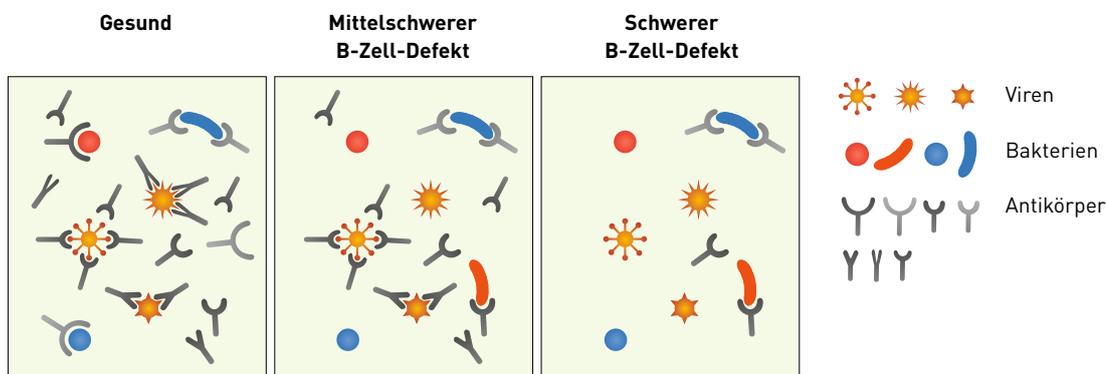
ZUR SACHE

Weiteres Anwendungsgebiet und Grundlagenforschung

Die Methode zum Untersuchen des individuellen B-Zell-Systems mittels genetischer Verfahren wird auch bei Patienten angewendet, die eine Stammzelltransplantation benötigen. Dazu muss das Immunsystem komplett ausser Kraft gesetzt werden, was

einen vorübergehenden Mangel jeglicher Antikörper-produzierender B-Zellen bedeutet. Die Forschenden erhalten dadurch einen besseren Einblick in den (Wieder-)Aufbau des Immunsystems, um auch für diese Patienten die Therapie zu verbessern.

Indem parallel zu den genannten Anwendungsgebieten auch das Blut gesunder Kinder unterschiedlichen Alters den gleichen Testmethoden unterzogen wird, ist auch die weitere Erforschung eines normalen Immunsystems möglich.



Das gesunde Abwehrsystem des Menschen ist dank B-Zellen in der Lage, die passenden Antikörper für verschiedenste krankmachende Mikroorganismen zu produzieren. Bei einem B-Zell-Defekt ist die Antikörper-Bildung eingeschränkt.



Ein B-Zell-Defekt führt zu einer stark verminderten Vielfalt von Antikörpern. In der Sequenzierung kodierender Genabschnitte erscheinen ähnliche Antikörpergene je nach Schwere des Immundefektes gruppiert.

Genetischer Code als Schlüssel

Unsere Forschungsgruppe arbeitet daran, mit Hilfe von genetischen Verfahren das B-Zell-System im Detail zu untersuchen, um damit Rückschlüsse auf dessen Funktion und den Schweregrad der Immunschwäche ziehen zu können. Dazu wird dem Patienten Blut abgenommen, um aus dessen B-Zellen die Erbinformation zu isolieren und spezifische Genabschnitte der B-Zell-Rezeptoren zu vervielfältigen. Anschliessend wird der genetische Code von mehreren Millionen dieser

Genabschnitte mit Hilfe moderner Sequenziermaschinen gelesen. Anhand dieser Informationen können wir schliesslich die Vielfalt und andere Charakteristika der vom Immunsystem gebildeten B-Zellen analysieren und zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen vergleichen. Dies ermöglicht uns präzisere Aussagen über den Schweregrad eines zu Grunde liegenden B-Zell-Defektes. Unser Ziel ist, jedem betroffenen Kind oder Jugendlichen eine auf sein individuelles Immunsystem abgestimmte Therapie zu ermöglichen.

Dr. med. Johannes Trück, PhD, ist Forschungsgruppenleiter in der Abteilung für Immunologie am Kinderspital Zürich.

Im «Himmel für Forscher»

Forscherportrait von Tenagne Delassa Challa, aufgezeichnet und übersetzt aus dem Englischen von Andrea Six, Foto von Valérie Jaquet



Musterabsolventin und international begehrte Forscherin: Die Biologin Dr. Tenagne Delassa Challa aus Äthiopien ist ein grosser Gewinn für das Forschungszentrum für das Kind (FZK) am Kinderspital Zürich. Mit ihrer Karriere ging ihr grösster Wunsch in Erfüllung – allerdings auf einem steinigen Weg.

«Ich bin in einem äthiopischen Dorf geboren. Als ich ein Kind war, wurde meine Mutter schwer krank. Wir hatten keine Medizin und ich hatte grosse Angst. Ich bin jeden Tag in den Wald gelaufen und habe Pflanzen gesammelt. Heimlich habe ich die Kräuter in ihren Kaffee gemischt und beobachtet, ob meine «Medizin» hilft. Geholfen hat sie nicht, und diese Ohnmacht hat mich so wütend gemacht, dass ich wusste, ich will, wenn ich gross bin, Dinge herausfinden, die kranke Menschen heilen können.

