



FORSCHUNGSZENTRUM  
FÜR DAS KIND (FZK)



## FORTSCHRITT AM PATIENTENBETT

### FRIDA

Ihre seltene  
Krankheit

### HAUTERSATZ

Faszinierende  
neue Haut

### FORSCHUNG

Weg zu  
Innovation



## 1 EDITORIAL

Forschung mit Impact

## 2 FRIDAS GESCHICHTE

Reportage über ihre seltene Krankheit



## 9 ERSATZ FÜR HAUT

Feature über einen Forschungsschwerpunkt

## 13 WEG ZU INNOVATION

Vertreter der Fakultätsleitung geben Auskunft



## FORSCHUNGSBERICHTE

15 Schlaf prägt Kinder mit

16 Gegen Rückfälle beim Kinder-Krebs

17 Bessere Betreuung für Immungeschwächte

18 Wieder Bewegung für Kinder



## 19 BESTES FÜR KINDER

Schlusswort von Prof. Dr. Michael O. Hengartner

# FORSCHUNG MIT IMPACT

Medizinische Forschung ist ein Dienst am Patienten. Das Kinderspital lebt diesen Grundsatz seit Jahrzehnten. Nun erhält er nochmals grössere Bedeutung. Die Universität Zürich fördert in den nächsten Jahren klinische Forschungsschwerpunkte, zwei davon unter Leitung und vier weitere unter Mitarbeit von Fachleuten unseres Forschungszentrums für das Kind (FZK).

Die Schwerpunkte fördern die Vernetzung und den Wissensaustausch von Spezialisten in Forschung und Behandlung. Sie sorgen nicht nur dafür, dass wir beispielsweise über seltene Krankheiten oder Hautschäden mehr wissen. Sie sorgen auch dafür, dass wir am Patientenbett in Zukunft noch schneller und noch besser helfen können.

Das aktuelle Forschungsmagazin des FZK gibt Einblick in diese Forschungen zugunsten unserer Patienten. Wir haben es geschrieben als grossen Dank an alle, die unsere Forschungsarbeiten unterstützen – sei dies nun finanziell, sei dies durch Wissen oder durch engagierte Beteiligung. Zusammen erzeugen wir einen immer grösseren Impact im Dienste unserer jungen Patienten.

Herzlich,  
Prof. Dr. David Nadal  
Direktor Forschungszentrum für das Kind (FZK)



Foto Valérie Jaquet

*David Nadal*

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

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

### Redaktionsteam dieser Ausgabe:

Manuela Eggenberger  
Prof. Dr. Daniel Konrad  
Rosmarie Meister  
Prof. Dr. David Nadal  
Dr. Christoph Rutishauser  
Susanne Staubli

### Beratung, Konzept und Redaktion:

Prof. Dr. Peter Stücheli-Herlach,  
Institut für Angewandte Medienwissen-  
schaft, Zürcher Hochschule für Angewandte  
Wissenschaften (ZHAW)

### Journalistische Textbeiträge:

Andrea Six, NZZ am Sonntag  
Manuela Eggenberger, Kinderspital Zürich

### Bilder:

Gabriela Acklin, Kinderspital Zürich  
Valérie Jaquet, Kinderspital Zürich

### Layout:

Noemi Rubera, Partner & Partner  
Susanne Staubli, Kinderspital Zürich

### Druck:

Rolis Druck und Kopie, Regensdorf

### Auflage:

5000 Exemplare

Das Forschungsmagazin erscheint in regelmässigen Abständen und vermittelt einen Einblick in die Tätigkeit des Forschungszentrums für das Kind (FZK).

Das Kinderspital Zürich dankt allen Autorinnen und Autoren, Patientinnen, Patienten und Eltern, die einen Beitrag an diese Publikation geleistet haben. Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit verzichtet das Forschungsmagazin auf geschlechtersymmetrische Formulierungen; Bezeichnungen von Personengruppen beziehen sich stets auf beide Geschlechter.

### Titelfoto Gabriela Acklin:

Frida im Alter von fünf Jahren (Seite 2-6)

# DIE GESCHICHTE VON FRIDA

Das Wissen über die seltene Stoffwechselkrankheit «Methylmalonazidurie» (MMA) ist sehr spärlich. Die Geschichte der davon betroffenen Frida zeigt, wie eine solche Krankheit das Leben einer ganzen Familie auf den Kopf stellen und erheblich erschweren kann.

Reportage von Manuela Eggenberger, Fotos von Gabriela Acklin

Was an Frida sofort und als erstes auffällt, sind ihre wunderschönen, grossen blaugrauen Augen. Sie gucken interessiert und blinzeln nur selten, weil sie ja genau in dem Augenblick etwas Wichtiges verpassen könnten. Frida ist auf den ersten Blick ein unglaublich zartes, hübsches und etwas scheues Mädchen. Dass mit dem Kind etwas nicht so ist wie bei gesunden Kindern, wird erst auf einen zweiten Blick klar.

«Frida ist jetzt fünf», sagt ihre Mutter, und hebt den «kleinen Feger», wie sie ihre Tochter liebevoll nennt, hoch. Frida wirkt jünger als ihre Altersgenossen, und oben aus ihrem sommerlich dünnen Pullöverchen ragt ein kleines, durchsichtiges Plastikschläuchlein – eine Magensonde. «Über diese Sonde kriegt Frida wichtige Nahrungsergänzung, weil sie eine ganz spezielle Diät einhalten muss und vieles nicht essen darf», erklärt ihre Mutter und zupft den Pulli in Form. Die Kleine ist «zwasplig» und will runtergelassen werden. «Mami, ich will spielen, ich will das», sagt Frida, zeigt auf ein Hello-Kitty-Spielzeug und spricht dabei nicht ganz deutlich.

## SELTENE KRANKHEIT DES STOFFWECHSELS

Aber immerhin, Frida spricht. Vor einem halben Jahr sah alles noch ganz anders aus: Frida konnte fast gar nicht sprechen. In den letzten Monaten, so ihre Mutter, habe sie richtig schnell und gut reden gelernt. «Sie macht richtig tolle Fortschritte», meint das Mami stolz und muss dabei immer wieder ihre Tochter abwehren,

die mitsamt laufendem Mini-Ventilator auf ihren Schoss krabbeln will. Frida bewegt sich ab und zu etwas ungeschickt und krabbelt am Boden wie ein Kleinkind, dies jedoch sehr flink. Aber ihre Fortbewegungsmittel sind Rollstuhl und Rollator, denn sie kann nicht gehen.

Frida leidet an einer sehr seltenen Stoffwechselkrankheit, genannt Methylmalonazidurie (kurz MMA). Der Körper des Mädchens kann Aminosäuren, die Bestandteile von Eiweissen, nicht richtig abbauen. Daraus geht ein Mangel an lebenswichtigen Stoffen hervor, und der fehlerhafte Stoffwechsel produziert Substanzen, mit denen sich Fridas Körper selber vergiftet. Diese vererbte, heimtückische Krankheit hat vor vier Jahren Fridas Leben und das ihrer Familie komplett verändert. «Vorher war es wie eine Art Kippschalter, der irgendwo in der Mitte hing und sich nicht bewegte», sagt Fridas Mutter gefasst – bis zu diesem 11. Juli 2009, der Tag, an dem der Schalter kippte.

Damals ist Frida anderthalb Jahre alt und «eigentlich» normal. Zwar war die Kleine bereits mit ungefähr sechs Monaten schon einmal im Kinderspital St. Gallen: Sie erbrach damals viel und war oft bleich. Die behandelnden Ärzte vermuteten eine Kuhmilch-Unverträglichkeit: Fridas Leber- und Nierenwerte waren nicht normal. Das Kleinkind erhielt von da an Sojaprodukte statt Kuhmilch. Die Eltern entliess man mit den Worten, «dass sich Allergien auswachsen können». Tatsächlich ging es Frida daraufhin besser, die Werte normalisierten sich, und die Eltern durften ihre Tochter wieder normal ernähren.



