

NR. 11/2017

FORSCHUNGS- MAGAZIN

Kindernarkose heute und morgen

Inhalt

Editorial	1
Schwerpunktthema: Kindernarkose heute und morgen	
Mit Erdbeerduft ins Land der Träume Patientenportrait	2
Wichtigster Sicherheitsfaktor: Erfahrung Interview mit Markus Weiss	6
Bluttransfusionen noch sicherer gemacht Forschungsbericht	10
Weniger hungrig oder durstig in die Narkose Forschungsbericht	12
Weitere Forschungsberichte	
Ein «neues» Gen für neue Perspektiven	16
Hoffnung für Kinder mit nur einer Herzkammer	18
Den Signalwegen des Körperfetts auf der Spur	20
Wenn die falschen Proteine fusionieren	22
Kinderarzt mit Schauspieltalent Forscherportrait	24
Exzellenz in der Forschung Schlusswort	27
Ihre Spende für unsere Forschung	28
Online: Publikationsliste sowie Preise und Ehrungen auf www.kispi.uzh.ch/fzk	



Mit Erdbeerduft ins Land der Träume

Seite 2

Wichtigster Sicherheitsfaktor: Erfahrung

Seite 6

Hoffnung für Kinder mit nur einer Herzkammer

Seite 18

Kinderarzt mit Schauspieltalent

Seite 24

Impressum

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

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

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

Titelfoto: Patientin Anja wartet in ihrem Spitalzimmer geduldig auf den Eingriff an ihrem Herzen. Vor der anstehenden Narkose hat sie keine Angst. (Foto von Valérie Jaquet)

Selten sieht man sie, doch würde niemand einer Operation zustimmen ohne sie: die Anästhesisten. Ihre Kernkompetenz ist die Beeinflussung von Körperwahrnehmung und Bewusstsein. Unvorstellbar, dass noch vor gut 150 Jahren Operationen ganz ohne Narkose durchgeführt wurden. Heute dagegen ist eine solche für jeden Patienten massgeschneidert. Eine Narkose braucht es beim Kind nicht nur für chirurgische Eingriffe, sondern auch für viele diagnostische Untersuchungen. Dies geschieht am Kinderspital Zürich etwa 9000 Mal pro Jahr. Was aber passiert bei einer Narkose genau mit dem Kind? Worauf muss geachtet werden, dass möglichst keine Nebenwirkungen auftreten?

Als neuer Direktor des Forschungszentrums für das Kind (FZK) habe ich die Ehre, Ihnen unser jährlich erscheinendes Forschungsmagazin vorzustellen. Dabei kann ich auf die exzellente Arbeit von David Nadal aufbauen, der in den verdienten Ruhestand getreten ist. Ohne seinen Weitblick und seine Begeisterung für Forschung im Dienste des Kindes wären wir am FZK heute nicht dort, wo wir sind. Mit Ihrer Unterstützung haben auch Sie, liebe Leser, dazu beigetragen.

Dieses Heft bietet eine Kostprobe unserer spannenden und vielfältigen Forschung mit dem Schwerpunkt Anästhesie. Ich wünsche Ihnen viel Spass beim Lesen.

Matthias Baumgartner





Mit Erdbeerduft ins Land der Träume

Einem Kind die Narkose zu erklären, ihm die Angst zu nehmen vor dem herbeigeführten «Einschlafen», womöglich noch mit unzähligen fremden Menschen und Apparaten um einen herum, ist schwierig. Die Anästhesie-Spezialisten am Kinderspital Zürich lassen sich dazu einiges einfallen – zum Beispiel Erdbeerduft für Narkosemasken.

Patientengeschichte von Manuela Frey, Fotos von Valérie Jaquet

Anja ist soeben eingeschlafen – auf der Liege im hochmodernen Herzkatheter-Labor des Kinderspitals Zürich, bereit für eine Untersuchung ihres Herzens. Sandra Schenk, die Mutter des achtjährigen Mädchens, verlässt den Raum in Begleitung einer Pflegenden. Sie kämpft mit den Tränen und muss ein paarmal tief durchatmen. Im Nachhinein meint sie, dass es sie vor allem mitgenommen habe, wie ihre sonst so tapfere und starke Tochter auf der OP-Liege zu weinen begonnen hat. «Das hat mich schon sehr belastet», sagt sie und ergänzt: «Dann musste ich mir jedoch sagen, dass Anja nicht stark zu sein braucht – schon gar nicht für mich. Es ist in Ordnung, wenn sie Angst hat, sie ist ja noch ein Kind. Und es ist ebenfalls in Ordnung, wenn mich auch die vierte Anästhesie meiner Tochter noch so beschäftigt.» Zu diesem Zeitpunkt weiss Sandra Schenk noch nicht, dass der Eingriff bei Anja sieben Stunden dauern und keine allzu guten Neuigkeiten bringen wird.

Dabei hat am frühen Morgen desselben Tages alles nach Plan begonnen. Zur gemeinsam mit den Anästhesisten und den Pflegenden abge-

machten Zeit nimmt Anja ein Medikament, das beruhigt und zugleich bewirkt, dass sich Kinder nach dem Aufwachen aus einer Narkose an nichts mehr erinnern können; auch nicht an allfällige Angst oder Schmerzen. Als wir das aufgeweckte und sportliche Mädchen aus dem Kanton Solothurn an diesem Morgen im Zimmer besuchen, ist die Stimmung etwas gedrückt. Für Anja ist die Situation am schwierigsten: «Ich habe ja eigentlich gar nichts und muss trotzdem ins Spital.» Damit meint sie, dass sie weder krank sei noch etwas von ihrem angeborenen Herzfehler merke, auch dann nicht, wenn sie Sport treibt, mit den anderen Kindern in ihrem Alter spielt oder tanzt. Das Jazztanzen ist Anjas grosse Leidenschaft.