Mein Wunsch ist in Erfüllung gegangen. Mein Rufname lautet Hawi. In meiner Muttersprache bedeutet das «Wunsch». Ich arbeite heute, so sage ich immer, im «Himmel für Forscher». Meine Mutter ist schliesslich gesund geworden – allerdings nicht durch meine heimlichen Kräuter.

Als ich später erstmals mit echten Forschungsfragen konfrontiert war, habe ich mich geradezu in die Forschung verliebt. Der Weg dorthin war für mich jedoch hart. Meine Familie wollte mich bereits mit 14 Jahren verheiraten, und als ich mich wehrte, unterstützte sie mich nicht mehr. Ich habe mich angestrengt, Stipendien für mein Biologie-Studium zu erhalten und jobbte in den Ferien in einem Chemielabor an der Addis Abeba University in Äthiopien. Hilfreich war auch, dass ich für meine herausragenden Leistungen im Studium Preisgelder erhielt. Und schliesslich

konnte ich mich erfolgreich für eine Masterarbeit an der renommierten Hebrew University in Jerusalem bewerben.

Mit dem Mastertitel in der Tasche wollte ich meine Doktorarbeit unbedingt an einem Standort durchführen, wo exzellente Forschung betrieben wird. In Zürich erhielt ich an der ETH als einzige unter allen internationalen Bewerbern gleich sechs Angebote, weil meine Master-Arbeit wichtige Erkenntnisse erzielt hatte und ich in neuen Techniken geschult war. Wie durch einen glücklichen Zufall war an der ETH ein exakt passendes Projekt für mein Arbeitsgebiet dabei.

Aber ich war auch naiv. Ich muss lachen, wenn ich daran denke. Mir schienen die interessantesten Resultate mit Leichtigkeit zu gelingen. Ich musste jedoch lernen, dass die Arbeit im Labor nicht vom Glück allein lebt und manchmal frustrierend ist. Wenn etwas nicht gelingt, werde ich wütend auf mich selbst. Das muss besser klappen, sage ich mir. Diese Wut treibt mich an.

An die Ankunft in Zürich an einem kalten Tag im Dezember erinnere ich mich nicht gern. Es war so kalt, und das Sonnenlicht so rar. Forscherkollegen aus Jerusalem haben den Kopf geschüttelt, dass ich mich beklagte. Ich habe aber schnell gemerkt, welche Chance sich mir bot. Das gilt erst recht für meine Arbeit als Post Doc im Forschungsteam von Prof. Daniel Konrad, dem Leiter der Endokri-

nologie/Diabetologie am Kinderspital Zürich. Die Zusammenarbeit ist nicht nur international geprägt, sondern auch besonders kollegial. Wir forschen nicht zum Selbstzweck, sondern mit einem konkreten Ziel vor Augen. Ich zum Beispiel habe Signalstoffe im Körper entdeckt, die zwischen Fettgewebe und Gehirn vermitteln. Früher glaubte man, Fett speichere lediglich Energie. Heute weiss man, dass vom Fettgewebe eine rege Kommunikation mit sehr wirkungsvollen Botschaften ausgeht. Das hat mich völlig fasziniert. Unser Forschungsprojekt am FZK ermittelt, wie ein Zuviel an Fettgewebe (Übergewicht) und Krankheiten der Leber zusammenhängen; weltweit sind heute zwei von fünf Kindern übergewichtig. Wenn Krankheiten aufgrund von Übergewicht aufgeklärt werden sollen, dann muss man bei den Kindern beginnen! Die Folgen von Übergewichtigkeit in jungen Jahren sind schwerwiegend für die Zukunft eines Menschen. Wenn wir nicht frühzeitig eingreifen, verlieren wir unsere junge Generation, weil sie dereinst an schweren Krankheiten leiden wird.»

Forschungskultur für den Nachwuchs

Schlusswort von Alexander Borbély



Prof. em. Dr. med. Alexander Borbély war Professor am Institut für Toxikologie der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und Prorektor Naturwissenschaften und Medizin der Universität Zürich.

Die langjährige Forschung am Kinderspital Zürich erhielt 2010 einen weiteren, starken Impuls mit der Gründung des Forschungszentrums für das Kind (FZK). Jedes Jahr freue ich mich erneut auf das Erscheinen des FZK-Forschungsmagazins. Es entführt mich in die Welt der «Entdeckungen» und zeigt mir die gelebte Forschungskultur am FZK mit dessen besonderem Anliegen, den Nachwuchs gezielt zu fördern und aus-

zubilden. Sechs Jahre nach seiner Gründung ist das FZK auf gutem Wege.

An den jährlichen Forschungssymposien referieren junge Forschende über ihre Projekte. Die wissenschaftliche Qualität dieser Projekte und die Vielfalt der Themen sind wie im Forschungsmagazin jeweils ebenso beeindruckend wie das didaktische Geschick der Vortragenden. Was ich zudem in den letzten Jahren beobachtet habe, ist die Öffnung der pädiatrischen Forschung für Studierende verschiedener Fachdisziplinen.