**Matthias Baumgartner untersucht Frida regelmässig. Für die kleine Patientin sind Ärzte in weissen Kitteln kein Grund mehr, Angst zu haben.**

## MEHR ALS EINE MAGENVERSTIMMUNG

Das geht gut bis zu diesem einen Tag: Die Sommerferien stehen vor der Tür, die Familie (mit Fridas grösserer Schwester) hat die Koffer gepackt und geniesst einen letzten Abend zuhause mit Freunden beim Grillieren. Frida spielt mit anderen Kindern, sie kann zu diesem Zeitpunkt schon selber stehen und gehen, alles scheint gut. Am nächsten Morgen jedoch wird Fridas Mutter von ihrem Mann geweckt – er hat Angst um die Kleine, die im Bettchen liegt, erbrochen hat und benommen scheint. Die Eltern fahren mit Frida sogleich zu ihrem Kinderarzt; auf dem Weg dorthin verliert das Kind im Auto vollständig das Bewusstsein. Beim Kinderarzt angekommen, ruft dieser sofort den Notarzt. Frida wird per Ambulanz ins Kinderspital St. Gallen gefahren, auf die Intensivstation gebracht und stabilisiert. Ihre Mutter denkt an eine starke Magengrippe oder Ähnliches und stellt sich damals vor, dass man dann halt ein oder zwei Tage später in die Ferien fahren werde. Als der Kinderarzt jedoch ins

Kinderspital Zürich anruft und die Ärzte dort auffordert, die Screening-Karte mit dem Neugeborenenblut von Frida genauer zu analysieren, wird klar, dass es sich beim Leiden des Kindes nicht «nur» um eine schwerere Magenverstimmung handelt.

## EIGENE GIFTSTOFFE HABEN GEHIRN ANGEGRIFFEN

Wenige Stunden später steht die Diagnose fest: Methylmalonazidurie. Als die Mutter die Ärzte in Zürich fragt, was hätte passieren können, bricht eine Welt zusammen: Frida hätte wohl weitere zwei Stunden ohne Behandlung nicht überlebt. Immerhin kann die kleine Patientin nach der Diagnose nun richtig versorgt werden. Aber körpereigene Giftstoffe haben ihr Gehirn angegriffen. «Als Frida aufwachte, konnte sie den Kopf nicht mehr selber aufrecht halten. Sie war wieder auf dem Entwicklungsstand eines Babys», erzählt ihre Mutter. Sie macht eine kurze Pause. Auch, weil ihre ältere

Tochter nun die Treppe herunterkommt. Frida möchte einen Sirup, verlangt dazu einen Strohhalm und trinkt dann sorgfältig aus ihrem Glas. Man sieht, dass die Krankheit das Mädchen zwar beeinträchtigt, aber keineswegs durch und durch bestimmt. «Frida ist eine Frohnatur, sie hat ein Kämpferherz und eine unglaubliche Energie», fährt ihre Mutter fort, und es wird deutlich, dass diese unbändige kindliche Energie grossen Anteil hat an einer guten Bewältigung des Alltags der Familie.

### HÜRDEN IM ALLTAG

Nach der Stoffwechsel-Entgleisung, wie es in der Fachsprache heisst, bleibt Frida vier Wochen auf der Intensivstation. Man weiss nun, woran das Kind erkrankt ist und kann entsprechend handeln. Frida erhält eine lebenslange, strikt eiweissarme Diät auferlegt. Um dennoch mit genügend lebenswichtigen Nahrungsbestandteilen versorgt zu werden, erhält sie fünf Mal am Tag – verteilt auf 24 Stunden – Nahrungszusätze via Magensonde. Das ist auch heute noch so. Frida sollte sich quasi stets satt fühlen, nie Hunger verspüren. «Einmal», so ihre Mutter, «ging mir ein Produkt der Nahrungsergänzung aus, ich dachte, dann kriegt Frida das halt ein bis zwei Tage lang nicht ... und prompt ist ihr Stoffwechsel wieder entgleist.» So ist die Familienidylle, wie sie momentan in der offenen Küche herrscht, zart und zerbrechlich. «Zu Beginn gingen mir

Dinge durch den Kopf wie: Wie soll ich denn jetzt kochen? Wir haben doch erst unser Haus neu gebaut, und ich habe freiwillig auf einen Steamer verzichtet, dabei könnte ich ihn so gut gebrauchen jetzt!» erzählt die Mutter. Ganz praktische Probleme des Alltags sind nun zu einer Frage von Leben und Tod geworden.

Nach Fridas Einlieferung ins Kinderspital kommt eine schwere Zeit auf die Familie zu: Es muss gelernt werden, wie die Magensonde zu bedienen ist, Frida erhält Physiotherapie, weil ihr Gehirn und somit ihre Motorik betroffen sind. Das Familienleben muss von Grund auf neu organisiert, der Essplan mit Ernährungsberatern neu erstellt werden. Zudem muss Fridas Mutter ihre Teilzeitstelle aufgeben, um sich ganz um die Kinder zu kümmern. «Zum Glück war die Ältere schon im Kindergarten. Das nahm mir eine Menge Arbeit ab», meint Fridas Mutter und schenkt der grossen Schwester, die mittlerweile auch am Tisch sitzt und lauscht, ebenfalls ein Glas Sirup ein. «Dennoch kam neben der organisatorischen Herausforderung auch die psychische dazu. Zu Beginn machten wir uns sehr oft Gedanken: Warum gerade unser Kind? Warum hat niemand früher etwas bemerkt? Aber all dies nützte nichts. Das Wichtigste war, dass unsere Tochter durch das Kinderspital Zürich nun gut umsorgt war, dass die Ärzte uns nach gestellter Diagnose die Krankheit, deren Folgen und den Umgang damit erklären konnten.»

---

#### Zur Sache

## SELTENE KRANKHEITEN ERFORSCHEN – PATIENTEN RICHTIG BEHANDELN

Wenn von einer Krankheit weniger als eine Person von 2000 betroffen ist, spricht man von einer «seltenen Krankheit». Heute sind insgesamt rund 7000 solcher seltener Krankheiten bekannt. Trotz der Bezeichnung «selten» sind es in der Summe viele Betroffene: In der Schweiz gibt es rund 500'000 Patienten mit seltenen Krankheiten. Dennoch liegt auf dem Forschungsfeld der «rare diseases» noch vieles brach. Um bestehende Wissenslücken zu schliessen und den Wissenstransfer in die Klinik weiter zu verbessern, wurde Ende des letzten Jahres ein neuer klinischer Forschungsschwerpunkt der Universität Zürich unter dem Namen «radiz – Rare Disease

Initiative Zurich» ins Leben gerufen. Partner des interdisziplinären Projektes sind das Kinderspital Zürich, welches mit Prof. Dr. Matthias Baumgartner aus der Abteilung Stoffwechselkrankheiten den Leiter von «radiz» stellt, das Universitätsspital Zürich und verschiedene Institute der Universität Zürich. Fachleute aus verschiedenen Disziplinen vernetzen sich im Rahmen des Projektes national und international und entwickeln neue Therapiemethoden. Es gilt, die Betreuung der Patienten an einem Ort zu bündeln, um die Behandlung und die Forschung zu optimieren. Die grössten Probleme von Patienten mit seltenen Krankheiten sind auch

heute noch das spärliche Wissen rund um ihre Krankheit und die mangelnde Unterstützung von Institutionen wie Krankenkassen oder der Invalidenversicherung gerade in Bezug auf Diagnostik und Therapien. Dabei ist die Unterstützung auf dem Weg zur richtigen Diagnose oder bei einer womöglich sehr aufwändigen Pflege zentral für die Lebensqualität. Dank des Aufbaus einer neuen Arbeitsstelle kümmert sich am Kinderspital Zürich eine spezialisierte Pflegefachperson («Advanced Practice Nurse») um spezifische pflegerische Probleme und Bedürfnisse von Patienten mit seltenen Stoffwechselkrankheiten.

---

## MOTORISCHE EINSCHRÄNKUNGEN BLEIBEN

Prognosen, wie es für Frida weitergeht und wie sie sich entwickeln wird, wagen die Ärzte nicht. Man weiss noch sehr wenig über MMA, weil früher die Kinder daran starben und sich gar nie entwickeln konnten. Obwohl Frida inzwischen grosse Fortschritte beim Sprechen gemacht hat, bleibt sie motorisch behindert. Gehen können wird sie wohl nie wieder. «Aber Frida hat sich blitzschnell an den Rollstuhl und auch an den Rollator gewöhnt», sagt die Mutter. Es sei allerdings mühsam, für solche Hilfsmittel von der Invalidenversicherung Unterstützung zu erhalten. «Die Bürokratie

ist ganz und gar nicht hilfreich. Und als hätte ich damit nicht schon genug zu tun, muss ich auch immer darauf achten, dass ich alle für Frida wichtigen Nahrungsmittel und Ergänzungsprodukte bei uns lagern kann, damit ja nichts ausgeht. Schliesslich hat Frida auch noch eine Schwester, und auch für sie will ich da sein.» Dazu kommen für die Familie regelmässige Kontrollen im Kinderspital Zürich, wo die Stoffwechselspezialisten arbeiten. Und nicht zuletzt praktische Probleme wie die Tatsache, dass das Wohnhaus nicht rollstuhlgängig gebaut worden ist.