Das Mädchen war mit einem Loch in der Herzscheidewand zur Welt gekommen. Bereits nach ein paar Wochen musste Anja ein erstes Mal am Kinderspital Zürich operiert werden, damals noch von René Prêtre, dem ehemaligen Chefarzt Kinderherzchirurgie. Der Defekt an ihrem Herzen wurde vorerst behoben; im Alter von dreieinhalb Jahren stellten die Ärzte jedoch weitere Unregelmässigkeiten fest und



Geduldig wartet Anja auf den Eingriff.

es zeigte sich: Anjas Aorta war verengt und eine Herzklappe funktionierte nicht richtig. Das Mädchen erhielt einen Schrittmacher zur Unterstützung ihres Herzens. An einer der regelmässigen Kontrollen danach konnten die Fachleute am Kinderspital feststellen, dass Anja trotz allem noch Herzrhythmusstörungen zu haben schien; ein 24-Stunden-EKG – unter anderem bei körperlicher Anstrengung wie dem Tanzen – bestätigte diesen Verdacht.

Wie das Glacé-Aroma in die Narkosemaske kommt

Aus diesem Grund sind Anja und ihre Mutter nun erneut ans Kispri gekommen. Eine Untersuchung im Herzkatheter-Labor soll Gewissheit bringen, wodurch die Störungen verursacht werden. Und so warten Mutter und Tochter in Anjas Zimmer auf die insgesamt vierte Narkose des Mädchens. Da der letzte Eingriff vor über vier Jahren stattgefunden hat, kann sich Anja daran nicht mehr erinnern. Angst hat sie trotzdem keine. Sie zeigt uns wunderschöne Bilder, die sie gemalt hat, und

erzählt zusammen mit ihrer Mutter von ihrer Familie und den älteren Brüdern. Angesprochen auf die doch recht umfangreiche und allenfalls auch belastende Krankheitsgeschichte ihrer Tochter meint Sandra Schenk mit Nachdruck: «Anja ist so viel mehr als ihr Herz. Das haben wir uns immer vor Augen gehalten, wenn der Alltag der Familie mit einem herzkranken Kind wieder einmal hektisch wurde.»

Über den bevorstehenden Eingriff sind die beiden am Tag zuvor bereits aufgeklärt worden. Im Gespräch mit einer Oberärztin aus der Anästhesie konnten Anja und ihre Mutter alles besprechen und fragen, was sie wissen wollten. Ein Thema dieses Gesprächs war, mit welchem Duft Anja denn gerne einschlafen möchte. Um das Vorhalten der Anästhesiemaske für die Kinder möglichst angenehm zu gestalten, kommen am Kinderspital Zürich sogenannte Duftstifte in den Varianten Erdbeere, Vanille und Schokolade zum Einsatz. Damit werden die Masken eingerieben, und das Kind nimmt vor der Narkose einen wohlriechenden, vertrauten Duft wahr. Entwickelt hat diese Stifte Goran Lamešić, der Leiter der Anästhesie-



Immer dabei: Ob im Spitalzimmer, auf dem Weg durch die Gänge in das Herzkatheter-Labor oder bei der Narkose selber, Anjas Mutter weicht nicht von der Seite ihrer Tochter.

pflege. Vor ungefähr zwölf Jahren hatte es bereits ein ähnliches Produkt aus den USA gegeben, das nach einem Zwischenfall jedoch vom Markt genommen wurde. Aus Mangel an Alternativen tüftelte Lamešić bei sich zuhause und mit seiner damals fünfjährigen Tochter als Versuchsperson selber an der Herstellung solcher Duftstifte. Das Ergebnis sind Stifte, die aussehen wie Leuchtmarker zum Hervorheben von Text – mit dem Unterschied, dass jene im Kinderspital nach typischen Kinderglacé-Aromen riechen. «Es handelt sich dabei um Lebensmittelaromen aus Schweizer Produktion, die absolut unbedenklich sind in der Anwendung», sagt Lamešić. «Ich hatte zu Beginn noch mit anderen Düften gearbeitet, aber als ich merkte, dass Kinder definitiv nicht auf Orange stehen, entschied ich mich für die Klassiker Erdbeere, Vanille und Schokolade. Leider ist es dem Hersteller bis jetzt noch nicht gelungen, einen Nutella-Geruch anzufertigen», sagt er augenzwinkernd.

Infusion oder Maske – Sicherheit aber auch Komfort sind zentral

Anja hat für ihre Narkose den Erdbeerduft ausgewählt. Der Termin im Herzkatheter-Labor rückt näher, und schon geht es für Anja samt Patientenbett auf die Reise ins Bettenhaus, wo das Herzkatheter-Labor zu finden ist. Frau Schenk ist etwas überrascht, dass sie ins Labor mitgehen und während der Narkoseeinleitung so nah bei Ihrer Tochter bleiben darf. Sogar beim Vorhalten der Anästhesiemaske kann sie Anja und das Anästhesieteam unterstützen. Jochen Elfgen, Oberarzt der Anästhesie am Kinderspital, und sein Team kümmern sich sehr einfühlsam um Anja und ihre Mutter. Gemeinsam mit Anja werden die nächsten Schritte der Narkoseeinleitung besprochen. «Bei den meisten Kindern leiten wir die Narkose mittels der Gesichtsmaske ein und legen die Infusionsleitung erst, wenn das Kind schläft. Das ist für die meisten Patienten sicher und komfortabel. Bei älteren Kindern und in besonderen medizinischen Situationen



führen wir die Narkoseeinleitung über die Infusionsleitung durch», erklärt Jochen Elfgen. Besonders bei Kindern, die Erkrankungen des Kreislaufs, der Lunge oder des Magen-darmtraktes haben, sowie bei Notfalleingriffen biete dieses Vorgehen zusätzliche Sicherheit. Im Hinblick auf Anjas Kreislaufsituation hätte das Team zwar gerne eine Infusionsleitung zur Narkoseeinleitung gehabt. «Die Punktion hat aber leider nicht auf Anhieb geklappt», sagt Elfgen, «und als wir gesehen haben, dass Anja verängstigt wirkt, haben wir im Team rasch abwägen müssen, was für Anja die medizinisch beste Lösung ist – eine möglichst angstfreie Narkoseeinleitung oder die zusätzliche Sicherheitsmarge durch einen erneuten Versuch einer Infusionsleitung. Mit zwei erfahrenen Kaderärzten und einer erfahrenen Pflegekraft sind wir heute jedoch personell stark aufgestellt. Deshalb haben wir uns für die Maskeneinleitung entscheiden können.» Bei Anja funktioniert die Maske gut, auch wenn dabei ein paar Tränen fließen. Und diese beschäftigen ihre Mutter jetzt auf dem Gang vor

