

NR. 9 / 2015

FORSCHUNGS- MAGAZIN

Massarbeit gegen Krebs



UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

*Forschungszentrum
für das Kind FZK*

Inhalt

Editorial: Forschung nach Mass 1

Schwerpunktthema: Massarbeit gegen Krebs

Diagnose Blutkrebs

Patientenportrait 2

Von Lebensenergie und Zuversicht

Interview mit Felix Niggli 6

Gelder für die Krebsforschung

Projektbericht 9

Massgeschneiderte Behandlung

Forschungsbericht 11

Chance auf Heilung

Forscherportrait 13

Weitere Forschungsberichte

Transplantation von Stammzellen optimieren 16

Die Darmflora im Fokus 18

Mehr Lebensqualität dank fötaler Chirurgie 19

Einer Therapie auf der Spur 21

Von Päpsten und Polizisten

Exkurs 22

Austausch für den Fortschritt

Schlusswort 23

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



Diagnose Blutkrebs

Seite 2

Von Lebensenergie und Zuversicht

Seite 6

Chance auf Heilung

Seite 13

Austausch für den Fortschritt

Seite 23

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, Susanne Staubli | **Beratung:** Peter Stücheli-Herlach, Institut für Angewandte Medienwissenschaft, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW, Winterthur) | **Journalistische Textbeiträge:** Andrea Six, NZZ am Sonntag; Patrick Forny, Manuela Frey und Saskia Karg, Kinderspital Zürich | **Fotos:** Gabriela Acklin, Valérie Jaquet, Kinderspital Zürich | **Layout:** Susanne Staubli, Kinderspital Zürich | **Druck:** Rolis Print & Marketing Services, Regensdorf | **Auflage:** 5000 Exemplare

Das Forschungsmagazin erscheint jährlich und vermittelt einen Einblick in die Tätigkeit des FZK. Das Kinderspital Zürich dankt allen Autorinnen und Autoren, Patientinnen, Patienten, Eltern und Angehörigen, 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: Timm, 23 Jahre, erkrankte als Jugendlicher an Leukämie: Forschung ermöglicht Patienten wie Timm eine auf die individuelle Krankheit abgestimmte Therapie (Foto Valérie Jaquet).



Ein Leitziel der Forschung am Forschungszentrum für das Kind (FZK) ist, den Kindern massgeschneiderte Behandlungen zukommen zu lassen. Damit gewinnen sie mehr Lebensqualität, müssen weniger mit unerwünschten Wirkungen von Medikamenten und Therapien kämpfen oder werden im besten Falle schneller und anhaltend gesund. Heute bezeichnet man dies als «personalisierte Medizin» oder Präzisionsmedizin. Unsere Forschung ermöglicht es, Diagnostik und Therapien von bestimmten Krankheiten vermehrt auf individuelle Eigenheiten von Patienten abzustimmen und zu optimieren. Dies zeigt das vorliegende Forschungsmagazin in anschaulicher Weise. Lassen Sie sich berühren von Timm Schütz' Schicksal: Er erkrankte als Jugendlicher an Leukämie und wurde dank der Behandlung im Kinderspital Zürich wieder gesund. Timms Weg dahin war jedoch steinig, und genau so ergeht es manchen Forschenden auf dem Weg zu neuen Erkenntnissen. Man ist einer Therapie auf der Spur und steht kurz vor dem Durchbruch zu neuem Wissen, aber muss dazu viele Hürden überwinden – seien das etwa limitierte finanzielle Mittel oder die komplexen gesetzlichen Rahmenbedingungen. Ohne Unterstützung sind Fortschritte in der Forschung und schliesslich in der Therapie von kranken Kindern und Jugendlichen nicht möglich.

Wir hoffen, dass unserer Tradition für Präzision weiter Aufwind beschert wird und dass wir zusätzliche Mittel für die Forschung am FZK generieren können. Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre.



David Nadal

Diagnose Blutkrebs

Den Kopf hängen lassen kam für Timm Schütz nie in Frage: Mit 15 Jahren erkrankte er an Leukämie, heute gilt er als geheilt – dies auch dank einer ganz auf ihn zugeschnittenen Behandlung am Kinderspital Zürich.

Patientenportrait von Manuela Frey, Fotos von Valérie Jaquet

Timm Schütz ist ganz offensichtlich eine Kämpfernatur. Der junge Mann empfängt uns an einem gewittrigen Sommerabend in seiner Wohnung in Zürich, wo er zusammen mit seiner Freundin wohnt. Seine Erscheinung

«Mit 16 oder 17 schon zu sterben, wäre doch Wahnsinn gewesen»

ist beeindruckend. Timm Schütz strahlt Lebensfreude aus, vom ersten Augenblick an. So natürlich, wie er sagt: «Ich habe mir gedacht, mit 16 oder 17 schon zu sterben, wäre doch Wahnsinn gewesen», so unweigerlich stellt sich einem die Frage, wie es einem jungen Menschen gelingt, den Kampf gegen eine Krebserkrankung mit einer derart positiven, angriffigen Art aufzunehmen. Timm Schütz war noch nicht einmal 16 Jahre alt, als ihm der Arzt seine schlimmsten Befürchtungen bestätigte: Leukämie. Kinderspital. Chemotherapie.

Von roten und weissen Blutkörperchen

An diesen 31. Oktober 2008 erinnert sich der junge Mann gut. Er erinnert sich auch an das, was vor der Diagnose mit ihm los war: Stän-

dig war er blass, hatte oft am ganzen Körper Schmerzen, seine Nase blutete immer wieder, und er hatte Mühe mit dem Atmen. «Schon beim normalen Gehen kriegte ich kaum noch genug Luft», erinnert sich Timm. Als dann auch noch eine Lungenentzündung hinzukam, musste er zum Arzt. Dieser Arztbesuch veränderte alles. Timm Schütz weiss auch noch genau, wie er merkte, dass der Arzt etwas wusste, es ihm aber nicht gleich sagte. Dennoch hiess es sogleich, der Junge müsse ins Kinderspital. Dort erklärten ihm die Fachleute sachlich aber einfach, was Timm so krank machte, wie rote und weisse Blutkörperchen funktionierten und was in seinem Körper falsch lief. «Ich hatte das Glück, dass ich keine Ahnung hatte, was Blutkrebs ist und was das für mich bedeutete», meint Timm. Im Nachhinein ist er dankbar dafür: «So konnte ich mich auch in nichts reinsteigern. Bis ich realisierte, was mit mir los ist, hatte die Behandlung bereits seit einiger Zeit begonnen.»

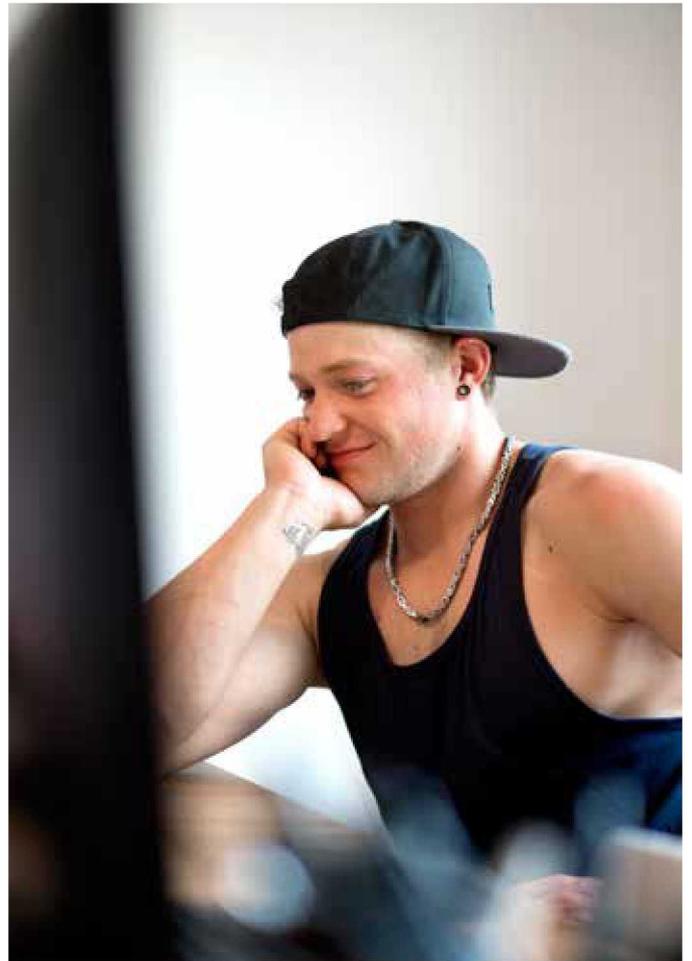
Timms starkes, optimistisches, ja fast heiteres Gemüt half ihm damals und hilft ihm auch jetzt. Sich an solche Momente zu erinnern ist nicht einfach, irgendwelchen Fremden davon zu erzählen ist zusätzlich schwer. Und doch bringt Timm Schütz nichts aus der Ruhe. Schon bald nach seiner Diagnose und dem Beginn der Therapien, aber auch nach dem

späteren Therapie-Ende, fragten immer wieder Medien an, die über Timms Schicksal, seinen Umgang mit der Krankheit und seinen Weg berichten wollten. Anfangs machte Timm mehr oder weniger auf Geheiss seines Vaters mit, wie er erzählt. «Aber eigentlich wollte ich das schon auch selber: anderen kranken Menschen und Kindern zeigen, dass sie nicht alleine sind. Einmal sprach mich eine Mutter an, sie bewunderte mich für meinen Mut – ihr Kind war ebenfalls an Leukämie erkrankt.»