Erleichternd ist, dass Frida nun den Kindergarten besucht. In einer Tagesschule für Kinder und Jugendli-



**Ob der Apfel wohl schmeckt?  
Frida wird ein Leben lang  
genauestens auf ihre Ernährung  
achten müssen.**

che mit einer Körperbehinderung aufgrund einer Zerebralparese wird für das Mädchen gesorgt. Es kann Kontakte zu anderen Kindern knüpfen, die ebenfalls ein Leiden haben. Zudem erhält die Familie einmal in der Woche Unterstützung durch die Kinder-Spitex, was allen voran Frida selber sehr schätze. In diesem Moment schleichen eine Katze und ihre zwei Jungtiere

durch die offene Balkontüre in die Küche. Sogleich gesellt sich Frida zu ihnen. «Nicht zu grob, gell», ermahnt sie ihre Mutter – wie bei jedem anderen kleinen Kind auch. In diesem Moment scheint in dem Haus mit dem wunderbaren Garten und den überall verstreuten Spielzeugen eine ganz normale kleine Familie zu wohnen.

## EINER SELTENEN KRANKHEIT AUF DER SPUR

Die Erforschung seltener Krankheiten wie jener von Frida hat mit der Möglichkeit genetischer Untersuchungen neue Impulse erhalten. Zwei klinische Forscherinnen erläutern im Gespräch, auf welchen Wegen sie seltenen Formen der Epilepsie auf der Spur sind.

Interview mit Barbara Plecko und Anita Rauch von Manuela Eggenberger, Foto von Gabriela Acklin

**Seltene Krankheiten können grosses Leid verursachen, und Leid ist eine wesentliche Triebfeder medizinischer Forschung. Ist die Erforschung seltener Krankheiten also ein «Paradebeispiel» für klinische Forschung am Patientenbett?**

**Barbara Plecko (BP):** Nicht unbedingt, aber auf jeden Fall ein bis anhin vernachlässigtes Gebiet der medizinischen Forschung. Man weiss heute allerdings, dass seltene Krankheiten in der Summe häufig sind: sechs bis acht Prozent der globalen Bevölkerung sind betroffen. Viele dieser Krankheiten sind genetisch verursacht und manifestieren sich schon im Kindes- und Jugendalter.

**Anita Rauch (AR):** Bei den seltenen Krankheiten ist noch vieles unbekannt, und deshalb kommt die Forschung dem Patienten unmittelbar zugute. Man kann eine Diagnose stellen, eine Krankheit charakterisieren und besser verstehen. Das bedeutet aber noch keine Heilung! Für eine Familie ist es auch wichtig zu wissen, ob eine seltene Erkrankung nur eine «Laune der Natur» war oder ob eine Genmutation vererbt werden kann.

**Woran forschen Sie zurzeit?**

**AR:** Wir haben ein neues Projekt im Rahmen von "radiz" gestartet, mit dem wir die Ursachen suchen für die seltene „Epileptische Enzephalopathie“. Dabei besteht neben der Epilepsie eine schwere Entwicklungsstörung. Deshalb können viele Patienten nicht laufen oder sprechen. Es ist noch nicht klar, ob die epileptischen Anfälle diese Entwicklungsstörung auslösen, oder ob sie unabhängig voneinander aufgrund eines genetischen Defektes auftreten.

**BP:** Obwohl Epilepsie die häufigste neurologische Erkrankung ist, sind nur etwa fünf Prozent aller Epilepsiepatienten von einer gegen Therapien resistenten epileptischen Enzephalopathie betroffen. Im Rahmen unseres Forschungsprojektes untersuchen wir Zusammenhänge zwischen bestimmten Stoffwechselwegen im Gehirn und Veränderungen in den Genen. Mit hochauflösenden Geräten kann heute aus geringen Probenmengen ein breites Profil an Stoffwechselprodukten identifiziert werden.

### Die Genetik hat sich in den letzten Jahren ja stark entwickelt. Hatte das auch Auswirkungen auf Ihrem Gebiet?

**AR:** Wir arbeiten seit ein bis zwei Jahren mit den so genannten «neuen Sequenziermethoden», mit denen sich für jeden einzelnen Patienten das ganze Genom aufschlüsseln lässt. Wir beschränken uns im Moment auf das für uns Wesentliche: Von den drei Milliarden Bausteinen, aus denen unser Genom besteht, sind nur etwa 1,5 Prozent für die Produktion von Erbanlagen verantwortlich. Das sind ungefähr 21'000 Gene.

**BP:** Auch bisher hat man bei Kindern mit epileptischer Enzephalopathie bereits nach genetischen Defekten und angeborenen Stoffwechselkrankheiten gesucht, jedoch mit einem „targeted approach“: Das ist die gezielte Untersuchung einzelner Stoffwechselprodukte oder Gene mit oft niedriger Trefferquote. Heute haben wir Methoden zur Verfügung, mit denen wir alle Gene oder Stoffwechselprodukte auf einmal anschauen können. Das ist viel aussagekräftiger als früher, generiert jedoch auch eine Fülle an Daten.

**AR:** Vor 2001 hatte man noch keine Vorstellung über die Vielfalt unserer Gene und deren Varianten. Nachdem man wusste, wie das Genom eines einzigen Menschen aussieht, hat man gemerkt, dass es Millionen

von Bausteinen gibt, die selbst bei jedem gesunden Menschen anders aussehen. Wir haben mehr als 3'000 zum Teil fehlerhaften Genen schon bestimmte Krankheiten zuordnen können.

### Welche kürzer- oder längerfristigen Auswirkungen könnte Ihre Studie haben?

**BP:** Wir lernen bei den seltenen Krankheiten mit jedem einzelnen Patienten dazu, und die neuen Erkenntnisse können auch unmittelbare Effekte auf die Behandlung haben: Zum Beispiel wenn wir verstehen, dass aufgrund eines Defektes sonst gängige Medikamente gegen Epilepsie nicht wirken können. Bei Stoffwechseldefekten kann eventuell eine Diät oder hochdosierte Vitamingabe wirksam sein. Unsere Studie hat das Potential, nicht nur seltene Gendefekte, sondern eventuell auch Defekte in bislang unbekanntem Krankheitsgenen oder Stoffwechselwegen zu identifizieren.

**Prof. Dr. med. Barbara Plecko** ist Leitende Ärztin Neurologie am Kinderspital und Professorin für Pädiatrische Neurologie an der Universität Zürich.

**Prof. Dr. med. Anita Rauch** ist Professorin und Direktorin des Instituts für Medizinische Genetik an der Universität Zürich und Konsiliarärztin am Kinderspital.



Blutproben auf der Filterkarte ermöglichen das Aufschlüsseln der DNA mittels neuer Sequenzierungsverfahren.



**Der brandverletzte Tozé im Kreis seiner Klassenkameraden:  
Das Kinderspital Zürich unterstützt Kinder mit schweren Schicksalen bei der Integration in den Alltag.**

# ERSATZ FÜR GESCHÄDIGTE HAUT

Brandverletzungen, Infektionen oder Operationsfolgen können schwere Schäden an der Haut hinterlassen. Seit mehr als zwanzig Jahren arbeiten Forschende am Kinderspital daran, eigenes Gewebe von Patienten zur Heilung einzusetzen. Das Projekt ist inzwischen zu einem klinischen Forschungsschwerpunkt angewachsen und steht nun kurz vor einem Durchbruch.

Feature von Manuela Eggenberger, Fotos von Valérie Jaquet

Eine Gasexplosion. Innert Sekunden sind mehr als 80 Prozent der Haut des zweijährigen Tozé verbrannt. Sein Leben hängt am seidenen Faden. Der Junge hat Glück und überlebt. Er wird aber für immer gezeichnet sein von Narben am ganzen Körper. Heute ist Tozé sieben Jahre alt. Loris ist ebenfalls zweijährig, als er im Bad unter dem Duschkopf steht und am Wasserhahn der Badewanne dreht. Kochend heiss ergiesst sich das Wasser über den kleinen Buben und verbrüht dessen Körper, vor allem den linken Fuss. Die Rega fliegt das Kind ins Spital. Auch Loris hat Glück und kann erfolgreich behandelt werden. Aber seine Haut und sein Leben sind danach anders als davor, genauso wie das Leben seiner Familie.

Für Kinder wie Tozé und Loris steht Chirurg Clemens Schiestl zum grössten Teil seiner Arbeitszeit am Operationstisch und versucht zusammen mit seinem Team, Leben und Haut zu retten. Er und die anderen Fachleute am Zentrum für brandverletzte Kinder, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie am Kinderspital Zürich sind in der Lage, die Patienten sowohl chirurgisch wie auch psychologisch nachhaltig zu behandeln und zu begleiten. Tozé und Loris müssen lernen, mit den vielen Operationen und den Narben umzugehen. Sie müssen darauf vorbereitet sein, dass ihnen fortan nicht zuerst in die Augen, sondern auf die Haut geschaut wird.