dem Herzkatheter-Labor. «An einem gewissen Punkt muss man sein Kind einfach den Fachleuten überlassen», sagt sie nachdenklich. «Da gibt es nichts anderes, man funktioniert einfach. Ich weiss aber, dass Anja hier am Kinderspital gut aufgehoben ist.» Ein ungutes Gefühl bleibt dennoch zurück.

Was zählt, ist die Gegenwart

Als hätte Sandra Schenk etwas geahnt, zieht sich die Untersuchung in die Länge. Nach langen Stunden, in denen Anjas Herz genauestens überprüft worden ist, herrscht Klarheit: Anjas Herzrhythmusstörungen haben ihre Ursache in einer defekten Aortenklappe. Diese muss ersetzt werden. Zugleich soll ihr ein neuer Schrittmacher eingesetzt werden, der wieder gute zehn oder gar 15 Jahre lang seinen Dienst tut. Dies alles bedeutet jedoch eine weitere Operation am offenen Herzen. Doch Anja und ihre Familie verlässt nach dieser Diagnose nicht etwa der Mut, im Gegenteil. Schon ein paar Tage später erhalten sie einen Termin für die Operation. Erneutes Einrücken ins Spital, erneutes Vorbereiten auf die Narkose und erneutes Aufwachen für Anja, als wäre nichts gewesen – diesmal jedoch bleiben nicht nur ein paar winzige Narben an ihrer Leiste vom Kathetereingriff zurück, sondern ein grosses Pflaster auf einer grossen Wunde über ihrem Brustbein.

Wir besuchen Anja und ihre Mutter nach der Herzoperation erneut auf der Station für herzkrankte Kinder im Kinderspital. Anja kann sich an nichts mehr erinnern. Es geht ihr erfreulich gut, und bald wird sie aus dem Spital entlassen. Die neu eingesetzte Aortenklappe funktioniert bestens. Sie besteht aus menschlichen Zellen und wächst mit Anjas Körper mit. Auch in den nächsten Jahren wird Anja zu regelmässigen Kontrollen aufgeboten werden. Aber was zählt, ist die Gegenwart: Anja möchte jetzt gerne nach Hause gehen. Und natürlich so bald als möglich wieder tanzen.

Wichtigster Sicherheitsfaktor: Erfahrung

Sind Narkosen bei kleinen Kindern schädlich? Eine Frage, die auch im Kinderspital Zürich beschäftigt. Die Fakten zeigen, dass vor allem eine schlechte Narkoseführung schadet. Am sichersten sei eine Kinderanästhesie daher dann, wenn sie von einem erfahrenen Kinderanästhesisten durchgeführt wird, sagt Chefarzt Anästhesie Markus Weiss im Interview.

Interview von Mirjam Schwaller Pilarski, Foto von Gabriela Acklin

Herr Weiss, viele Eltern befürchten, dass eine Narkose ihrem Kind schade – unter anderem deshalb, weil die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) Anfang 2017 erneut davor gewarnt hat, dass Vollnarkosen bei Kindern unter drei Jahren Gehirnschäden verursachen können. Ist diese Angst bzw. diese Warnung begründet?

Man muss unterscheiden, ob man über Gehirnschäden spricht, die durch Narkosemittel verursacht wurden oder über solche, die durch die Narkoseführung bedingt sind. Was die Narkosemittel betrifft, gibt es in den neusten klinischen Studien keine Hinweise, dass diese in den frühen Lebensjahren Schäden bewirken. Die FDA-Warnung beruht weitgehend auf tierexperimentellen Studien, welche zeigten, dass das Gehirn von Tieren ab einer bestimmten Dauer und Tiefe der Narkose Schaden nehmen kann. Die Übertragbarkeit dieser Resultate auf den Menschen wird aus verschiedenen Gründen in Frage gestellt.

Wurden denn tatsächlich nie relevante Studien mit Kindern gemacht?

Doch. Und einige rückblickende Studien bei Kindern könnten tatsächlich den Eindruck erwecken, dass zwischen einer Narkose und späteren Beeinträchtigungen der geistigen Fähigkeiten ein Zusammenhang besteht. Eine der neusten Studien aus Schweden hat jedoch gezeigt, dass das Geschlecht und der Geburtsmonat des Kindes sowie die Schulbildung der Mutter einen mehrfach grösseren Einfluss auf die intellektuelle Entwicklung eines Kindes haben als eine Operation mit Narkose im frühen Kindesalter. Es ist auch ganz wichtig zu bedenken, dass bei einem Grossteil dieser anästhesierten Kinder Mandeloperationen durchgeführt wurden. Grund für diese Eingriffe sind oft Atemaussetzer im Schlaf, die per se ein Risikofaktor für spätere kognitive Defizite sind. Die Defizite können also nicht einfach den Anästhetika angelastet werden.



Der Chefarzt Anästhesie Prof. Dr. med. Markus Weiss arbeitet seit 1997 am Kinderspital Zürich und leitet verschiedene Forschungsprojekte der Anästhesie am Forschungszentrum für das Kind.

Ist es auch möglich, dass die dokumentierten Defizite durch die Narkoseführung verursacht wurden?