Wenn die Energie schwindet

Dies waren Lichtblicke in zwei harten Jahren für Timm. Vor allem die Therapien zu Beginn der Behandlung am Kinderspital waren schlimm für ihn. Das Schlimmste jedoch war der Entzündungshemmer Cortison, den der Jugendliche ebenfalls einnehmen musste. Sein Körper litt nicht nur unter Chemotherapien und Bestrahlung, er war vom Cortison aufgedunsen. In seiner schlimmsten Phase war Timm körperlich so niedergeschlagen, dass er am liebsten nur noch hätte schlafen wollen: «Essen, Trinken, alles geht einfach nur noch durch dich hindurch, als könntest du nichts mehr aufnehmen. Ich fühlte mich ohne jegliche Energie, und das machte mich richtig wütend.»

Lichtblicke in dieser düsteren Zeit waren auch die Mitarbeitenden am Kinderspital. «Wenn ich sagte, dass der Stuhl im Behandlungszimmer unbequem sei, und ich lieber ein Bett hätte, stand auf einmal ein Bett da!» Timm Schütz muss grinsen, wenn er an die verschiedenen, aufheiternden Geschichten im Kispi zurückdenkt. «Immer kriegte ich zu



essen, es gab stets meine Wunschmenüs. Einmal gingen die Pflegenden sogar extra auf eine andere Station, weil die Patienten dort Eis essen durften und wir keines auf dem Essplan hatten. Sie holten extra ein feines Glacé für mich, das war toll.»

Persönliche Ziele immer im Blick

Timms Behandlung fand nicht durchgehend im Spital statt. Wenn er jedoch stationär bleiben musste, waren seine Schulkameraden da. Wann immer jemand Zeit hatte, kam ein Kollege, eine Kollegin, kamen sie gruppenweise vorbei. Auch die Eltern wichen nicht von Timms Seite. «Es war für mich sehr schön, dass sie in meinem Zimmer übernachten konnten», erinnert sich der junge Mann dankbar. Auch seinen Schulkameraden ist er dankbar für die Unterstützung. Wann immer er konnte, besuchte er auch während der Behandlungszeit die Schule – er war vor der Diagnose gerade in die 3. Oberstufe gekommen. Die schulischen Leistungen jedoch und

auch die Suche nach einer Lehrstelle, die in Timms damaligem Alter eigentlich wichtig gewesen wären, verkamen zur Nebensache. Die Schule war eine willkommene Abwechslung, nicht mehr und nicht weniger. Aber Timm hatte durchaus Ziele, wenn er zu dieser Zeit auch nicht die Kraft hatte, sie anzusteuern: Er wollte Maler werden. Die Lehrstelle jedoch musste warten bis nach Therapie-Ende.

Ich frage Timm Schütz zum Schluss, ob er je mit seinem Schicksal gehadert habe. Er verneint. «Was hätte das auch gebracht? Es wäre reine Energieverschwendung gewesen, und Energie hatte ich ja so schon wenig. Ich versuchte, einfach immer etwas zum Lachen zu finden, was mir eigentlich nie schwer fiel.» Wer so etwas sagt, verdient allergrössten Respekt.

Die Leukämie überwunden

Nach zwei Jahren war es so weit. Timm musste keine Medikamente mehr nehmen. Er absolvierte das zehnte Schuljahr und lernte danach Maurer. Die Frage, was wäre, wenn es zu einem Rückfall käme, wenn die Leukämie nicht überwunden wäre, kam nie auf. «Wenn es so kommt, dann kommt es halt so», dachte sich der mittlerweile 18-Jährige damals. Er denkt es wohl auch noch heute – obwohl Timm im Herbst 2015 fünf Jahre nach Therapie-Ende als geheilt gilt.

Heute arbeitet er als Maurer, macht Fitness, fährt gerne Velo und ist zufrieden so, wie sein Leben aktuell ist. «Was ich mache, mache ich gerne. Deshalb beschäftige ich mich noch gar nicht gross mit der Zukunft... wobei, eine weitere Sprache lernen und ein wenig reisen wären sicher auch noch schön; aber später», sagt der 23-Jährige und rückt seine Kappe zurecht. Heute Abend steht noch eine Runde Velo fahren auf dem Programm, die grauen Gewitterwolken draussen haben sich wieder verzogen.



Der 23-jährige Timm Schütz hat den Blutkrebs überwunden. Jahre der Therapie und der Ungewissheit haben ihn stark gemacht.



Von Lebensenergie und Zuversicht

Felix Niggli, Chef der Onkologie am Kinderspital Zürich, ist täglich mit dem Schicksal seiner Patienten konfrontiert. Warum die Kinderkrebs-Station trotzdem ein Quell der Zuversicht ist, erklärt er im Interview.

Interview von Andrea Six, Foto von Gabriela Acklin

Herr Niggli, ist Ihr Arbeitsgebiet nicht zum Verzweifeln?

Da muss ich widersprechen! Wenn ich einen schlechten Tag habe, kann ich auf die Bettenstation gehen, und das stellt mich auf. Kinder sind ganz besondere Patienten. Wenn sie krank sind, sind sie krank. Aber wenn es wieder aufwärts geht, sind sie wie Stehaufmännchen. In ihnen steckt so viel Lebensenergie und Zuversicht, das ist ansteckend.

Aber wenn der Krebs die Kleinsten trifft...wie viel Grausamkeit kann ein Mensch ertragen, als Patient, als Angehöriger – und als Arzt?

Mit der Diagnose Krebs bricht für die Familien erst einmal eine Welt zusammen. Doch wir können zu Recht hoffen. Bei Kindern kommen zwar furchtbar aggressive Krebsformen vor, die sich rasch ausbreiten. Und doch können

Kinder haben bessere Chancen, einfach weil sie jünger sind?

Nein. Die Biologie der Krebsarten ist eine andere als bei den Erwachsenen. Die entarteten Zellen haben völlig andere Eigenschaften. Und wir therapieren die Kinder auch anders.

Man könnte vermuten, dass Kinder sanftere Medikamente erhalten...

Ich würde sagen, ein gewisser Teil des Erfolges der pädiatrischen Onkologie ist, dass wir eben nicht sanfter sind, sondern eher härter, konsequenter. Bei einem Erwachsenen nehmen wir Rücksicht auf seine private Situation, seine Arbeit, seine Wünsche. Da einigt man sich vielleicht auch manchmal auf einen Kompromiss, bei dem dann die Behandlung nicht optimal verläuft. Bei einem Kind hingegen tolerieren wir keine solchen Kompromisse, sondern suchen bedingungslos die erfolgversprechendste Therapie. Damit nehmen wir mehr Nebenwirkungen in Kauf und gehen insgesamt näher an die Grenze des Erträglichen – ein Kind hat noch das ganze Leben vor sich. Ausserdem setzen wir auf eine stärkere Psyche. Erwachsene werden von der Krankheit auch nach der Behandlung psychologisch in einem anderen Ausmass als Kinder herausgefordert. Kinder packen diese Krankheit einfach

«Wir sehen auch Kinder mit kleinsten Chancen gesund werden»

wir diese Krebsarten mit Medikamenten besser aus der Bahn werfen als bei Erwachsenen. Die Heilungschancen sind also für Kinder sehr viel höher.



Prof. Dr. med. Felix Niggli leitet seit 1999 die Abteilung für Onkologie am Kinderspital Zürich.

besser an, auch seelisch. Und man darf nicht vergessen, dass sich unsere Therapien immer auf evidenzbasierte Behandlungsstudien abstützen (siehe «Zur Sache» Seite 8).