Die Haut kann nicht nur nach Brandverletzungen zerstört sein, sondern auch nach schweren Infektionen (Sepsis) oder durch grossflächige Muttermale, die entfernt werden müssen. Heute sind Mediziner in der

Lage, sehr stark geschädigte Stellen in einem ersten Schritt mit der im Labor künstlich fabrizierten Haut «Integra» zu bedecken; in diese wachsen dann Hautzellen des Kindes hinein. In einem zweiten Schritt eignet sich danach als schützende Oberhaut sogenannte «Spalthaut» zum Beispiel vom Kopf des Patienten.

## HEUTIGE MÖGLICHKEITEN SIND BEGRENZT

Die Möglichkeiten der aktuell gängigen Rekonstruktion sind jedoch begrenzt. Ein so komplexes Organ wie die Haut wird in hauchdünner Form verpflanzt und ist dann nur begrenzt elastisch. Es wird dadurch dem laufenden Wachstum gerade sehr junger Kinder nicht gerecht. Das vernarbte Gewebe schrumpft, zieht und schmerzt, unzählige Korrekturoperationen prägen in der Folge das noch junge Leben der Patienten wie Tozé oder Loris. Generell gelte: «Je kleiner das Kind, desto häufiger muss operiert werden», sagt Clemens Schiestl. Ein kleiner Hautpatient kommt durchschnittlich alle zwei Jahre «unters Messer».

Das Ziel, welches Klinikern wie Forschern für eine möglichst nahe Zukunft vorschwebt: Solche Eingriffe sollten nur noch höchstens alle fünf bis sechs Jahre nötig sein. Für dieses Ziel arbeiten am Kinderspital Zürich seit Jahren Ärzte und Forscher zusammen. Initiiert hat diese Zusammenarbeit Martin Meuli, der heutige Chirurgische Direktor; sie ist mittlerweile international anerkannt. 2001 nahm Ernst Reichmann als Forschungsleiter der chirurgischen Klinik des Kin-

derspitals seine Arbeit auf. Der Zellbiologe widmete sich der Aufgabe, aus menschlichen Zellen einen Vollhaut-Ersatz für die klinische Anwendung herzustellen («Tissue Engineering», siehe «Zur Sache»). Inzwischen sind die Arbeiten zu einem klinischen Forschungsschwerpunkt der Universität Zürich geworden und haben europäische Dimensionen angenommen («Euro-SkinGraft»).

Von der neuen zellulären Haut, welche die Kinder dereinst verpflanzt bekommen sollen, erhofft man sich entscheidende Vorteile. Dazu erklären der Zellbiologe Reichman und der Chirurg Schiestl, wie heute transplantiert wird. Nach einer Brandverletzung zum Beispiel wird für die Akutbehandlung in einem ersten Schritt ein künstliches Bindegewebe, das mit einer Silikonfolie bedeckt ist, operativ auf die Brandwunde aufgesetzt. Eigene Bindegewebszellen des Patienten wachsen danach in dieses künstliche Gewebe hinein, welches wie eine Art Schwamm funktioniert. Das Silikon, das bis dahin die Oberhaut ersetzt hat, wird dann abgezogen und in einer zweiten Operation durch Teile der patienteneigenen Haut («Spalthaut») ersetzt, welche dann die körpereigene Oberhaut bilden können.

### MEHR ALS ZWANZIG JAHRE HOFFNUNG

Bereits zu Beginn der Neunziger Jahre hatte Martin Meuli am Kinderspital Zürich im Labor entwickelten Hautersatz eingesetzt. Damals hiess es, die Herstellung von zellulärer Eigenhaut aus nur wenigen körper-

eigenen Zellen sei innerhalb von zehn Jahren Realität. «Der Mensch ist manchmal ein Hoffnungstier», meint Clemens Schiestl lakonisch. Zwar dauerte es inzwischen mehr als zwanzig Jahre bis die Entwicklung erfolgreich war – aber genau die Hoffnung war es, welche die Beteiligten in dieser Zeit nicht aufgeben liess. Der inzwischen entwickelte, im Labor hergestellte Hautersatz («denovoSkin») enthält nun bereits von Beginn weg natürliches, zelluläres Bindegewebe und Oberhautzellen des Patienten. Er kann deshalb in einer einzigen Operation aufgesetzt werden und soll besser mit dem Körper des Kindes wachsen. Dies erlaubt, die Zahl der Korrekturoperationen erheblich zu reduzieren. Für diese Entwicklung läuft aktuell das Bewilligungsverfahren bei den Schweizer Behörden (Stand Juli 2013, Anm. d. Red.)

### AUFWÄNDIGES VERFAHREN ZUR STUDIENGENEHMIGUNG

Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic, erklärt Ernst Reichmann, stelle zur Qualitätssicherung neben zahlreichen anderen Forderungen jene nach der so genannten «Good Manufacturing Practice». Dies bedeute, dass es mindestens ein zweites Labor geben müsse, welches die neue Haut herstelle und somit ein Qualitätsmanagement ermögliche. Dieses Kriterium erfüllt das Kinderspital Zürich, indem speziell geschulte Mitarbeiter der TBRU (siehe «Zur Sache») im Zentrum für Regenerative Medizin der Universität Zürich

## Zur Sache

# TISSUE ENGINEERING AM KINDERSPITAL ZÜRICH

Um Wunden an der Haut nach Verbrennungen, schweren Infektionen oder Operationsfolgen zu verschliessen, reicht die Transplantation noch unversehrter Haut des Patienten nicht aus. Dies ist auch deshalb der Fall, weil unversehrte Haut unter Umständen nicht in genügendem Masse vorhanden ist. Denn die menschliche Haut besteht aus drei Schichten, der schützenden Oberhaut (Epidermis), der elastischen Lederhaut (Dermis) und der Unterhaut (Subcutis), welche alle miteinander verbunden sind. Erleidet ein Kind eine solch schwere Verbrennung wie zum Beispiel im Fall von Tozé, sind seine Hautschichten oftmals komplett zerstört. Deshalb wird seit über 40 Jahren

in der Medizin künstlich im Labor kultivierter Hautersatz verwendet. Dessen Herstellung nennt sich «Tissue Engineering». Ziel ist die Züchtung komplexer Gewebe oder Organe. Im Zentrum für brandverletzte Kinder, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie des Kinderspitals Zürich werden unter der Leitung von Clemens Schiestl jährlich mehr als 400 chirurgische Eingriffe an brandverletzten Kindern durchgeführt; mehr als 100 Operationen erfolgen im Rahmen der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie. Weil die aktuelle Rekonstruktion von verletzter Haut zahlreiche Nachteile hat (siehe Seite 9), wurde 2001 am Kinderspital Zürich die «Tissue Biology Research Unit» (TBRU)

gegründet und dem Forschungsleiter Ernst Reichmann unterstellt. Ihr Ziel ist die Herstellung eines komplett zellulären, patienteneigenen Hautersatzes. Im Laufe der Jahre ist es der TBRU gelungen, eine menschliche Vollhaut mit Unter- und Oberhaut im Labor zu kultivieren. Getrennt voneinander werden Zellen der Unterhaut (Fibroblasten) und Zellen der Oberhaut (Keratinocyten) vermehrt. Dann werden die Fibroblasten auf ein gallertartiges Trägermaterial gegeben. Auf diesem Hydrogel vermehren sich die Zellen sehr gut und beginnen, wichtige Bindegewebsfasern zu bilden. Die anschliessend dazu gegebenen patienteneigenen Keratinocyten vermehren sich auf dem Hydrogel opti-

**Tozé ist fasziniert von Fussball:  
Beim Spielen vergisst er  
seine Narben.**



die neuen Hautsubstitute herstellen. Sobald die Zulassung für erste klinische Tests erfolgt ist, können die Chirurgen am Kinderspital beginnen, ersten Patienten jeweils drei mal drei Zentimeter grosse Hauttransplantate aufzusetzen. «Diese Grösse ist bereits ausreichend, um zu testen, ob es funktioniert oder nicht», meint Clemens Schiestl, und zeigt mit seinen Händen ein kleines Quadrat. Im Anschluss müssen die Forschenden beweisen, dass die Haut auch wirklich auf der verletzten Stelle einwächst. Das Wohl der Patienten muss dabei zu jeder Zeit gewährleistet sein. Nach den ersten vier operierten Kindern wird das Ergebnis

von unabhängigen Experten, dem «Safety Board», beurteilt. Wenn diese erste Standortbestimmung positiv ausfällt, kann der Chirurg weitere Hauttransplantate einsetzen.