Das ist möglich, ja. Alle Aussagen der FDA hinsichtlich der hirnschädigenden Wirkung von Anästhetika gehen davon aus, dass der Anästhesieverlauf immer perfekt ist. Dies entspricht jedoch keinesfalls der Realität. Denn es ist seit langem bekannt, dass eine Narkoseführung, bei der es zu schweren Komplikationen oder Abweichungen von den physiologischen Normalwerten kommt, zu Hirnschäden und Verhaltensstörungen führen kann. So können schwere Schädigungen des Gehirns wie beispielsweise eine bleibende

Epilepsie etwa dadurch entstehen, dass der Anästhesist während einer Operation zu tiefe Blutdruckwerte unbehandelt lässt, das Kind überbeatmet oder falsche Infusionslösungen verabreicht.

Ebenfalls bewiesen ist, dass es bei Kindern viel häufiger zu narkosebedingten Komplikationen kommt als bei Erwachsenen. Warum?

Kinder haben nur wenig Reserven, zum Beispiel an Sauerstoff. Wenn während einer Operation ein Atemwegs- oder Beatmungsproblem auftritt, dann geht es dem Kind sehr schnell schlecht. Kinder zeigen auch häufiger Atemwegsreflexe als Erwachsene, wie etwa den Laryngospasmus, eine Verkrampfung des Kehlkopfs, die eine Beatmung des Kindes verunmöglicht. Weiter ist es bei Kindern nicht selten schwierig oder gar unmöglich, in Notfallsituationen einen Venenzugang zu finden. Kinder zeigen während einer Vollnarkose nicht nur häufiger schwere Komplikationen, sondern diese haben auch eine bis zu zehnfach höhere Sterblichkeit zur Folge verglichen mit Erwachsenen.

All dies zeigt, dass kleine Kinder zwingend von speziell ausgebildeten Kinderanästhesisten behandelt werden müssen, die sich in ständigem Training befinden. Eltern sollten für einen Eingriff, insbesondere an einem kleinen Kind, unbedingt ein spezialisiertes Zentrum wählen, in dem keine sogenannte «pädiatrische Gelegenheitsanästhesie» betrieben wird.

Ab wann sprechen Sie denn von «pädiatrischer Gelegenheitsanästhesie»?

Viele Anästhesisten haben eine fundierte Ausbildung in Erwachsenen-anästhesie und anästhesieren nur gelegentlich ein Kind. Bei einem Anästhesisten, der weniger als 100 Kinder im Jahr anästhesiert, treten jedoch fünf Mal häufiger schwere Komplikationen auf, als bei einem Anästhesisten, der mehr als 200 Kindernarkosen pro Jahr durchführt. Seine Erfahrung entscheidet massgeblich darüber, wie gut er Komplikationen bei einem Kind vermeiden beziehungsweise erkennen und sofort behandeln kann.

Haben Sie deshalb gemeinsam mit anderen Anästhesisten aus verschiedenen Ländern die SAFETOTS-Kampagne (siehe Infobox) lanciert?

Mit der Kampagne wollen wir auf die Tatsache aufmerksam machen, dass es nicht in erster Linie die Narkosemittel sind, die Anästhesien bei Kindern riskant machen, sondern die Un-erfahrenheit des Anästhesisten. Es ist uns ein Anliegen zu informieren, worauf es in der Kinderanästhesie wirklich ankommt, zum Beispiel auf die Einhaltung der «10-N-Regel».

Die «10-N-Regel»?

Das sind die Grundsätze einer guten Narkoseführung, beginnend bei «No Fear» – das Kind sollte also keine Angst haben – bis zu «No Pain», keine Schmerzen. Ausserdem ist es wichtig, dass während und nach der Operation alle Vitalwerte im Normbereich bleiben. Der Anästhesist sollte darauf achten, dass Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Elektrolyte, Blutzucker etc. stabil bleiben.

Ein wichtiger Teil der Anästhesie-Forschung am Kinderspital Zürich hat zum Ziel, die Anästhesie bei Kindern noch sicherer zu machen. Welche Projekte sind gerade aktuell?

Nüchternzeiten sind zum Beispiel ein wichtiges Thema: Bei der aktuellen Studie geht es darum zu prüfen, ob die Kinder bis eine halbe Stunde vor der Narkoseeinleitung klare Flüssigkeiten trinken können (siehe Forschungsbericht Seite 12). Das wäre für das Kind, die Eltern und für die gesamte Logistik einfacher. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass es für die Eltern vielfach schwierig ist, die festgelegten Zeiten einzuhalten. Wenn ein Kind vor einem Eingriff um 8 Uhr morgens noch bis um 5.30 Uhr trinken darf, läuft es häufig darauf hinaus, dass die Kinder bei Narkoseeinleitung seit dem Vorabend nichts mehr getrunken haben. Wenn sie zu lange nicht trinken,



ZUR SACHE

Die "SAFETOTS"-Initiative

Dieser Initiative von Prof. Markus Weiss aus dem Kinderspital Zürich haben sich viele renommierte internationale Kinderanästhesisten und Kinderanästhesie-Forschende angeschlossen. Auf www.safetots.org werden klare Statements gemacht und Forderungen

aufgestellt, was in der Kinderanästhesie wirklich wichtig ist. Mit der Website sowie Vorträgen in aller Welt versuchen die SAFETOTS-Anästhesisten, Eltern und Ärzte zu sensibilisieren, wie wichtig es ist, das richtige Kompetenzen-

trum für eine Operation ihres Kindes bzw. ihres Patienten zu wählen. Zukünftig sollen auf der Website zusätzlich praktische Tipps zur sicheren Anästhesieführung und Hilfen für kritische Situationen in verschiedenen Sprachen aufgeschaltet werden.

führt das zu Gereiztheit, tiefem Blutdruck und Unterzuckerung, was keine guten Voraussetzungen für eine stabile und qualitativ gute Narkose sind.

Ein anderes wichtiges Thema ist die Vermeidung von Blutprodukten, da diese kurzfristig zu schweren Komplikationen führen und längerfristig unter anderem das Immunsystem schwächen können. Mit neuen bettseitigen Messverfahren erproben wir in klinischen Studien Algorithmen, um Störungen der Blutgerinnung schnell zu erkennen und frühzeitig mit Gerinnungsfaktoren zu behandeln. Die sofortige, gezielte Behandlung einer Gerinnungsstörung macht es häufig überflüssig, dem Kind Blutprodukte geben zu müssen und erhöht damit ebenfalls die Sicherheit für die Patienten (mehr dazu im Forschungsbericht auf Seite 10).