Also liegen Verzweiflung und berechtigte Hoffnung sehr nah beieinander?

Ja – und manchmal sieht es auf den ersten Blick ganz anders aus: Zu uns kommen Kinder mit einer Krebserkrankung, die rein statistisch gesehen eine grosse Chance auf Heilung hätten – sagen wir zu 90 Prozent. Da hoffen natürlich alle – erwarten geradezu, dass das Kind gesund wird. Und trotzdem kann genau dieser Mensch zu den 10 Prozent gehören, die wir nicht retten können. In diesen Momenten wünscht man als Arzt so sehr, die neuen Medikamente wären schon gefunden. Aber wir sehen auch Kinder mit den kleinsten Chancen gesund werden. Ein gutes Beispiel ist Daniel*, der mit vier Jahren an Leukämie erkrankte. Erst freuten wir uns alle, als die Therapie anschlug. Dann, nach anderthalb Jahren, waren die Krebszellen auf einmal

wieder da. Die Eltern sind dann so furchtbar erschüttert, wenn sie diese Diagnose hören. Als Arzt hat man das Gefühl, versagt zu haben. Und dann schöpft man Hoffnung. Wir Mediziner wissen, da ist eine Heilungschance, mit anderen Kombinationen an Medikamenten, auch wenn nicht gleich hoch wie beim ersten Mal. Die Familie von Daniel hat die Kraft gefunden, diesen Schlag zu ertragen. Heute ist Daniel fertig mit der Behandlung. Der Bub besucht die Primarschule, spielt Hockey, ist ein aufgestellter Kerl. Auch beim damals 15-jährigen Timm ist die Zuversicht nie versiegt (siehe Seite 2). Er hatte zwar keinen Rückfall, kämpfte jedoch während der zweijährigen Behandlung mit Nebenwirkungen. Gerade für einen Jugendlichen, der sich viel mehr eigene Gedanken macht, sich nicht mehr so schnell von den Eltern trösten lässt, ist eine solche Situation sehr schwer.

Ich bewundere unendlich, wie Patienten und Familien so etwas meistern. Mit dieser Sicherheit «wir schaffen das schon». Das gibt mir viel in meinem Beruf. Bei Daniel wie bei Timm

*Name geändert

hat das Labor bis heute keine Krebszellen mehr nachgewiesen.

Im Labor können Sie testen, ob der Krebs geheilt ist?

Wir haben 1994 das diagnostische Onkologielabor am Kinderspital aufgebaut. Eine unserer absoluten Stärken ist eine Technik, bei Leukämie nach den Krebszellen zu suchen. Wir messen heute im Labor zentral für die ganze Schweiz die sogenannte minimale Resterkrankung aller Leukämiefälle. Je nachdem, ob wir Krebszellen finden, passen wir die Behandlung an.

Ausserdem teilen wir jede Leukämie-Erkrankung in verschiedene Subtypen ein, abhängig davon, welchen Zelltyp wir vorfinden. Auch darauf wird die Behandlung eingestellt. Es gibt Patienten, die aufgrund dieser Zell-Arten ein besonders hohes Risiko haben, bei anderen hingegen ist die Prognose günstig. Für jeden Patienten gibt es also eine eigene für ihn massgeschneiderte, dem Risiko angepasste Therapie.

Warum muss dann weiter geforscht werden, wenn die Behandlung bereits so ausgefeilt ist?

Noch immer verlieren wir Kinder, denen wir nicht helfen konnten. Manche Leukämie-Typen

reagieren einfach nicht auf die Medikamente und lassen sich durch nichts kleinkriegen. Wir wollen verstehen, warum solche resistenten Krebsarten entstehen, und wie ihnen beizukommen ist. Derzeit erforschen wir neue Mittel, die in solchen Fällen wirken könnten. Damit neue Substanzen auch angewendet werden dürfen, müssen bald und zügig klinische Studien folgen. Ich habe da grosse Hoffnungen.

Verlören Krebserkrankungen damit ihren Schrecken?

So weit sind wir noch nicht. Heute machen wir die Patienten schwer krank mit unserer Behandlung. Jeder Arzt wünscht sich, er könnte dies verhindern. Wenn alles gut geht, erholen sich die Kinder und leben gesund weiter. Doch es gibt immer wieder einen Krankheitsverlauf, bei dem ein Patient während der Behandlung stirbt – etwa an einer schweren Infektion. Kürzlich mussten wir ein Kind nach Genf ausfliegen, weil seine Leber aufgrund von Nebenwirkungen versagte und nur am Genfer Spital eine Spezialbehandlung möglich war. Wenn wir Therapien gefunden haben, die nur dem Krebs, nicht aber dem Kind schaden, dann bin ich zufrieden.



ZUR SACHE

Aus der Not geboren – zum Vorbild geworden

Leukämie ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Viele Jahre galt sie als unheilbar, bis 1952 eine der ersten Patientinnen weltweit am Kinderspital Zürich geheilt wurde. Doch die Chancen blieben für die meisten verzweifelt gering.

Aus der Not heraus, einen Fortschritt nicht allein stemmen zu können, suchte in den 1970er-Jahren die pädiatrische Onkologie in der Schweiz den Kontakt zu amerikanischen Kollegen. So kam es früher als in jeder anderen Disziplin zu einem weltweiten Kampf gegen die Krankheit, indem fortan bei Kinderkrebs-Fällen nach gemeinsamen

Mustern gefahndet wurde. Vorerst tauschten sich die Schweiz, Amerika und Australien aus, später vernetzte sich das Kinderspital Zürich vermehrt mit den Nachbarländern.

Die Behandlung wurde nun rascher erprobt, da die internationalen klinischen Studien über Patientenzahlen verfügten, von denen andere Fachgebiete nur träumen konnten. Heute ist jede Behandlung eines krebserkrankten Kindes zeitgleich eine Chance für alle anderen Krebspatienten weltweit, von den Erfahrungen des Krankheitsverlaufs zu profitieren. Für die Schweiz sammeln die Forschenden am Kinderspital Zürich die Daten der Leukämie-

Fälle. Während in den Anfängen der internationalen Zusammenarbeit ein einfaches Meldeverfahren erdacht wurde, ist in der Zwischenzeit der Aufwand um das Vielfache gestiegen, um allen Vorschriften gerecht zu werden. Dennoch bleiben die klinischen Therapiestudien der wesentliche Quell des Fortschritts in der Onkologie (siehe auch Portrait des Forschenden Nicolas Gerber auf Seite 13).

Mittlerweile profitieren alle medizinischen Disziplinen von internationalen Behandlungsstudien nach dem Vorbild der Kinderonkologie.



Die leukämiekranke Lara singt ihr Lieblingslied «Farfallina», kleiner Schmetterling. Sie ist am Kinderspital Zürich in Therapie.

Gelder für die Krebsforschung

Wie Spenden für das Forschungszentrum für das Kind (FZK) konkret verwendet werden, zeigt das Forschungsprojekt der Krebsimmunologin Simone Bürgler. Sie untersucht die Rolle der T-Helferzellen beim Blutkrebs ALL. Dank dem Charity Golfturnier 2014 erhält sie neu die Unterstützung durch eine Doktorandin.

Projektbericht von Manuela Frey, Foto von Gabriela Acklin

ALL steht für die akute lymphatische Leukämie, ein Blutkrebs, der schon die Kleinsten treffen kann und so rasant verläuft, dass ein vormals gesundes Kind innerhalb weniger Wochen schwer erkrankt. Die Krebszellen vermehren sich bei ALL so rapide im Knochenmark, dass die Krankheit unbehandelt nach

kurzer Zeit lebensbedrohlich wird. Während ihres PostDocs an der Universität Oslo hatte Simone Bürgler bei einer anderen Blutkrebsart herausgefunden, dass bestimmte T-Helferzellen Krebszellen im Wachstum unterstützen können, statt sie zu bekämpfen. Ob dies auch bei ALL der Fall ist, kann die Forscherin

nun dank Spenden zusammen mit einer Doktorandin am Forschungszentrum für das Kind (FZK) am Kinderspital Zürich untersuchen.

Auf dem Weg zu einem neuen Therapieansatz

Im gesunden Menschen orchestrieren die T-Helferzellen die Immunabwehr. Sie helfen unter anderem Blutzellen bei deren Vermehrung. T-Helferzellen können jedoch nicht unbedingt zwischen gesunden und den bösartigen Blutzellen der ALL unterscheiden. Deshalb untersuchen die beiden Forscherinnen, ob gewisse T-Helferzellen die unerwünschte Vermehrung von bösartigen Zellen fördern. Fernziel ist, solche «fehlbaren» T-Helferzellen zu identifizieren und zu entfernen, um damit die Therapie gegen ALL schlagkräftiger zu machen.