Tozé und Loris werden beide unmittelbar von dieser Forschung profitieren. Beide mussten in ihren noch jungen Jahren bereits zahlreiche Operationen über sich ergehen lassen. Dies kann niemand ungeschehen machen. Dank den neuen Rekonstruktionsmöglichkeiten sollen Tozé und Loris jedoch nicht mehr derart viele weitere Eingriffe erleben müssen. Gerade für Kinder wie Tozé, der so grossflächige Verbrennungen erlitten

**Im Labor werden Hautzellen kultiviert.**

mal und bilden schon bald eine mehrschichtige Oberhaut. Entscheidend dabei: Dieser so hergestellte komplexe Hautersatz enthält Stammzellen, welche die Selbsterneuerung der zukünftigen Haut sicherstellen. Er kann zudem in einer einzigen Operation aufgesetzt werden. Das Produkt der TBRU nennt sich «denovoSkin» und funktioniert in Versuchen mit Tieren bereits bestens. Aktuell beurteilen die Schweizerischen Institutionen den Bewilligungsantrag für eine erstmalige klinische Anwendung beim Menschen. Informationen zur Hautersatzforschung am Kinderspital Zürich gibt es unter [www.skengineering.ch](http://www.skengineering.ch) und [www.euroskingraft.eu](http://www.euroskingraft.eu) sowie auf [www.kispi.uzh.ch](http://www.kispi.uzh.ch) unter «Chirurgie».



und dementsprechend praktisch am ganzen Körper Vernarbungen hat, könnte die Behandlung mit «denovoSkin» der-einst sehr positive Effekte haben.

Für den gezeichneten Jungen spielen solche Aussichten aber noch keine Rolle. Er geht mit seinen gleichaltrigen

«Gspänli» zur Schule, grübelt über Rechenaufgaben und spielt auf dem Schulhof Fussball. Dies sei das Geheimnis aller Kinder, sagt Clemens Schiestl. Sie fragten nach einer schweren Erkrankung nicht, was gestern war, sondern, was sie morgen vielleicht schon wieder tun könnten.

## «ENTSCHEIDENDE PHASE STEHT KURZ BEVOR»

Interview mit Martin Meuli von Manuela Eggenberger

### Herr Meuli, wie ist es zu den Forschungen über Hautersatz am Kinderspital Zürich gekommen?

**Martin Meuli:** Das Zentrum für brandverletzte Kinder, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie ist eines der ältesten und bedeutendsten Zentren in Europa. Es besteht schon seit fast 40 Jahren. Eine der grossen Herausforderungen besteht darin, dass wir bei sehr schwer verbrannten Patienten, bei denen zum Beispiel 70 Prozent der Körperoberfläche verbrannt sind, diese sehr grosse Fläche nur mit grössten Problemen mit Eigenhaut wieder decken können. Ein weiteres Problem sind grosse Narbenflächen, die chirurgisch entfernt und wieder gedeckt sein wollen. Die Antwort war unsere Vision einer Züchtung von Ersatzhaut aus patienteneigenen Zellen im Labor. Seit zwölf Jahren arbeitet ein Team aus Grundlagenwissenschaftlern und Mediziner in der «Tissue Biology Research Unit» (TBRU) an genau dieser Aufgabe – und hat nach hunderttausenden von Arbeitsstunden schliesslich einen Erfolg verbucht. Die ganze Arbeit wäre nicht zu bewältigen gewesen, wenn nicht immer wieder Unterstützungen in Millionenhöhe geleistet worden wären, von der Europäischen Union, der Universität Zürich der Fondation Gaydoul und mehreren grosszügigen privaten Spendern.

### Das von Ihnen geschilderte Projekt ist ein von der EU gefördertes Programm zur Bündelung von Forschung. Was bedeutet dies für das Kinderspital Zürich konkret?

Das von der EU unterstützte EuroSkinGraft-Projekt wird von einem aus neun internationalen Partnern bestehenden Konsortium unter der Führung von Zürich durchgeführt. Die EU leistet einen Gesamtbei-

trag von sechs Millionen Euro über einen Zeitraum von fünf Jahren. Unser Vorhaben, die im Labor gezüchtete Haut auch klinisch verfügbar zu machen, kann nur Dank der Mitarbeit aller Konsortiumsmitglieder überhaupt erreicht werden.

### Welche Hürden mussten Sie überwinden, welche stehen noch bevor?

Ganz am Anfang fehlten uns vor allem Geld und Forschungsräume. Durch harte Arbeit und hochstehende Publikationen konnten wir uns aber im Laufe der Jahre zum aktuellen Niveau hocharbeiten. Selbstverständlich sind im Zuge eines solchen Forschungsvorhabens immer auch inhaltliche Probleme zu lösen: Es funktioniert nicht immer alles nach Wunsch! Die aktuellen Probleme stellen sich im Zuge der verschiedenen Bewilligungsverfahren. Wir sind froh, dass wir die Bewilligung der Ethikkommission des Kantons Zürich bereits erhalten haben und arbeiten nun daran, diejenige der Swissmedic möglichst rasch zu erhalten.

### Wie sieht die Anwendung der neuen Haut in der Klinik in Zukunft aus?

Wir hoffen, gegen Ende des Jahres 2013 oder aber spätestens zu Beginn des Jahres 2014 die ersten klinischen Anwendungen mit dieser Ersatzhaut machen zu können. Damit wäre dann der berühmte Schritt von der Laborbank zum Patientenbett erfolgt. Diese entscheidende Phase der klinischen Forschung steht uns unmittelbar bevor und wird dann die nächsten Jahre in Anspruch nehmen.

**Prof. Dr. med. Martin Meuli** ist Direktor der Chirurgischen Klinik am Kinderspital Zürich.

# KÜRZERER WEG ZU INNOVATION

Mit klinischen Forschungsschwerpunkten fördert die Universität Zürich den Wissensaustausch zwischen der Forschung, ihrer Anwendung und der Versorgung am Patientenbett. Das Kinderspital leitet zwei dieser Schwerpunkte, in vier weiteren wirkt es als Partner mit. Vertreter der Fakultätsleitung äussern sich zu Zielen und Bedeutung dieser Projekte.

Gespräch mit Klaus W. Grätz und Christian Schirlo von Andrea Six, Fotos von Gabriela Acklin



Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus W. Grätz, Dekan



Dr. med. Christian Schirlo, Stabsleiter

**Herr Grätz, das Kinderspital Zürich ist an sechs von zehn klinischen Forschungsschwerpunkten der Universität Zürich beteiligt. Das klingt nach viel – wie lässt sich das erklären?**

**Klaus W. Grätz (KG):** In der Tat handelt es sich um eine starke Beteiligung des Kinderspitals. Bei zwei Schwerpunkten übernimmt das Kinderspital sogar die Leitung. Das Kinderspital leitet zum Beispiel den Schwerpunkt zu seltenen Krankheiten wie zum Beispiel der Stoffwechselkrankheit Methylmalonazidurie (MMA). Hier ist es von Interesse, derartige Leiden möglichst früh im Kindesalter zu erkennen und zu behandeln. Es ist daher auch optimal, jenen, die schon zu Beginn des Lebens beim Patienten

sind, die Forschungsleitung zu übertragen. Das zweite Projekt unter Leitung des Kinderspitals möchte im Labor menschliche Haut wachsen lassen, die auf schwere Wunden wie etwa Verbrennungen aufgebracht werden kann. Besonders spannend ist dies in der Kindermedizin, da die kleinen Patienten naturgemäss nur eine kleine Hautoberfläche haben. Bei den weiteren Projekten unter Leitung anderer Institutionen wurde das Kinderspital als Teammitglied gewählt, da es einerseits über profilierte Forscher und andererseits über spezielle vorhandene Strukturen wie das eigene Rehabilitationszentrum verfügt.

**Die Auswahl der Projekte dürfte nicht ganz leicht gewesen sein...**

**Christian Schirlo (CS):** Das war tatsächlich eine grosse Herausforderung, aus 30 eingereichten, exzellenten Projekten die 10 besten auszuwählen. Die Fakultätsleitung hat besonders die Vernetzung von Institutionen berücksichtigt. Zudem war die Nachwuchsförderung junger Forscher eine wichtige Bedingung. Und es musste sich um Projekte handeln, die den Übergang von theoretischen Grundlagen zur klinischen Anwendung betonen («translationale Forschung»): Der Weg von den Laborexperimenten und ihren Erkenntnissen zum Patientenbett soll beschleunigt werden.