Weiter sind wir daran, Atemweghilfsmittel besser auf Kinder anzupassen, Bedingungen für eine gute Gehirn-Durchblutung zu untersuchen und verschiedene Anästhesieformen zu vergleichen. Ausserdem wollen wir die Knochennadeln, die wir für Notfallinfusionen verwenden, wenn wir keinen Venenzugang legen können, besser auf Kinder abstimmen.

Viele Medizingeräte gibt es nur in einer Ausführung für Erwachsene. Was unternehmen Sie, damit den kleinen Patienten daraus kein Nachteil entsteht?

Wir entwerfen zusammen mit Partnern aus der Industrie teilweise selbst Material in Kindergrösse und testen dieses am Kinderspital Zürich. Der Kindermarkt ist halt ein kleiner Markt. In der Anästhesie machen Kinder nur etwa fünf Prozent aller Patienten aus. Deshalb investiert die Medizin- und Pharmaindustrie nur sehr wenig in pädiatrisches Material beziehungsweise in Medikamente für Kinder.

Können Sie ein paar Beispiele für selbstentwickelte Produkte nennen?

Wir haben zum Beispiel einen Kindertubus zur Sicherung der Atemwege entworfen, den «Microcuff-Kindertubus», der an die kindliche Anatomie angepasst ist. Dieser wird inzwischen weltweit verwendet. Ausserdem haben wir Duftstifte entwickelt, welche die Narkose-Einleitung mittels Maske angenehmer machen: Die Kinder können wählen, ob ihre Maske nach Vanille, Schokolade oder Erdbeere riechen soll (mehr dazu im Patientenportrait auf Seite 2). Weiter haben wir als weltweit erste Klinik ein Videolaryngoskop konzipiert, mit dessen Hilfe man auf dem Monitor sieht, wo der Tubus bei der Intubation durchgeführt wird. Erwähnenswert ist auch der «ePer», ein elektronisches Massband, das in Notfallsituationen aufgrund der Körperlänge die Dosierung von Notfallmedikamenten berechnet.

Wie sieht Ihrer Meinung nach die Kinderanästhesie der Zukunft aus?

Am Kinderspital Zürich ist es derzeit so, dass wir keine Fliessbandarbeit haben, sondern noch Raum und Zeit zur Verfügung stehen sowie das Wissen und die Erfahrung für die unterschiedlichen Bedürfnisse der Kinder. Ich hoffe, dies bleibt auch in Zukunft so. Generell brauchen jedoch zu wenige kleine Kinder eine Anästhesie, als dass in jedem Spital genügend und damit sichere und qualitativ gute Kinderanästhesien durchgeführt werden können. In Zukunft müssen wir die Kinder noch mehr auf die Zentren, also auf die grösseren Kantons- und Kinderspitäler, konzentrieren, damit diese genügend hohe Fallzahlen haben, um die Sicherheit und die Qualität zu erhöhen sowie die Ausbildung von Nachwuchs-Anästhesisten für Kinder sicherzustellen.



Bluttransfusionen noch sicherer gemacht

Bluttransfusionen sind heute sehr sicher. Dass man sich mit einem Erreger infiziert, ist unwahrscheinlich geworden. Im Fokus stehen andere Gefahren: Fremdes Blut kann zum Beispiel das Immunsystem beeinflussen, was Infekte begünstigt. Für Kinder sind die Risiken besonders gross. Am Kinderspital Zürich wird deshalb geforscht, wie klare Richtlinien auszusehen haben.

Forschungsbericht von Thorsten Haas, Foto von Gabriela Acklin

Blutet jemand akut oder chronisch schwer, wird eine Transfusion von roten Blutkörperchen und allenfalls auch Blutplättchen sowie Blutplasma notwendig. Solche Bluttransfusionen sind heute sehr sicher geworden. Es gibt jedoch Risiken, derer man sich erst zunehmend bewusst geworden ist. So kann fremdes Blut den Körper zum Beispiel dazu bringen, zu stark auf die neuen Blutzellen zu reagieren und dabei andere wichtige Aufgaben wie das Bekämpfen von Infekten zu vernachlässigen. Heute weiss man, dass durch die Transfusion von Blutprodukten das Auftreten von Infekten – beispielsweise einer Lungenentzündung – begünstigt wird. Nebenbei kann die Menge der notwendigen Bluttransfusion den Kreislauf mit Flüssigkeit überladen und das Herz bedrohlich belasten, oder aber die Lungenfunktion direkt einschränken. Beim Kind ist das Risiko von solchen Komplikationen viermal höher als beim Erwachsenen.

Internationale Programme für bessere Patientensicherheit

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat diesen Umständen besondere Beachtung geschenkt und alle Mitgliedstaaten aufgefordert, Programme zu etablieren, welche die Transfusion von Blutprodukten regeln. Ein Beispiel dafür ist das «Patient Blood Management» (PBM): ein klinisches Behandlungskonzept zur Reduktion von Blutverlusten, zum rationalen Einsatz von Bluttransfusionen und damit zur Steigerung der Patientensicherheit. Ein Stützpfiler des PBM ist die konsequente Analyse und Behandlung von Gerinnungsstörungen, die im Rahmen von grossen Operationen oder bei einer Verletzung mit grossem Blutverlust auftreten können. Da die notwendigen Laboruntersuchungen bei einer akuten oder lebensbedrohlichen Blutung zu lange dauern, beginnen viele Mediziner in solchen Situationen mit einer Bluttransfusion, obwohl eine eventuell vorliegende Gerinnungsstörung noch gar nicht nachgewiesen wurde. Seit 2011 steht im Kinderspital Zürich ein spezielles Analysegerät, das «ROTEM-Gerät», zur Verfügung. Dieses zeigt innerhalb kürzester Zeit an, ob und wenn



Konzentriert bereitet Anästhesist Thorsten Haas eine allfällige Bluttransfusion vor. Im Hintergrund überträgt das Analysegerät Daten direkt in den Operationssaal.