Organisatorische und finanzielle Herausforderungen

Das laufende Forschungsprojekt liefert ein kleines, aber wertvolles Puzzlestück im Kampf gegen ALL. Simone Bürgler steht noch ganz am Anfang des Weges zu neuen Erkenntnissen. Jede Unterstützung ist deshalb wichtig. Eine Herausforderung, die sich im Vorfeld stellte, waren die Knochenmarkproben von Patienten, an denen geforscht wird. ALL tritt auf der Zellebene in ganz unterschiedlichen Formen auf. Deshalb müssen Proben von möglichst vielen verschiedenen Patienten untersucht werden, um allgemeingültige Aussagen machen zu können. Diese Voraussetzung macht das Forschungsprojekt sehr komplex,

arbeitsintensiv und kostspielig. Die auf den ersten Blick stattliche Summe von CHF 100'000 reicht jedoch nur für einen Teil der Tätigkeiten im Rahmen des gesamten Doktorats: Damit werden zwei Drittel des Lohnes der Doktorandin finanziert sowie ein Teil der Untersuchungen an den Patientenproben. Mittlerweile stellt die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe (SPOG) den beiden Forscherinnen die Knochenmarkproben aus einer zentralen, so genannten Biobank zur Verfügung. Diese organisatorische Unterstützung sowie das Geld aus dem Golfturnier sind eine grosse Motivation für Simone Bürgler, unermüdlich weiter zu forschen. Ihr Hauptantrieb sind jedoch die schwerkranken Patienten, denen sie mit ihrer Forschung vielleicht einmal eine bessere Therapie ermöglicht.



Massgeschneiderte Behandlung

Die Heilungschancen von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) sind heute dank grossen Fortschritten in Diagnose und Therapie sehr gut. Ziel einer Therapie-Studie am Kinderspital Zürich ist es, die Behandlung von Betroffenen noch genauer auf den Patienten abzustimmen.

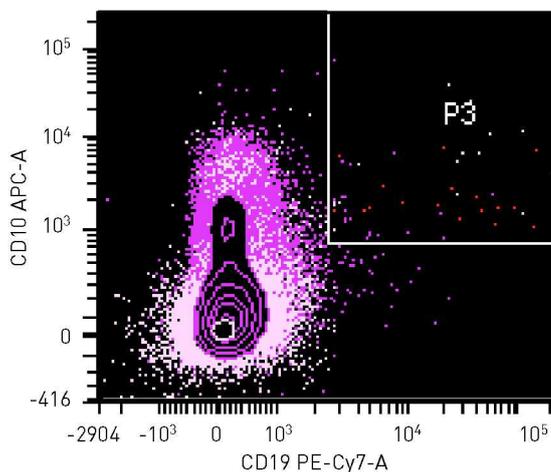
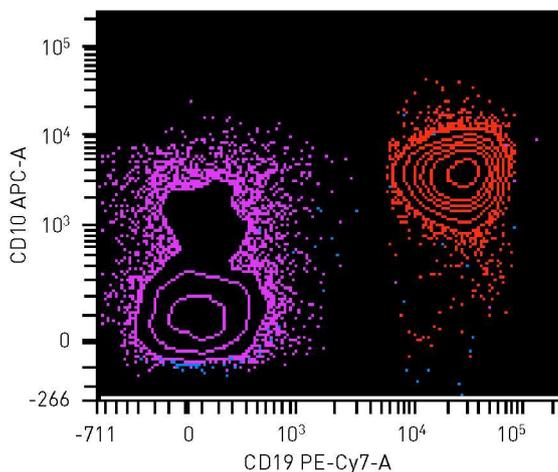
Forschungsbericht von Nicole Bodmer

Bis vor ungefähr 30 Jahren führte die akute lymphatische Leukämie (ALL) innerhalb weniger Wochen zum Tod der betroffenen Kinder und Jugendlichen. Dank den modernen Untersuchungsmethoden und intensiver Chemotherapie gelten heute fünf Jahre nach der Diagnosestellung etwa 90 Prozent der ALL-Patienten als geheilt. In der Schweiz werden die meisten Patienten im Rahmen einer internationalen Studie behandelt, an der sich mehrere Zentren im In- und Ausland beteiligen – so auch das Kinderspital Zürich. Das Bestreben einer der laufenden Studien am Forschungszentrum für das Kind (FZK) ist es, die Patienten mittels neuen Untersuchungstechniken in bestimmte Risiko-Kate-

gorien einzuteilen. Damit soll die Behandlung besser auf den einzelnen Patienten und dessen individuelle ALL abgestimmt sowie bei Bedarf frühzeitig intensiviert werden.

Schnellere Diagnostik dank neuer Methode

In der Schweiz erfolgen Diagnostik, Interpretation und Abschätzen des Risikos aller Patienten am nationalen Leukämierferenzzentrum des Kinderspitals Zürich. Üblicherweise erfolgt die Einteilung von erkrankten Kindern und Jugendlichen in die Risiko-Kategorien



Untersuchung des Knochenmarks zum Diagnosezeitpunkt (linke Abbildung) und nach zwei Wochen Behandlung (rechte Abbildung). Die rote «Wolke», welche die Leukämiezellen abbildet, ist dank der Therapie in der rechten Abbildung nicht mehr darstellbar.

nach fünf und zwölf Wochen Behandlung. Dabei wird unter anderem berücksichtigt, wie die Leukämiezellen auf eine Chemotherapie ansprechen (minimale Rest-erkrankung, MRD). Für die MRD-Testung hat sich die sogenannte PCR-basierte Identifikation als Methode etabliert. Mit dieser Methode kann eine Leukämiezelle unter 100'000 Zellen gefunden werden. Nachteilig dabei ist, dass diese Methode aufwendig und kostenintensiv ist, nur in spezialisierten Labors durchgeführt wird und Resultate erst nach etwa vier Wochen vorliegen. In einer aktuellen Studie am FZK wird deshalb zu einem früheren Zeitpunkt – bereits nach zwei Wochen Behandlung – eine MRD-Diagnostik mit einer neuen Methode eingeführt, die auf dem Prinzip der Durchflusszytometrie (siehe Abbildung Seite 11) beruht. Die Sensitivität dieser neuen Methode ist im Vergleich zur oben genannten PCR-basierten Methode niedriger (1 unter 10'000 Zellen), sie liefert jedoch bereits innert eines Tages Resultate und ist deutlich kostengünstiger. Bei den Schweizer Patienten der laufenden Studie werden die beiden Untersuchungsmethoden parallel durchgeführt und die Resultate verglichen. Die bisherigen Ergebnisse stimmen dabei erstaunlich gut überein.

Frühzeitig reagieren

Dank der Einführung der neuen Methode können ALL-Patienten mit besonders ungünstiger Prognose früher erkannt werden und erhalten rascher eine intensivere Behandlung. Patienten mit hervorragendem Therapieansprechen profitieren ihrerseits von der Möglichkeit einer reduzierten und damit weniger toxischen Chemotherapie. Zusätzlich erhalten auch die betroffenen Eltern eine sehr frühe Auskunft über die Leukämieerkrankung ihres Kindes und das bisherige Ansprechen auf die verabreichte Therapie. Wie verlässlich die Vorhersage mit dieser zusätzlichen MRD-Testung ist, wird nun in der internationalen Studie an mehr als 4000 Patienten weiter untersucht.

Dr. med. Nicole Bodmer ist Oberärztin und ALL-Studienärztin in der Abteilung für Onkologie am Kinderspital Zürich.

Chance auf Heilung

Der klinische Forscher Nicolas Gerber will Wege finden, um jungen Krebspatienten mit sehr schlechten Heilungschancen neue Therapien zu ermöglichen.

Forscherportrait von Manuela Frey, Foto von Gabriela Acklin



Dr. med. Nicolas Gerber ist Oberarzt in der Abteilung für Onkologie am Kinderspital Zürich. Er ist Facharzt mit Schwerpunkt Kinderonkologie, hat zusätzlich einen Facharzttitel FMH für Pharmazeutische Medizin und leitet die Early Phase Clinical Trial Unit der Abteilung für Onkologie.

Nicolas Gerber, woran forschen Sie gerade?

Aktuell bauen wir innerhalb der Abteilung für Onkologie eine Organisationsstruktur auf, die man «Early Phase Clinical Trials» nennt. Konkret heisst das, dass wir klinische Studien durchführen: Einerseits mit neuen Medikamenten, die auf dem Markt für Kinder noch nicht zugelassen sind, und andererseits mit neuartigen Kombinationen von Medikamenten, die so noch nicht erforscht worden sind. Solche Studien führen wir als Mitglied eines grossen europäischen Netzwerks namens ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer) durch, übrigens als einzige kideronkologische Abteilung der Schweiz.