**Was ist an der klinischen Forschung denn so besonders wichtig?**

**KG:** Die Universität Zürich will der Forschung in der Klinik einen Schub verleihen. Denn anders als in der Grundlagenforschung werden klinische Projekte häufig weniger beachtet und finanziell weniger gefördert. In der Grundlagenforschung besteht die Möglichkeit, Spin-off-Firmen zur Umsetzung von theoretischen Forschungsergebnissen zu gründen. Der klinischen Forschung steht diese Möglichkeit nur eingeschränkt zur Verfügung. Eigentlich sind diese klinischen Projekte ja bereits unsere Spin-offs im eigenen Haus!

**Welchen Vorteil versprechen Sie sich von institutionell vernetzten Schwerpunkten?**

**CS:** Die Universität Zürich ist mit fünf Spitälern tätig, nämlich mit der Uniklinik Balgrist, dem Universitätsspital, dem Kinderspital Zürich, der Psychiatri-

schen Universitätsklinik und dem Kinder- und Jugendpsychiatrischen Dienst. Diese werden sich in Zukunft stärker vernetzen und besser koordinieren, damit Synergien stärker genutzt werden und man sich auch intellektuell wechselseitig beflügeln kann. Eine kleinere Institution hat einerseits den Vorteil, dass viele Abteilungen näher beieinander liegen und so eine betriebsame Keimzelle für Neues entsteht. Andererseits kann der Nachteil entstehen, dass man nicht an genügend grosse Patientenzahlen herankommt, um aussagekräftige Studien zu machen. Ein Zusammenspiel der Spitäler verbessert diese Situation.

**Die Projekte werden über drei Jahre gefördert, mit Aussicht auf Verlängerung. Warum gerade dieser Zeitraum?**

**CS:** Es handelt sich um einen üblichen Zeitraum, der auch vom Schweizerischen Nationalfonds eingehalten wird.

Projekte und Forscher werden für drei Jahre unterstützt, mit einer möglichen zweimaligen Verlängerung auf maximal neun Jahre auf Grund einer externen Begutachtung.

**KG:** Die Evaluation eines Projekts nach drei Jahren hat den Vorteil, dass weniger erfolgreiche Vorhaben auch früh genug abgebrochen werden können. Das bringt der Universität Effizienz und Flexibilität. Und es motiviert die Forscher, ihre Projekte zügig umzusetzen.

**Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus W. Grätz** ist seit 2008 Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.

**Dr. med. Christian Schirlo**, MME, ist Stabsleiter des Dekanats der Medizinischen Fakultät.

**Zur Sache**

**NEUE KLINISCHE FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE**

Die Medizinische Fakultät der Universität Zürich will anhand von so genannten klinischen Forschungsschwerpunkten (KFSP) strategisch wichtige Forschungsgebiete fördern. KFSP bauen auf vorhandener Exzellenz in Forschung und Lehre auf und messen dem Wissensaustausch zwischen Grundlagenforschung, anwendungsorientierter Forschung und klinischer Versorgung eine grosse Bedeutung zu. Ziele sind die Förderung und Vernetzung von ausgewählten, primär klinischen Forschungsbereichen der universitären Medizin sowie die Förderung des akademischen Nachwuchses. Per Ende 2012 hat die Leitung der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich zehn KFSP aus einer grossen Reihe von Bewerbungen ausgewählt, welchen mindestens über die nächsten drei Jahre Forschungsgelder zur Verfügung stehen. Bei sechs der zehn ausgewählten KFSP ist das Forschungszentrum für das Kind (FZK) am

Kinderspital Zürich beteiligt:

- **Rare Disease Initiative Zurich** («radiz»): Erforschung von seltenen Krankheiten unter der Leitung der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten am Kinderspital mit Beteiligung verschiedener Institute der Universität und Kliniken des USZ.
- **Novel tissue engineered skin grafts:** Hautersatzforschung unter der Leitung der Chirurgischen Klinik und deren Forschungsabteilung «Tissue Biology Research Unit» (TBRU) am Kinderspital.
- **Viral Infections:** Erforschung von seltenen oder schwer identifizierbaren Viren bei immungeschwächten Patienten unter der Leitung der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene des Universitätsspitals Zürich (USZ) und dem Institut für Virologie mit Beteiligung der Abteilungen Immunologie/KMT sowie Infektiologie und Spitalhygiene am Kinderspital.

- **Sleep and Health:** Schlafforschung zur Erweiterung des Wissens über Schlafstörungen unter der Leitung der Klinik für Neurologie am USZ und mit Beteiligung der Abteilung Entwicklungspädiatrie am Kinderspital.
- **Neurorehabilitation:** Weiterentwicklung von roboter- und computer-gestützten Trainingsmethoden nach Schädigungen des Nervensystems unter der Leitung der Uniklinik Balgrist und mit Beteiligung des Rehabilitationszentrums Affoltern des Kinderspitals.
- **Cell and Mouse Models for Human Diseases and their Potential Treatment:** Unter der Leitung der Klinik für Hämatologie am USZ befasst sich die Abteilung Onkologie des Kinderspitals im integrierten Forschungsprogramm «Human Hemato-Lymphatic Diseases» mit den Wechselwirkungen zwischen einem Tumor und seiner Umgebung.

# SCHLAF PRÄGT KINDER MIT

Schlafstörungen sind eine weltweite Epidemie. Sie treten häufig im Zusammenhang mit Atemwegs-, psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen auf, aber auch bei willentlicher Schlaf einschränkung oder Schichtarbeit. Ein Kompetenzzentrum der Universität Zürich soll das Wissen über den Schlaf und dessen Störungen vertiefen.

Forschungsbericht von Reto Huber

Die Zürcher Schlafforschung hat eine lange Tradition. Vor rund 30 Jahren wurde in Zürich das bis heute geltende Modell der Schlafregulation entwickelt. Das Modell zeigt, dass die Wechselwirkung zwischen Schlafbedürfnis und innerer Uhr von zentraler Bedeutung für die Leistungsfähigkeit und das Wohlbefinden der Menschen ist. Die der Schlafregulation zugrunde liegenden Mechanismen verstehen wir aber noch nicht. Entsprechend richtet sich die Behandlung von Schlafstörungen noch nach den Symptomen und nicht nach den Ursachen. Wenn wir die Behandlung besser und gezielter gestalten wollen, müssen wir die körperlichen Funktionen und deren Veränderungen bei Schlafstörungen besser verstehen.

## ZENTRUM FÜR DIE ZUSAMMENARBEIT

Das Ziel des klinischen Forschungsschwerpunktes «Schlaf und Gesundheit» der Universität Zürich ist es, dazu einen Beitrag zu leisten. Das kürzlich etablierte Zentrum für interdisziplinäre Schlafforschung (ZiS) soll als Kompetenzzentrum die Schlafmedizin, die

Schlafforschung und die Erforschung der zeitlichen Organisation des Organismus («Chronobiologie») in Zürich fördern und deren internationalen Stellenwert sichern. Im ZiS sind das Universitätsspital, das Kinderspital, der Kinder- und Jugendpsychiatrische Dienst, die Psychiatrische Universitätsklinik und mehrere der medizinischen Fakultät angehörnde Institute vertreten. Das ZiS soll Interaktionen und Kollaborationen zwischen Forschenden fördern, die Ausstattung von Zentrumseinrichtungen mit neuester Technologie ermöglichen und ein auf den Schlaf spezialisiertes Bildungsprogramm aufbauen.

Eines von sechs Teilprojekten des Forschungsschwerpunktes ist am Kinderspital Zürich angesiedelt. Das Ziel dieses Projektes ist es zu erforschen, welchen Einfluss der Schlaf auf die Plastizität des Gehirns von Kindern und Jugendlichen hat, die unter Verhaltens- und Entwicklungsstörungen, frühen Traumata (Hirnschlag, Epilepsie) und mit dem Schlaf einhergehenden Atemstörungen leiden. Entsprechende Erkenntnisse sollen dazu beitragen, dass therapeutische Interventionen verbessert sowie Lernleistungen und Neurore-

habilitation unterstützt werden können.

Die Studien sollen aufzeigen, dass ein umfassendes Verständnis der Abweichungen von einer normalen kindlichen Entwicklung nur unter Einbezug des Schlafes möglich ist. So könnte das grosse Schlafbedürfnis in der Kindheit darauf hindeuten, dass der Schlaf eine wichtige Rolle bei der Hirnentwicklung spielt.

**Prof. Dr. sc. nat. Reto Huber** ist Forschungsleiter der Abteilung Entwicklungspädiatrie und des Schlafzentrums am Kinderspital Zürich.

# GEGEN RÜCKFÄLLE BEIM KINDER-KREBS

Erkrankungen des Blutes, der Lymphdrüsen und des Knochenmarks sind weit verbreitet. Häufigste Ursachen sind Infektionen durch HIV oder Herpesviren sowie Krebs. Forscher wollen nun neue Wege finden, um Patienten besser helfen zu können. Grösste Herausforderung dabei ist das rasche Absterben der kranken Zellen ausserhalb des Körpers.