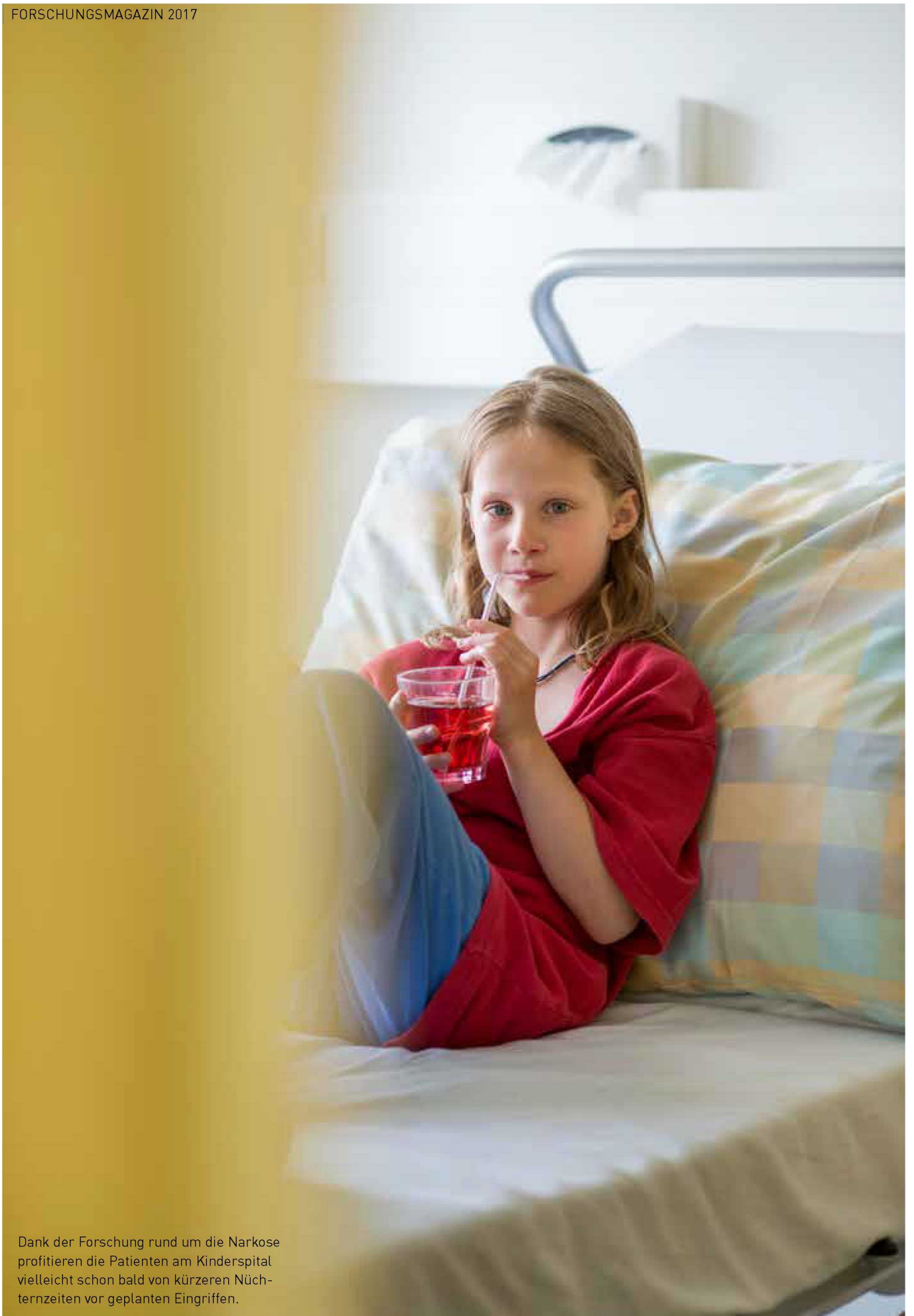
ja, welche Gerinnungsfaktoren vermindert sind und gegebenenfalls ersetzt werden müssen. Die Ergebnisse werden direkt online in den Operationssaal übertragen (siehe Bild). So können Gerinnungsfaktoren in medikamentöser Form injiziert werden; die Transfusion einer Blutkonserve ist damit nicht mehr nötig.

«Pediatric Patient Blood Management»: umgesetzt am Kinderspital Zürich

Die Anästhesieabteilung des Kinderspitals Zürich ist weltweit führend in der Erforschung dieser individuell auf den Patienten abgestimmten, gezielten Gerinnungstherapie beim Kind. Eigene Studien zeigten, dass im Vergleich mit der Zeit vor Einführung des ROTEM-Analysegerätes mehr als 30 Prozent der transfundierten Blutprodukte eingespart werden konnten. Zusätzlich wurde eigens für die kleinen Patienten ein angepasster Transfusionsalgorithmus erstellt und die Notwendigkeit für eine Bluttransfusion klar geregelt. Nächstes Ziel ist nun, dieses Behandlungskonzept des «Pediatric Patient Blood Management» auch ausserhalb des Operations-

saals im ganzen Spital umzusetzen. Dazu arbeitet die Anästhesieabteilung eng mit der hämatologischen Abteilung, den Blutspezialisten des Spitals, zusammen. Die Behandlung von Kindern soll so noch sicherer werden.

Prof. Dr. med. Thorsten Haas ist Leitender Arzt Anästhesie am Kinderspital Zürich.



Dank der Forschung rund um die Narkose profitieren die Patienten am Kinderspital vielleicht schon bald von kürzeren Nüchternzeiten vor geplanten Eingriffen.