Dies betrifft in besonderem Grade die Schlaf-forschung, die es dank ihrer modernen Techniken ermöglicht, auf nicht-invasivem Weg Gehirnpotentiale während der Nacht ununterbrochen zu registrieren. Mit den Worten von Sara Fattinger kann man «online» zusehen, was im Gehirn von Probanden abgeht. Diese einzigartige Gelegenheit, das «Fenster ins Gehirn» von Kindern zu nutzen, um ihre Entwicklung zu erforschen, ergreifen inzwischen Studierende der Bewegungswissenschaften, der Psychologie, der Humanbiologie und der Medizin. Eine wahrlich multidisziplinäre Forschungskultur ist entstanden, getragen vom Bestreben, Neues über die normale Entwicklung des Kindes zu erfahren, aber auch die Erkenntnisse auf Krankheiten von Kindern anzuwenden. Es ist ein glücklicher Umstand, dass der vor vier Jahren entstandene Klinische Forschungsschwerpunkt der Universität Zürich, «Schlaf und Gesundheit», die Vernetzung mit verschiedenen anderen Bereichen der Medizin ermöglicht, die auf das Erwachsenenalter ausgerichtet sind. Auch hier sind die Erkenntnisse über Prozesse während der Entwicklung wichtig, denn sie wirken bis ins hohe Alter weiter. Oder um es mit den Worten von David Nadal zu sagen, dem Leiter des FZK: «Das Kind steckt in uns».

**Besuchen Sie unsere Website
Forschungszentrum für das Kind
www.kispi.uzh.ch/fzk**





Patienten der onkologischen Abteilung profitieren von unserer Forschung auf internationalem Niveau. Foto von Gabriela Acklin

Forschung

... für Kinder und Jugendliche

Das Forschungszentrum für das Kind (FZK) des Kinderspitals Zürich ist einzigartig in der Schweiz. Ziel ist, jedem Kind bei der Prävention, bei der Heilung von Krankheiten und Verletzungen sowie bei der Behandlung von Fehlbildungen eine jeweils bestmögliche Betreuung zu ermöglichen. Davon sollen alle Patienten vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen profitieren.

... in enger Vernetzung

Die Forscherteams des FZK arbeiten eng mit den Klinik-Verantwortlichen zusammen. Sie sind mit nationalen und internationalen Partnerorganisationen vernetzt. Diese feste Verbindung von Forschung und klinischer Erfahrung garantiert, dass neueste wissenschaftliche Erkenntnisse rasch zugänglich gemacht und in lebensrettende Therapien zugunsten der Patienten umgesetzt werden.

... dank privater Mittel

Forschung am FZK ist nur zu einem geringen Teil durch die öffentliche Hand finanziert. Deshalb braucht es private Spenden. So sind zum Beispiel die im aktuellen Heft vorgestellten Forschungsprojekte zum Schlaf, zu Blasengewebe aus dem Labor, zur B-Zell-Forschung rund um Immunschwächen sowie zur gezielteren Behandlung von Lungenentzündungen bei Kindern vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF), vom Sponsor des «Fromm Fellowship», vom Nachwuchs-Förderprogramm «Filling the Gap» der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich sowie der Promedica-Stiftung und der European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) unterstützt. Wir danken diesen und allen anderen Sponsoren im Namen unserer Patienten.

... für die Zukunft

Dank privater Spenden und Legate kann das FZK dringend benötigte Forschungsgeräte beschaffen, neue Methoden testen und einführen und Forschungs- sowie Förderstellen für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler finanzieren. Das Engagement Privater erlaubt es auf diese Weise schon heute, die Grundlagen der kindermedizinischen Versorgung der Zukunft zu sichern.

Ihre Spende für unsere Forschung

Konto des FZK:
IBAN CH69 0900 0000 8705 1900 2,
Projektnummer 10104

Wir verwenden Ihre Spende vollumfänglich für die Forschung.

Für weitere Informationen oder eine Beratung über Unterstützungsmöglichkeiten wenden Sie sich an die folgende Stelle:

Forschungszentrum für das Kind (FZK)
Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zürich
Telefon +41 44 266 72 31
fzk@kispi.uzh.ch



Bisherige Ausgaben des Forschungsmagazins



1/2007
Der Lebensqualität auf der Spur



2/2008
Zukunft dank Technik



3/2009
Wissen schafft Hilfe



4/2010
Wie alles beginnt



5/2011
Gemeinsam gegen Schmerz



6/2012
Übergänge erforschen und begleiten



7/2013
Fortschritt am Patientenbett



8/2014
Zum Schutz des Kindes



9/2015
Massarbeit gegen Krebs

Alle Ausgaben finden Sie unter www.kispi.uzh.ch/fzk oder sind kostenlos zu beziehen bei:

Forschungszentrum für das Kind (FZK)
Kinderspital Zürich
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zürich
fzk@kispi.uzh.ch