Forschungsbericht von Jean-Pierre Bourquin

Ein klinischer Forschungsschwerpunkt der Universität Zürich heisst «Human Hemato-Lymphatic Diseases». Er hat zum Ziel, menschliche Stammzellen oder Krebszellen in Mäuse mit Immunschwäche zu verpflanzen. Damit sollen normale und pathologische Vorgänge bei der Blutbildung und bei Abwehrzellen von Lymphdrüsen besser erforscht werden können.

Der klinische Forschungsschwerpunkt wird von der Klinik für Hämatologie des Universitätsspitals Zürich geleitet, welche mit der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, dem Institut für Neuropathologie des Universitätsspitals, dem Institut für Experimentelle Immunologie der Universität Zürich und der Abteilung Onkologie des Kinderspitals kooperiert. Das Teilprojekt am Kinderspital beschäftigt sich mit der Aufdeckung der Ursachen für therapieresistente Leukämien beim Kind und der Entwicklung neuer Behandlungsstrategien dafür.

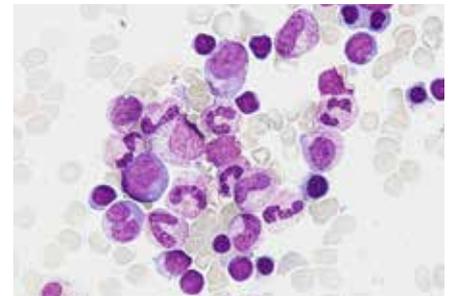
## ARBEIT MIT PROBEN VON PATIENTEN

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste Form von Krebs im Kindesalter. In den 60-er Jahren entwickelten Kliniker im Labor Substanzen, die heute noch das Rückgrat der Therapie bilden. Die Therapie-Konzepte in der Klinik wurden Schritt für Schritt

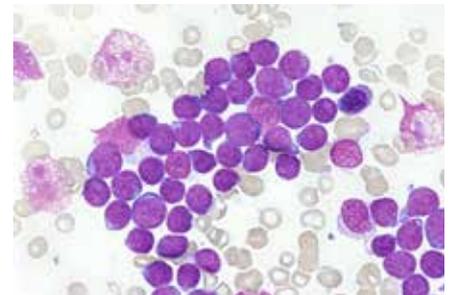
verbessert und damit grosse Fortschritte verzeichnet. Die Heilungsrate beträgt heute über 80 Prozent. Diese kann aber leider nur erzielt werden, wenn die Patienten einer durch die Therapie bedingten Toxizität («Giftigkeit») ausgesetzt werden. Zudem besteht das Problem der therapieresistenten Leukämien.

Es braucht deshalb neue Ansätze in der Forschung. Den Schlüssel dazu erhofft man durch die Ergründung der Mechanismen der Resistenz zu finden. Leukämiezellen sterben ausserhalb des Patienten aber nach wenigen Tagen ab. Wichtige Faktoren, welche das Leben der Zellen im Körper (in der sogenannten «leukämischen Nische») ermöglichen, fehlen dann in der Untersuchung.

Wir können nun aber seit kurzem die «leukämische Nische» in Mäusen mit Abwehrschwäche nachahmen und so das funktionelle Verhalten der Krebszellen von Patienten studieren. Unser erstes Ziel ist es, das Wissen um die ALL zu erweitern und die Wechselwirkungen zwischen ALL und deren «Nischen» im Hinblick auf die Therapie zu erforschen. So wollen wir analysieren, wie die Krebszellen des Patienten auf Hunderte von neuartigen therapeutischen Substanzen reagieren und ob sie abgetötet werden. Dies erreichen wir mittels einer mikroskopischen, automatisierten Bildgebung. Dadurch identifizieren wir in schnellem Takt jene therapeutischen



Gesundes Knochenmark...



... und leukämiekrankes Knochenmark unter dem Mikroskop.

Substanzen, welche die ALL-Zellen, nicht aber die normalen und gesunden, stützenden Knochenzellen abtöten. Zudem orten und charakterisieren wir Signale, welche das Überleben der ALL-Zellen ermöglichen. Die Wechselwirkungen zwischen dem Tumor und seiner Umgebung beeinflussen nämlich in relevanter Weise die Wirkung von Therapeutika. In Zukunft soll es gelingen, Therapien individuell dem einzelnen Patienten anzupassen und die Therapieverläufe besser vorherzusagen.

**PD Dr. med. Dr. nat. Jean-Pierre Bourquin** ist Leitender Arzt Onkologie am Kinderspital Zürich; wissenschaftlicher Mitarbeiter des hier beschriebenen Projektes ist Dr. Beat Bornhauser.

# BESSERE BETREUUNG VON IMMUNGESCHWÄCHTEN

Eine Schwäche des Immunsystems erhöht die Anfälligkeit für lebensbedrohliche Virus-Infektionen. Deren rasche Diagnose ist deshalb entscheidend für die medizinische Betreuung. Seltene oder unbekannte Viren entgehen bisher der Diagnostik. Forschende wollen nun mittels neuer Methoden schwer identifizierbare und unbekannte Viren nachweisen.

Forschungsbericht von Miriam Hoernes

Der klinische Forschungsschwerpunkt «Viral Infections» steht unter der Leitung der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene des Universitätsospitals Zürich (USZ). Diese arbeitet zusammen mit dem Institut für Virologie der Universität Zürich und den Abteilungen Immunologie, Infektiologie und Spitalhygiene sowie Knochenmarkstransplantation (KMT) des Kinderspitals Zürich.

Ziel des Forschungsschwerpunktes ist der Nachweis von Viren und deren Identifikation bei unklaren Erkrankungen von immungeschwächten Patienten; das soll deren medizinische Versorgung entscheidend verbessern. Die oben erwähnten Abteilungen des Kinderspitals untersuchen Kinder mit angeborener oder erworbener Immunschwäche und Immunschwäche bei Kindern nach KMT.

## SUCHE NACH GEFÄHRLICHEN VIREN

Bei Kindern mit angeborener oder erworbener Immunschwäche verlaufen Virusinfektionen oft deutlich schwerer und komplikationsreicher als bei immungesunden Kindern. Im Körper schlummernde Viren können wieder aktiv werden und zu fatalen Komplika-

tionen führen. Auch neu erworbene Viren, die bei Immungesunden keine oder wenig Symptome verursachen, können ähnlich gefährliche Erkrankungen bedingen. Neuerliche Beobachtungen und Untersuchungen bei drei Patienten des Kinderspitals waren mit ein Anlass zur Schaffung des Forschungsschwerpunktes. Die Kinder mussten sich wegen eines angeborenen schweren Immundefektes zeitgleich einer KMT unterziehen. Sie litten an den Zeichen einer Magen-Darm-Entzündung (Gastroenteritis). Ein Kind starb noch im Säuglingsalter an einer unklaren Gehirnentzündung (Meningoenzephalitis). Die Ursache dieser Erkrankungen konnte auf herkömmlichem Wege nicht identifiziert werden. Es wurde angenommen, dass die Viren – trotz Einhaltung verschärfter hygienischer Massnahmen – von Patient zu Patient übertragen worden waren. Nach weiterer Verschärfung der Massnahmen waren keine anderen immungeschwächten Kinder von diesen Viren betroffen.

## NEUE VERFAHREN

Nach über 300 Tagen und rund 140 Einzelanalysen gelang es dem Forschungsteam des Kinderspitals Zürich und seinen Partnern, den ursächlichen

viralen Erreger der Erkrankungen dieser drei Patienten zu identifizieren; möglich war das durch das Anlegen von Viruskulturen sowie Anwendung von Elektronen-Mikroskopie und Sequenzierung.

Ziel des klinischen Forschungsschwerpunktes «Viral Infections» ist es nun, anhand modernster Technologie unter Verwendung der nächsten Generation der Sequenzierungs-Technik die gesamte Viren-Population in klinischen Proben von Patienten zu erfassen; dabei sind nicht nur die bekannten, sondern auch die bisher unbekanntes und für immungeschwächte Patienten besonders gefährlichen Viren das Ziel. Diese Art der Virusanalyse soll später in der routinemässigen Diagnostik am Spital etabliert werden. Darauf aufbauend sollen Behandlung und Prognosestellung sowie hygienische Schutzmassnahmen für immungeschwächte Kinder und Jugendliche verbessert werden.