Weniger hungrig oder durstig in die Narkose

Vor planbaren Operationen oder Untersuchungen in Narkose dürfen auch Kinder eine gewisse Zeit lang nichts essen oder trinken. Dies soll das Risiko verringern, dass Mageninhalt in die tiefen Atemwege gelangt. Überlange Nüchternzeiten belasten die kleinen Patienten jedoch oftmals in der Praxis. In einem Studienprojekt am Kinderspital Zürich werden nun bessere Konzepte erarbeitet.

Forschungsbericht von Achim Schmitz, Foto von Valérie Jaquet

Wenn Mageninhalt in die tiefen Atemwege gelangt, spricht man von einer pulmonalen Aspiration. Dies kann für einen Patienten, der in Narkose liegt, schwerwiegende Folgen bis hin zu einem schweren Atemnotsyndrom haben. Mit dem Einhalten von Nüchternzeiten vor geplanten Eingriffen soll sich der Magen möglichst vollständig entleeren können und dieses Risiko so vermieden werden. Die aktuellen Richtlinien empfehlen eine Nüchternheit von zwei Stunden für klare Flüssigkeiten, vier Stunden für Muttermilch und sechs Stunden für leichte Mahlzeiten. Durch kaum kalkulierbare Verschiebungen im Operationsprogramm kommt es jedoch häufig zu erheblich längeren Wartezeiten. Im Klinikalltag zeigt sich gerade bei Kindern, dass eine überlange Zeitspanne Patienten und Eltern erheblich belasten kann. Verschiedene Forschungsgruppen konnten zeigen, dass lange Nüchternzeiten über den fehlenden Komfort und die allgemeine Unzufriedenheit hinaus vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern zu negativen Veränderungen wie Flüssigkeitsmangel, erhöhter Reizbarkeit und zu vermindertem Blutdruck während der Narkose führen und auch den Stoffwechsel beeinflussen können.

Zusammenhänge empirisch nicht nachweisbar

Aktuelle Richtlinien zu Nüchternzeiten stützen sich auf Tierversuche, Expertenmeinungen und auf klinische Studien mit Bestimmung des Mageninhaltes und der Magensäure, ohne dass jedoch ein direkter quantitativer Zusammenhang zwischen diesen Parametern und krankhaften Folgen einer pulmonalen Aspiration empirisch nachweisbar wäre. Kürzere Nüchternzeiten als die bislang empfohlenen wurden zudem bis vor kurzem nicht systematisch untersucht. Ein Forschungsteam aus der Anästhesieabteilung am Kinderspital Zürich will diese Ausgangslage nun ändern und führte bereits einige Studien durch.

Lange Nüchternzeiten bringen keine Vorteile

Bei manchen MRI-Untersuchungen in Narkose liegt der Magen im Untersuchungsgebiet. Dies machte sich die Forschungsgruppe zunutze, um im Rahmen einer ersten Beobachtungsstudie den jeweiligen Mageninhalt mit den Nüchternzeiten zu vergleichen. Die ungeschönte klinische Realität mit einem breitem Spektrum an Nüchternzeiten zeigte, dass es keinerlei Vorteil in Bezug auf das

Magenvolumen bringt, lange vor einer Narkose nichts zu essen oder zu trinken: Der Magen wird nämlich niemals ganz entleert, und auch nach vielen Stunden zeigen sich erhebliche Unterschiede bei den Kindern in der Studie. Mittels MRI und Ultraschall untersuchten die Forschenden in der Folge die Magenentleerung freiwilliger Schulkinder zum Beispiel nach definierten Mengen von Himbeersirup. Die kurze Halbwertszeit für eine Entleerung des Magens nach klarer Flüssigkeit gab danach den Startschuss für zwei weitere klinische Vergleichsstudien, bei denen Patienten bis eine Stunde vor Narkose oder bis zur Prämedikation trinken durften. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass kürzere Trinknüchternzeiten als bisher empfohlen akzeptabel sind. Diese Studien haben unter Kinderanästhesisten international eine rege Diskussion um die Nüchternzeiten entfacht, die alte Mythen in Frage und neue Fakten in den Fokus stellt. Die Anwendbarkeit und die Sicherheit solcher Anpassungen für Patienten müssen durch gross angelegte Outcome-Untersuchungen unter Beweis gestellt werden.

PD Dr. med. Achim Schmitz ist Leitender Arzt Anästhesie am Kinderspital Zürich.



Forschungs- berichte

Richtungsweisende Forschungsprojekte
zu den Themen Stoffwechsel, Herzchirurgie,
Endokrinologie und Diabetologie sowie
Onkologie