Sie forschen am Patienten für den Patienten...

Genau. Wir prüfen neue Therapien bei Patienten mit verschiedensten Tumorerkrankungen, die auf bestehende Therapien nicht angesprochen haben. Dies sind üblicherweise Kinder oder Jugendliche, die schon mehrere Therapien mit verschiedenen Medikamenten oder anderen Therapiemodalitäten hinter sich haben und bei denen die Ärzte mit üblichen Medikamenten keine Chance auf Heilung mehr sehen. Zum Beispiel behandelte unser Leukämie-Team kürzlich eine Patientin aus der Türkei mit einer akuten lymphatischen Leukämie. Ihre Krankheit hatte nicht auf die traditionellen Chemotherapeutika angesprochen und das Mädchen hatte somit mit den bisher zugänglichen Medikamenten keine Chance auf Überleben. Die behandelnden Ärzte der Patientin hörten, dass wir den Einschluss

in eine Studie mit einem Medikament anbieten, das für Kinder noch gar nicht zugelassen ist. Es koppelt die einzelnen Leukämiezellen direkt an körpereigene Abwehrzellen, so dass die Leukämiezellen ganz gezielt angegriffen und abgetötet werden können. Die Patientin ist aus der Türkei angereist, wir haben sie mit dem Medikament behandelt...

...und Sie waren dabei nicht sicher, ob dieses Medikament wirkt...

Das sind wir nie, aber glücklicherweise wirkte es bei dieser Patientin. Nach der Behandlung liessen sich im Labor keine Spuren der Erkrankung mehr nachweisen. Der nächste Schritt ist nun, dass die Patientin in ihrem Heimatland eine Stammzelltransplantation bekommt mit dem Ziel, die übriggebliebenen, aber nicht mehr nachweisbaren Leukämiezellen abzutöten. Eine Transplantation wäre gar nicht erst möglich gewesen, wenn die Leukämiezellen vorher nicht hätten stark reduziert werden können.

Worum geht es sonst noch bei solchen Studien?

In diesen Studien prüfen wir auch die Verträglichkeit von neuen Medikamenten, was dabei hilft, herauszufinden, mit wie hohen Dosen Kinder behandelt werden können. Zudem werden auch biologische Eigenschaften von Tumorzellen untersucht. Dies, um voraussagen zu lernen, bei welchen Patienten ein Medikament wirken wird und bei welchen nicht.

Was ist Ihre persönliche Motivation, solche klinischen Studien durchzuführen?

Es ist motivierend, unseren Patienten Zugang zu modernster Medizin anbieten zu können. Wir hoffen jeweils, dass es uns zumindest gelingt, den Verlauf der Krankheit zu verzögern und dem Patienten und seiner Familie damit mehr Zeit bei möglichst guter Lebensqualität zu verschaffen. Noch schöner wäre es, unsere Patienten mit solchen Medikamenten zu heilen. Wir wissen aber, dass es in diesen schwierigen Fällen nicht immer gelingen wird, und

dies diskutieren wir mit der Familie jeweils auch offen, bevor sie sich entscheiden, an einer Studie teilzunehmen. Wichtig bei solchen Studien ist aber auch der Erkenntnisgewinn für zukünftige Patienten. Zudem finde ich es äusserst spannend, dass wir die Entwicklung neuer Medikamente aus nächster Nähe begleiten und sogar einen Beitrag dazu leisten dürfen.

Welche Herausforderungen werden sich in Zukunft noch stellen?

Dies sind sicher einerseits die zunehmenden Anforderungen aus Gesetzen und Verordnungen, welche an die Durchführenden solcher Studien gestellt werden: Studien sind unglaublich teuer und aufwändig geworden. Man stelle sich vor: Nur schon bevor wir jeweils den ersten Patienten in eine neue Studie einschliessen können, hat unser Team gut und gerne 100 Arbeitsstunden eingesetzt, und zwar einen grossen Teil davon für Administration. Wenn es sich um eine Studie handelt, welche von der Pharmaindustrie nicht unterstützt wird, sind es noch mehr.

Aus medizinischer Sicht ist die grosse Herausforderung aber zu lernen, wie solche neuen Medikamente am besten eingesetzt werden. Vermutlich würden viele davon erst optimal wirken, wenn wir sie bereits in der Ersttherapie und in Kombination mit anderen Medikamenten oder mit anderen Therapieoptionen einsetzen würden. Zudem müssen wir noch viel lernen, um genaue Voraussagen treffen zu können, welche von diesen Medikamenten für einen individuellen Patienten am meisten Erfolg versprechen. Da stehen wir noch am Anfang eines langen Wegs.



Forschungs- berichte

Richtungsweisende Forschungsprojekte zu Themen aus der Hochspezialisierten Medizin (HSM): Stammzelltransplantation, Gastroenterologie, Fötale Chirurgie und Seltene Krankheiten



Transplantation von Stammzellen optimieren

Die Transplantation von blutbildenden Stammzellen ist die Therapie der Wahl für eine Vielzahl von angeborenen und erworbenen Krankheiten. Zur Vorbereitung wird beim Empfänger das gesamte Immunsystem zerstört und nach der Transplantation durch Spenderzellen wieder aufgebaut. Dieser Prozess verläuft heute noch nicht optimal und soll nun verbessert werden.

Forschungsbericht von Mathias Hauri-Hohl, Abbildung von Susanne Staubli

Damit das Immunsystem eines Menschen seine Aufgaben wie das Abwehren von Pilzen, Bakterien und Viren erfüllt, braucht es T-Zellen. Diese werden im Thymus, einem Organ des Immunsystems, geschult und reifen danach dort aus. Zentral bei ihrer Entwicklung ist die Unterscheidung zwischen «fremd» und «eigen». Dies erlernen die T-Zellen in der Interaktion mit sogenannten Thymusepithelzellen (TEZ). Daraus gehen T-Zellen hervor, die gegenüber körpereigenen Zellen tolerant sind. Die Thymusepithelzellen ihrerseits brauchen die

Interaktion mit den reifenden T-Zellen, um zu überleben (siehe Abbildung 1).

Den Teufelskreis durchbrechen

In der Vorbereitung einer Stammzelltransplantation, der sogenannten «Konditionierung», bleibt diese Wechselwirkung aus und es resultiert ein Teufelskreis: Durch die Konditionierung mittels Chemotherapie oder

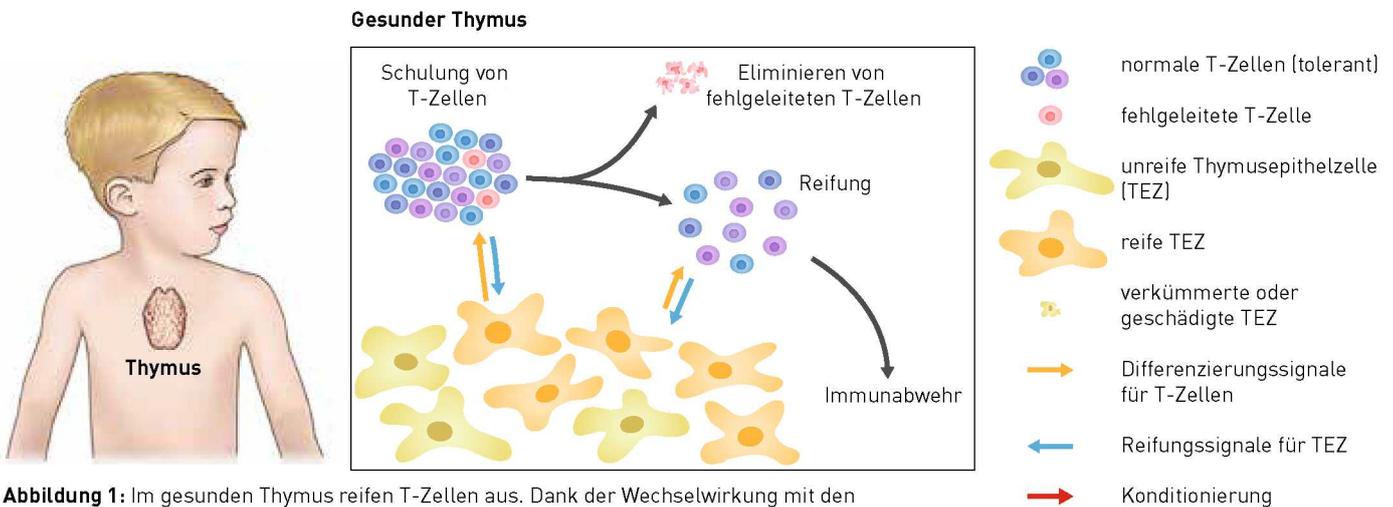


Abbildung 1: Im gesunden Thymus reifen T-Zellen aus. Dank der Wechselwirkung mit den Thymusepithelzellen (TEZ) entwickeln sie sich korrekt.