**Dr. med. Miriam Hoernes** ist Assistenzärztin in der Abteilung Immunologie/KMT am Kinderspital Zürich.

Weitere Mitarbeitende des Kinderspitals am Projekt sind  
PD Dr. Tayfun Güngör,  
Prof. Dr. Jana Pachlopnik Schmid,  
Prof. Dr. Janine Reichenbach (Immunologie/KMT),  
Prof. Dr. Christoph Berger und Prof. Dr. David Nadal (Infektiologie und Spitalhygiene).

# WIEDER BEWEGUNG FÜR KINDER

Für gesunde Menschen sind alltägliche Bewegungen eine Selbstverständlichkeit. Kinder mit Schädigungen des Nervensystems müssen die motorische Steuerung dieser Abläufe mühsam wieder erlernen. Therapien mithilfe von Robotern und Computern sollen das Training komplexer Bewegungsmuster verbessern.

Forschungsbericht von Hubertus van Hedel und Andreas Meyer-Heim, Foto von Gabriela Acklin

Die Wiederherstellung von Bewegungsfähigkeit nach Schädigungen des Nervensystems ist in den letzten zwanzig Jahren zu einem zentralen Teil der klinischen Versorgung (Neuro-Rehabilitation) von Kindern mit diesbezüglich angeborenen oder erworbenen Störungen geworden. Rehabilitative Massnahmen schliessen an Diagnostik und Akutversorgung an und zielen darauf, die Kapazität zur Erholung von Körperfunktionen so gut wie möglich auszunutzen. Rehabilitation ist immer auch eine Frage der Dosis: Studien haben gezeigt,

dass es wichtig ist, Bewegungen spezifisch für einzelne Aufgaben und mit vielen Wiederholungen und Varianten zu trainieren. Um Kinder und Jugendliche für ein solch intensives Training motivieren zu können, kommen zunehmend computerunterstützte Technologien und Roboter (auch «Games») zur Anwendung, dies in Ergänzung zu konventionellen Therapien.

## GUT FÜR ALLTÄGLICHE BEWEGUNGEN ...

Das Rehabilitationszentrum Affoltern (RZA) des Kinderspitals Zürich beteiligt sich gemeinsam mit der Uniklinik Balgrist, dem Universitätsspital Zürich und der ETH an einem klinischen Forschungsschwerpunkt. Dieser hat zum Ziel, Trainings besser auf die spezifischen Bedürfnisse eines individuellen Patienten zuschneiden zu können und so die Erholung von Bewegungsfunktionen zu verbessern. Das RZA entwickelt solche individuellen Trainings spezifisch für Kinder.

Trotz des Fortschritts mit roboterunterstützten Therapien ist die Unabhängigkeit der Patienten im täglichen Leben noch beschränkt. Wir vermuten, dass Roboter-Übungen derzeit noch zu sehr auf spezifische Bewegungen fokus-

siert sind und damit der Komplexität alltäglicher Bewegungen zu wenig gerecht werden. Gemeinsam mit Ingenieuren und «Serious Game Designern» versuchen wir, eine Umgebung aufzubauen, in der Patienten komplexere und alltagsorientierte Bewegungen trainieren können. So wird zum Beispiel das Gehen im Roboter-Gerät zusätzlich mit kognitiven oder motorischen Aufgaben kombiniert. In der Klinik werden wir die Anwendbarkeit und Effektivität dieser neuen Technologien untersuchen.

## ... UND FÜR DAS GEHIRN

Die Verbesserungen der alltäglichen Bewegungsfähigkeit basieren auf einer Reorganisation des Gehirns. Um zu untersuchen, ob die neuen Technologien auch diese Reorganisation besser unterstützen, müssen wir verstehen, wie sich das Gehirn unserer Patienten während der Rehabilitation verändert. Dies soll gemeinsam mit der Magnetresonanz (MR)-Forschungsgruppe von Ruth O’Gorman am Kinderspital Zürich geleistet werden.

**PD Dr. Hubertus van Hedel** ist Leiter der Pediatric Rehab Research Group.

**PD Dr. med. Andreas Meyer-Heim** ist ärztlicher Leiter im Rehabilitationszentrum Affoltern a. A. des Kinderspitals Zürich.



**Ein Videospiel auf dem Gehroboter: Verbessertes Training von komplexen Bewegungen ist das Ziel.**

# FÜR KINDER DAS BESTE

Schlusswort von Michael O. Hengartner

Vor 25 Jahren entdeckte ich als junger Biologiestudent mein Interesse für den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*. Das Tier sieht unscheinbar aus: Ein durchsichtiges, knapp millimeter-langes Würmchen, welches sich von Bakterien ernährt und normalerweise in faulen Äpfeln zu finden ist. Doch der Forschung hat *C. elegans* viel zu bieten. Was mich am meisten begeisterte, war sein schnelles Wachstum: Nur drei Tage braucht er, um sich vom Ei zum erwachsenen Wurm zu entwickeln. Für einen Entwicklungsbiologen ein Traum!

Die Entwicklung von *C. elegans* mag noch so beeindruckend sein, die Entwicklung eines Menschenkindes ist um Grössenordnungen komplizierter und wunderbarer. Jede Mutter, jeder Vater darf diese Entwicklung selber miterleben: Wie ein Kind das Laufen lernt, das Reden, Radeln, Lesen, Dichten...

Leider geht in dieser Entwicklung manchmal etwas schief. Auch sind Kinder gegen Krankheit und Unfall nicht besser geschützt als wir Erwachsene. Und wenn Kinder erkranken, wünschen sich die Eltern, dass sie die bestmögliche Behandlung erhalten. Doch woher weiss man, was für ein krankes Kind am besten ist?

Genau dieses Vorhaben – herauszufinden, was das Beste für kranke Kinder ist – verfolgen die Forscher



Foto UZH

des Kinderspitals Zürich mit grossem Einsatz seit vielen Jahren. Davon zeugen die vielfältigen Forschungsschwerpunkte, welche unter der Leitung des Kinderspitals oder in Partnerschaft mit weiteren universitären Spitälern und der Universität Zürich durchgeführt werden und in dieser Ausgabe beschrieben wurden. In diesen Schwerpunkten befruchten sich Grundlagen-, translationale und klinische Forschung gegenseitig mit dem gemeinsamen Ziel, neues Wissen zu erwerben und dieses in neue diagnostische Verfahren und Therapien umzuwandeln, um kranken Kindern eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen.

**Prof. Dr. Michael O. Hengartner** ist Professor am Institut für Molekulare Biologie und Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Zürich. Er ist zum Rektor der Universität Zürich ab 1. August 2014 gewählt worden.

## ERFOLGREICHE FORSCHUNG AM KINDERSPITAL

Im Jahr 2012 resultierten aus den Forschungen am Forschungszentrum für das Kind (FZK) die folgenden Publikationen und Auszeichnungen:

**229** Originalarbeiten (referiert)  
**3** Originalarbeiten (nicht referiert)  
**42** Andere Arbeiten (referiert)  
**44** Andere Arbeiten (nicht referiert)  
**4** Monografien

**3** Habilitationen  
**25** Dissertationen  
**4** Masterarbeiten  
**12** Preise und Ehrungen von nationaler und internationaler Bedeutung

Die Liste der Preise und Ehrungen sowie die vollständige Publikationsliste des FZK finden Sie in der Beilage oder auf: [www.kispi.uzh.ch/af/ForschungLehre.html](http://www.kispi.uzh.ch/af/ForschungLehre.html)



Foto Gabriela Acklin

# FORSCHUNG

## ... FÜR KINDER UND JUGENDLICHE

Das Forschungszentrum für das Kind (FZK) des Kinderspitals Zürich ist einzigartig in der Schweiz. Ziel ist es, bei der Prävention, bei der Heilung von Erkrankungen und Verletzungen und bei der Behandlung von Fehlbildungen das jeweils höchstmögliche Niveau zu erreichen. 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 eng 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

Die Projekte des FZK sind nur zu einem geringen Teil durch die öffentliche Hand finanziert. Kooperationen mit der pharmazeutischen und medizintechnischen Industrie bestehen, sind aber nicht auf allen Gebieten möglich. Deshalb braucht es private Spenden und Legate.

## ... FÜR DIE ZUKUNFT

Dank privater Spenden und Legate kann das FZK dringend benötigte Forschungsgeräte beschaffen, neue Methoden testen und einführen, die meist teuren chemischen Stoffe kaufen und Forschungs- wie 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 DIE FORSCHUNG

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

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

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



Bisherige Ausgaben des Forschungsmagazins:



Alle Ausgaben finden Sie unter [www.kispi.uzh.ch/news/](http://www.kispi.uzh.ch/news/) oder sind kostenlos zu beziehen bei:  
 Forschungszentrum für das Kind (FZK), Kinderspital Zürich, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich, [fzk@kispi.uzh.ch](mailto:fzk@kispi.uzh.ch)