Bestrahlung werden die T-Zellen im Körper des Patienten/Empfängers zerstört. In der Folge sind auch die Thymusepithelzellen betroffen, da die Überlebenssignale der T-Zellen ausbleiben. Hinzu kommt, dass die Thymusepithelzellen als direkte Nebenwirkung der Konditionierung ebenfalls geschädigt werden (siehe Abbildung 2a). Somit funktioniert das neue Immunsystem nach der Transplantation nicht so schnell wie gewünscht. Dies führt zu einer erhöhten Infektanfälligkeit. Dazu kommt, dass fehlgeleitete T-Zellen den Thymus verlassen und die eigenen Körperzellen angreifen (siehe Abbildung 2b). Ein Ziel der aktuellen Forschung am Forschungszentrum für das Kind (FZK) ist es, diesen Teufelskreis zu durchbrechen.

Weniger Schäden durch Konditionierung

Die Forschenden arbeiten daran, jene Signale zu identifizieren, welche direkt (durch die Konditionierung) oder indirekt (Ausbleiben der Wechselwirkung) für das Absterben der Thymusepithelzellen verantwortlich

sind. Eine gezielte Dämpfung dieser Signale während und nach der Konditionierung soll helfen, einen Verlust der Thymusepithelzellen zu verhindern oder zumindest zu reduzieren. Zudem prüfen die Forschenden die Gabe von Substanzen, welche das Überleben der Thymusepithelzellen begünstigen, um diese solange zu erhalten, bis die Überlebenssignale von den T-Zellen des Spenders übernommen werden (siehe Abbildung 3). Letztlich sollen diese Strategien den transplantierten Kindern helfen, in kürzest möglicher Zeit ein normal funktionierendes Immunsystem zu etablieren. Dies hilft, lebensbedrohlichen Infektionen vorzubeugen und Organschäden durch fehlgeleitete T-Zellen zu vermeiden. Die Kinder finden somit rascher wieder in ein normales Leben zurück.

Dr. med. Dr. phil. nat. Mathias Hauri-Hohl ist Leiter Forschung Stammzelltransplantation am Kinderspital Zürich.

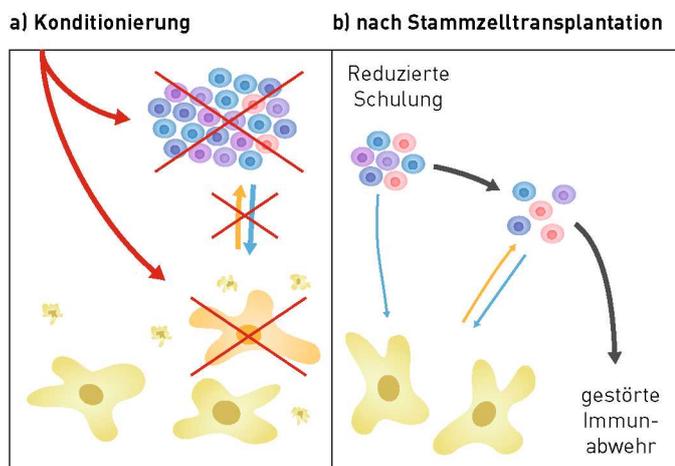


Abbildung 2: Die konventionelle Konditionierung zerstört T-Zellen und schädigt die Thymusepithelzellen (TEZ). Fehlgeleitete T-Zellen gelangen in den Körper.

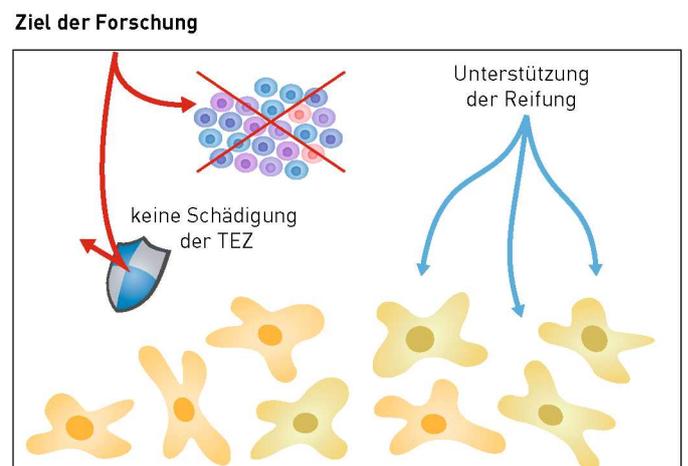


Abbildung 3: Optimierte Konditionierung



Die Darmflora im Fokus

Wenn ein Kind zur Welt kommt, ist dessen Darm steril. Gleich nach der Geburt beginnt die Darmbesiedelung mit Bakterien. Die Erforschung der Darmflora von gesunden Säuglingen bringt neue Erkenntnisse, wie Babys mit Koliken geholfen werden könnte.

Forschungsbericht von Van Pham

Um zu verstehen, wie sich die Darmflora in gesunden Babys entwickelt, wurde am Kinderspital Zürich eine Langzeitstudie durchgeführt. Dazu untersuchten die Forschenden den Stuhl von 40 gesunden Kindern während den ersten sechs Lebensmonaten. Darin wurden mittels Sequenzier-techniken verschiedene Bakterien identifiziert. Anhand ihrer Stoffwechsel-Funktion wurden die Bakterien in verschiedene Gruppen unterteilt. Eine der ersten Gruppen, die den Darm besiedeln, sind die Milchsäure-abbauenden Bakterien. Dies macht aufgrund der grösstenteils milchhaltigen Ernährung bei Säuglingen Sinn. Milchzucker wird in Milchsäure umgewandelt und steht diesen Bakterien als Nahrung zur Verfügung.

Nützliche und schädliche Effekte

Weil zuviel Milchsäure zu gesundheitsschädigenden Konsequenzen wie Übersäuerung, Herzrhythmusstörungen und Nervenschädigung führen kann, spielen die Milchsäure-abbauenden Bakterien beim gesunden Kind eine wichtige Rolle: Sie sind für die Entgiftung der Milchsäure verantwortlich. Diese wichtige Bakterien-gruppe kommt jedoch in diversen Untergruppen vor. Wie die Forschenden herausgefunden haben, gehen diese Untergruppen beim Abbau von Milchsäure unterschiedlich vor. Die Bakterien brauchen zwar alle Milchsäure als Ausgangssubstanz, produzieren dabei aber die unterschiedlichsten Produkte, wie zum Beispiel Wasserstoff oder Schwefelwasserstoff. Wasserstoff könnte für eher leicht verlaufende Darmsymptome wie Koliken verantwortlich sein. Schwefelwasserstoff blockiert eine

wichtige Energiequelle für Enterozyten (Darmschleimhautzellen), die Butyrat-Oxidation. Gewisse Bakterien stellen beim Abbau von Milchsäure jedoch auch nützliche Nährstoffe wie Butyrate für die Darmzellen her.

Testen mittels Simulation

Diese neuen Entdeckungen bei gesunden Kindern führten zu der Idee, das Milieu der Bakterien und dessen Gleichgewicht im Darm von kranken Säuglingen so zu beeinflussen, dass vor allem jene Milchsäure-abbauenden Bakterien vorherrschen, die Nährstoffe für Enterozyten bereitstellen, aber keine gesundheitsschädigenden Produkte herstellen. Als nächsten Schritt planen die Forschenden deshalb, eine Art «Mini-Reaktor» zu verwenden, in welchem ein komplettes Darm-Milieu simuliert werden kann. So soll getestet werden, ob sich bestimmte Bakterien als sogenannte Probiotika eignen und damit aktiv zum Aufbau und Erhalt einer stabilen Darmflora beim Säugling beitragen könnten.

Van Pham ist PhD-Studentin am Institut für Lebensmittelwissenschaften, Ernährung und Gesundheit der ETH Zürich und forscht an der Abteilung für Gastroenterologie und Ernährung am Kinderspital Zürich.

Mehr Lebensqualität dank fötaler Chirurgie

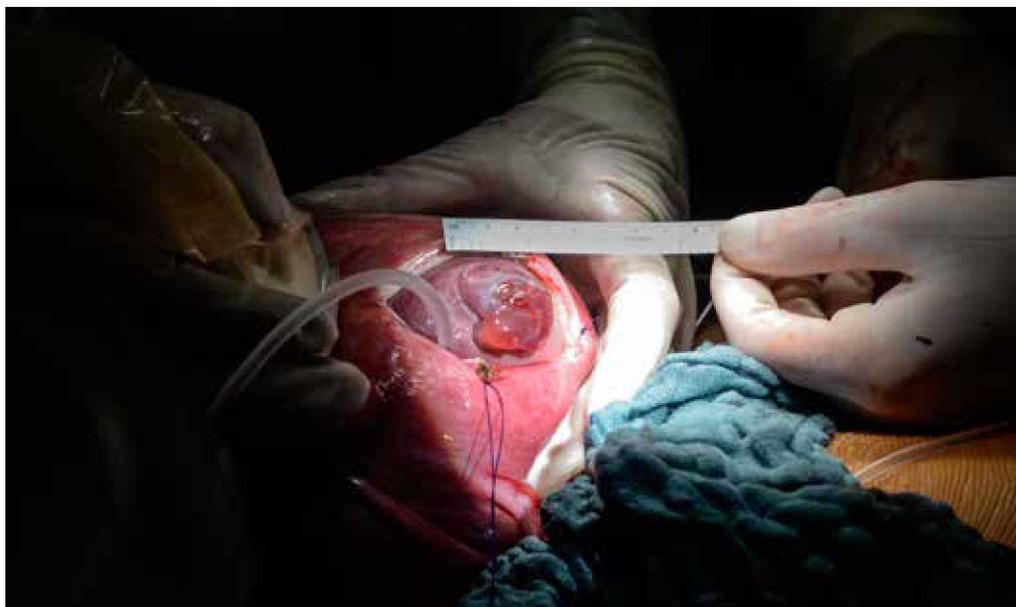
Seit 2010 operieren Chirurgen des Kinderspitals Zürich zusammen mit Geburtshelfern des Universitätsspitals Zürich ungeborene Kinder mit einer Spina bifida («offener Rücken») erfolgreich schon im Bauch der Mutter. Klinische Studien zeigen, welche Vorteile die fötale Chirurgie als jüngste Disziplin der Hochspezialisierten Medizin (HSM) betroffenen Kindern bietet.

Forschungsbericht von Ueli Möhrten, Foto von Gabriela Acklin

Spina bifida oder auch Myelomeningocele (MMC) ist eine komplexe Fehlbildung des Neuralrohrs, aus dem sich normalerweise während der Embryonalzeit das Rückenmark entwickelt. Kinder mit dieser Fehlbildung sind fast immer sehr stark und lebenslang körperlich und manchmal auch geistig beeinträchtigt. Sie haben Probleme beim Gehen bis hin zur vollständigen Lähmung der Beine. Zudem leiden die Betroffenen an

einem Wasserkopf und haben Probleme mit der Blasen- und Darmfunktion. Beim «offenen Rücken» muss die offene Stelle zwingend operativ verschlossen werden, da ansonsten lebensbedrohliche Infektionen drohen. Bis vor einiger Zeit ist dieser Eingriff erst nach der Geburt erfolgt. In einer bahnbrechenden Studie in den USA, der «Management of Myelomeningocele Study», wurden betroffene Föten bereits im Mutterleib operiert.

Während der Operation: Offene Gebärmutter mit exponiertem kindlichen Rücken. Gut sichtbar ist die blasig aufgetriebene Spina bifida.



Diese Kinder hatten einen klar besseren Krankheitsverlauf mit weniger Spätfolgen als die erst nach der Geburt operierten Kinder. Seit fünf Jahren wenden auch Chirurgen des Kinderspitals Zürich diese technisch und logistisch sehr anspruchsvolle Operationstechnik an. Die Eingriffe finden im Universitätsspital Zürich am «Zentrum für Fetale Chirurgie, Diagnostik und Therapie» in enger Zusammenarbeit mit Geburtshelfern und weiteren Spezialisten aus Anästhesie und Neonatologie statt. Es zeigen sich bisher auch in Zürich sehr ermutigende Resultate.

Klare Vorteile der fötalen Operation

Die Einführung einer neuen Behandlungsmethode erfolgt zwingend mit einer umfassenden wissenschaftlichen Datenerfassung und -auswertung. Bisher wurden 27 fötale Operationen erfolgreich durchgeführt und ausgewertet. Alle Föten sowie auch deren Mütter haben den intrauterinen Eingriff problemlos überlebt. Die Operationen fanden zwischen der 22. und der 26. Schwangerschaftswoche statt. 20 dieser Babys wurden bereits via Kaiserschnitt geboren (Stand August 2015). 19 Kinder zeigten nach der Geburt eine praktisch normale allgemeine Entwicklung. Ein Kind ist an einem nicht behandelbaren Atemversagen verstorben, dessen Ursache unklar ist.

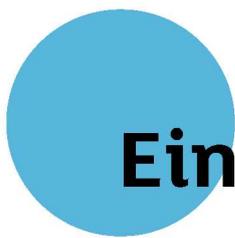
Die bis jetzt am Kinderspital Zürich dokumentierten Verläufe zeigen insgesamt klare Vorteile der fötalen Chirurgie bei Spina bifida: Von den vorgeburtlich operierten Kindern haben nur 44 Prozent einen Wasserkopf, der operativ behandelt werden musste. Bei den nach der Geburt operierten Kindern beträgt diese Rate 85 bis 90 Prozent. Ausserdem zeigen die vorgeburtlich operierten Kinder mehrheitlich eine bessere motorische Funktion der Beine, als aufgrund der Höhe der Läsion des Rückenmarks zu erwarten wäre. Schliesslich gibt es bei mehreren der vor der Geburt operierten Kinder (wenigstens vorläufig) keine Hinweise für

Probleme mit der Funktion von Blase oder Darm, wie sie bei allen erst nach der Geburt versorgten Kindern immer vorhanden sind.

Wegweisende neue Therapie

Diese positiven Zürcher Resultate bestätigen die in der US-Studie gezogene Schlussfolgerung, dass die vorgeburtliche Versorgung eines offenen Rückens bei dafür qualifizierenden Patienten einen neuen, vielversprechenden Behandlungsstandard darstellt. Diese neue und hochspezialisierte Therapie wird weltweit nur in einigen wenigen Zentren angeboten. Sie bietet dem Ungeborenen mit MMC heute die beste Chance für ein Leben mit deutlich weniger Einschränkungen.

PD Dr. med. Ueli Möhrlen ist Leitender Arzt und Leiter des Fachbereichs für Viszeral-, Thorax- und Fetalchirurgie der Chirurgischen Klinik am Kinderspital Zürich.



Einer Therapie auf der Spur

Alle der über 500 verschiedenen angeborenen Stoffwechselkrankheiten gehören zu den seltenen Krankheiten. Deren Erforschung ist schwierig: Forschungsgelder und Vorwissen gibt es wenig, und Krankheitsmodelle fehlen teilweise gänzlich. Ein Projekt über Methylmalonazidurie (MMA) zeigt, wie es Forschende am Kinderspital Zürich trotzdem schaffen, neue Therapieansätze zu entwickeln.

Forschungsbericht von Patrick Forny

Die Methylmalonazidurie (MMA) ist eine sehr schwere Krankheit des Stoffwechsels. Ihr liegt eine Mutation (Genveränderung) zugrunde, welche dazu führt, dass der Körper des erkrankten Kindes Bestandteile von Eiweissen nicht mehr richtig abbauen kann. Sein Körper häuft dabei Substanzen an, mit denen er sich selber vergiftet. Obwohl viele von MMA betroffene Kinder überleben, kämpfen sie mit Langzeitschäden der Nieren und des Gehirns. Viele Patienten brauchen eine wiederkehrende Dialyse-Behandlung (Blutreinigungsverfahren) und weisen Bewegungsstörungen auf. Einige sind immer auf einen Rollstuhl angewiesen. Obwohl die Ursache (Genmutation) der MMA bekannt ist, sind die Prozesse und Mechanismen in den Zellen der Patienten auf molekularer Ebene noch grösstenteils unbekannt. Innerhalb des klinischen Forschungsschwerpunktes «radiz – Rare Disease Initiative Zürich» der Universität Zürich werden deshalb in verschiedenen Projekten seltene Krankheiten untersucht. Das Ziel der Initiative ist, die Krankheitsprozesse auf Gen-, Protein-, Zell- und Organismus-Ebene besser zu verstehen. Am Beispiel der MMA versuchen Forschende an der Stoffwechselabteilung des Kinderspitals Zürich herauszufinden, wie diese sehr schwere Krankheit entsteht und verläuft.

Auf Spurensuche in den Genen

Zur Untersuchung der genetischen Ursache werden verschiedene Patienten-Mutationen geprüft und deren Effekt auf der Proteinebene getestet. Die Forschenden

haben dabei entdeckt, dass gewisse Mutationen zu einem instabilen Protein führen. Diese Genmutationen sind aus therapeutischer Sicht besonders interessant, weil dabei so genannte Hilfsmoleküle als Therapie zum Einsatz kommen könnten, die das Protein wieder stabilisieren. Obwohl die Forschenden bereits solche stabilisierenden Moleküle gefunden haben, steckt dieser neue Therapieansatz noch in den Kinderschuhen – allerdings mit guten Aussichten: Bei anderen Stoffwechselkrankheiten wird er bereits in klinischen Studien getestet.

Weiterer Fokus auf Organschäden

Zudem versuchen die Forschenden herauszufinden, wie es zur Schädigung von Nieren und Gehirn kommt. Derart komplexe Phänomene, in welche der gesamte Organismus involviert ist, können die Fachleute nicht im Reagenzglas erforschen. Für die komplexen Studien haben sie nun ein neues Mausmodell entwickelt. Dabei wurde eine konkrete Patienten-Mutation ins Erbgut einer Maus eingeschleust, welche gemäss ersten Resultaten viele Charakteristika der MMA sehr genau simuliert. Dieses Mausmodell soll zusätzlich das Studium von neuartigen Therapien wie der oben erwähnten Hilfsmoleküle vorantreiben.

Dr. med. Patrick Forny ist MD-PhD Student an der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten am Kinderspital Zürich.



Von Päpsten und Polizisten

In der Behandlung von kranken oder verunfallten Kindern und Jugendlichen unterstehen Bluttransfusionen am Kinderspital Zürich den heute strengen nationalen Sicherheitsstandards. Benötigte Blutspenden werden via regionale Dienste abgewickelt. Dass dem nicht immer so war, zeigt ein kurzer Blick in die Geschichte.

Exkurs von Andrea Six

Die Geschichte der Bluttransfusion beginnt mit einer grausamen Anekdote am Ende des Mittelalters. 1492 lässt sich Papst Innozenz VIII angeblich das Blut von drei Buben bringen, damit die Kraft der Kinder auf ihn überginge. Zwar trinkt der Papst das Blut, am Ende des alchemistischen Experiments sterben jedoch alle Beteiligten an der Prozedur. Mehr Erfolg hatte in der Neuzeit ein britischer Arzt, der 1666 Blut von einem Kampfhund in die Vene eines Cocker-Spaniels übertrug. «Dem Hund geht es sehr gut», berichtete ein Chronist und dokumentierte so eine der ersten geglückten Bluttransfusionen der Geschichte. In den wissenschaftlichen Fachblättern der Zeit wurde nun diskutiert, ob wohl der Charakter und die Erziehung des Spenders auf den Empfänger übergehen würden. Würde ein Jagdhund das Apportieren verlernen, wenn er Blut eines Kampfhundes erhielte? Weniger erwähnenswert erschien es den Forschern, dass der spendende Hund den Vorgang nicht überlebte. Nach vielen missglückten Experimenten gelang die moderne Bluttransfusion erst, als im Jahr 1901 die Blutgruppen entdeckt wurden. Schon kurz nachdem 1940 schliesslich auch das System der Rhesusfaktoren erkannt worden war, verstand man es am Kinderspital Zürich bereits, unkompliziert und effizient das passende Blut für eine Transfusion zu

beschaffen. In seiner Chronik berichtet Walter H. Hitzig, Begründer der Kinderimmunologie in Europa und bis 1989 am Kinderspital Zürich tätig, wie man in Zeiten ohne moderne Blutbanken zeitnah einen passenden Spender fand: «Wenn in einer Notfallsituation eine Transfusion indiziert war, wurde improvisiert, ein Spender gesucht und sofort angezapft. Beim Spitalpersonal wurde man meist fündig, aber Rhesus-negative Spender waren rar. Deswegen wurde beim Polizeikorps nach Freiwilligen gesucht. Dazu fragte die Laborantin bei der Polizei an, ob etwa Benz.2 oder Müller.4 zur Verfügung stünden, und gewöhnlich brauste kurz danach ein schweres Motorrad die Steinwiesstrasse zum Kinderspital hinauf, und ein Athlet streckte seinen Arm zum Aderlass aus.»*

Die spendenden Polizisten überstanden die Prozedur allesamt gut und wurden erst Jahre später mit einem Apéro aus ihrer gemeinnützigen Dienstleistung verabschiedet, als Zürich über einen modernen Blutspendedienst verfügte.

*Sinngemäss zitiert aus: Chronik der hämatologisch-immunologischen Abteilung des Universitäts-Kinderspitals Zürich. Walter H. Hitzig. Neujahrsblatt der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich, 217. Stück. 2015

Austausch für den Fortschritt

Schlusswort von Yasmine Inauen



Das Kinderspital Zürich lernte ich in einem Sommer der achtziger Jahre kennen. Ich sortierte in der Abteilung für Bilddiagnostik Röntgenbilder ein, um mein Studium zu finanzieren. Ich war beeindruckt von der Vielfalt der Fälle, die allein in der Röntgenabteilung zu finden war. Schon damals wurde mir klar, dass das Kinderspital Zürich international anerkannt war. Als Leiterin der Abteilung Internationale Beziehungen der Universität Zürich (UZH) zeigt sich dies viele Jahre später bei der Lektüre des aktuellen Forschungsmagazins erneut. Das «Kispi» zeichnet sich durch hochspezialisierte, individuelle Behandlung aus, die auf ausgezeichneter Forschung beruht. Ob es sich um Grundlagenforschung handelt oder um klinische Studien, die direkt am Patientenbett stattfinden: Das Kinderspital Zürich gehört zur Spitze Europas und in einigen Sparten sogar zur Weltspitze.

Es bestehen wertvolle internationale Partnerschaften, die Kindern im In- und Ausland zu bester medizinischer und chirurgischer Behandlung verhelfen und an denen sich viele Kinderärztinnen und -ärzte des Kinderspitals Zürich beteiligen. Auch die Forschung ist ohne internationale Kooperationen nicht mehr denkbar. Im Rahmen eines Symposiums an der Makerere Universität in Uganda, einer Partneruniversität der UZH, lernte ich, dass der Lymphdrüsenkrebs Burkitt Lymphom zwar in der Subsahara endemisch ist, aber in der Schweiz sporadisch vorkommt. Deshalb ist eine Kooperation zwischen Forschenden in Kampala und Zürich für alle Seiten gewinnbringend. Internationale Zusammenarbeit bei Krebserkrankungen, aber auch wie in diesem

Heft vorgestellt in der fötalen Chirurgie oder bei den seltenen Krankheiten wird in Zukunft eine noch entscheidendere Rolle spielen. Ziel ist die stetige Optimierung in der Diagnostik und Therapie von kranken Kindern und Jugendlichen. Gemeinsame internationale Studien oder der Austausch von Forschenden sind dabei wichtige Faktoren. Ich freue mich, wenn ich mit meiner Abteilung etwas dazu beitrage, dass kranken Kindern künftig noch schneller und besser geholfen werden kann. Unterstützen auch Sie die Forschung am Forschungszentrum für das Kind (FZK) des Kinderspitals Zürich, indem Sie einen liberalen internationalen Austausch von Forschenden befürworten und sich dafür einsetzen.

Dr. Yasmine Inauen leitet die Abteilung Internationale Beziehungen der Universität Zürich.



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 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)
Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zürich
Telefon +41 44 266 72 31
fzk@kispi.uzh.ch



Links: Im Laufe einer Stammzell-Transplantation sind die Tage im Spital lang. Hier bringt die durch Spenden finanzierte Kunst- und Ausdruckstherapie Farbe und Abwechslung (Foto von Valérie Jaquet).

Bisherige Ausgaben des Forschungsmagazins:



1/2007
Der Lebensqualität auf der Spur



2/2008
Zukunft dank Technik



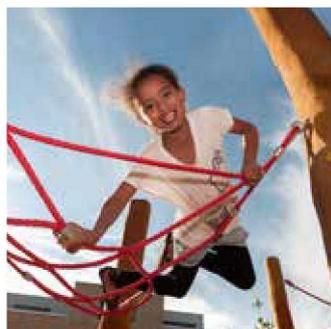
3/2009
Wissen schafft Hilfe



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

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