Ein «neues» Gen für neue Perspektiven

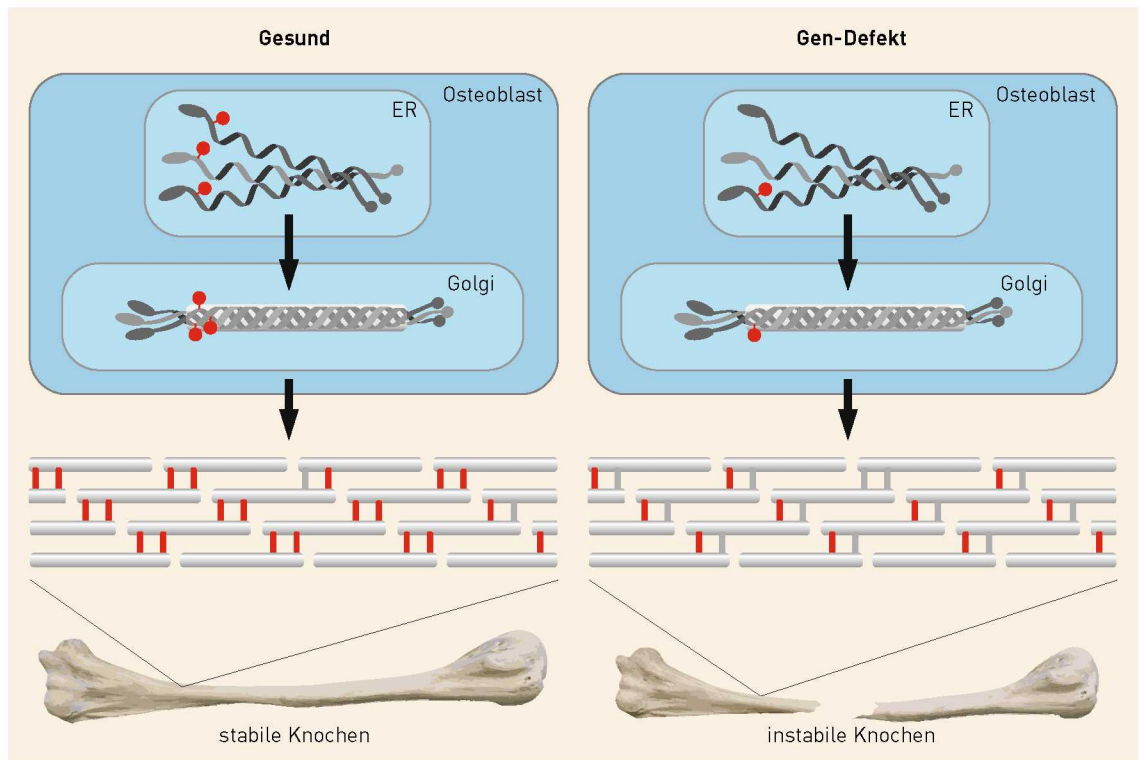
Osteogenesis imperfecta, auch bekannt als «Glasknochenkrankheit», ist eine seltene, angeborene Bindegewebskrankheit. Bis heute versteht man nur wenig über deren Entwicklung und Behandlung. Forschende des Kinderspitals Zürich haben nun eine neue Form der Krankheit entdeckt, die dabei helfen könnte, besseres Verständnis und damit auch bessere Therapiemöglichkeiten zu schaffen.

Forschungsbericht von Uschi Lindert, Abbildung von Susanne Staubli

Die Glasknochenkrankheit oder Osteogenesis imperfecta (OI) geht mit fehlerhafter Knochenbildung einher. Die Folgen sind ein stark erhöhtes Risiko für Knochenbrüche und -verbiegungen. Die häufigste Ursache sind Genmutationen, die das Typ I-Kollagen betreffen. Dies ist ein strukturgebendes Protein, welches dem Knochen seine Stabilität verleiht. Die Therapie von OI ist aktuell rein symptomatisch und beinhaltet unter anderem chirurgisch stabilisierende Massnahmen sowie Medikamente, die den Knochenabbau hemmen und so das Frakturrisiko etwas senken. Dennoch sind viele Kinder in der normalen motorischen Entwicklung beeinträchtigt und bleiben ein Leben lang auf Gehhilfen oder einen Rollstuhl angewiesen. Damit sind nicht nur die Mobilität sondern auch die Lebensqualität und die soziale Integration beeinträchtigt. Die Entwicklung von effektiveren Behandlungsstrategien ist dringend erforderlich.

Neue Form der OI – neue Perspektiven

Die Entdeckung einer neuen Form von OI durch unsere Forschungsgruppe am Kinderspital Zürich könnte nun neue Einblicke in den Krankheitsmechanismus ermöglichen. Ursache dieser neuen Form sind Mutationen im Gen MBTPS2, welche X-chromosomal rezessiv vererbt werden. Dies führt dazu, dass vorwiegend Knaben und Männer betroffen sind, da sie nur ein X-Chromosom besitzen. MBTPS2 codiert ein Enzym, das für die Aktivierung einer Reihe von sogenannten Transkriptionsfaktoren notwendig ist. Diese Faktoren binden an die DNA und regulieren, ob ein vom Gen codiertes Protein in der Zelle gebildet wird, zu welcher Zeit und in welcher Menge. MBTPS2 steuert so wichtige biologische Vorgänge im Körper, die auch im Aufbau von Knochen zentral sind. Welche dieser Prozesse bei der Entstehung dieser neuen Form der OI die Hauptrolle spielen, wird nun im Detail untersucht. Dies soll später mögliche Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Therapien liefern.



Bildung von Kollagen in den Osteoblasten, jenen Zellen, die für den Knochenaufbau zuständig sind. Die Gen-Mutation bewirkt bereits im endoplasmatischen Retikulum (ER) eine Veränderung des Kollagens. Dies führt zu weniger stabilen Quervernetzungen der ausgereiften Kollagenfibrillen.

Kollagen-Quervernetzung im Fokus

Wie bei anderen Formen der OI konnten wir auch bei der MBTPS2-Form eine Veränderung der Quervernetzung des Typ I-Kollagens im Knochen feststellen (siehe Abbildung). Die Quervernetzung ist von entscheidender Bedeutung für die Stabilität des Knochens. Eine Veränderung der Quervernetzung kann mit einer einfachen Routineuntersuchung im Urin gemessen werden. Betroffene Patienten können so leicht identifiziert werden. Ziel unserer Forschung ist nun, den Zusammenhang zwischen der MBTPS2-Mutation und der Veränderung der Kollagen-Quervernetzung sowie die Signalwege von MBTPS2 besser zu verstehen. Damit erwarten wir ein besseres Verständnis des Entstehungsmechanismus der OI und der Knochenbildung im Allgemeinen.

Dr. Uschi Lindert, PhD, ist Postdoktorandin in der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten am Kinderspital Zürich.

Hoffnung für Kinder mit nur einer Herzkammer

Dank der Fontan-Operation können Kinder, die mit nur einer Herzkammer geboren werden, zehn bis fünfzehn Jahre lang ein fast normales Leben führen. Doch danach versagt das Herz-Kreislaufsystem häufig. Als Alternative zum Spenderherz entwickelt ein Forschungsteam am Kinderspital Zürich eine Blutpumpe speziell für diese Patienten.

Forschungsbericht von Marcus Granegger, Martin Schweiger und Michael Hübler,
Foto von Valérie Jaquet



In Europa kommen jährlich etwa 40'000 Kinder mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt. Fast zehn Prozent dieser Kinder haben nur eine statt zwei voll ausgebildete Herzkammern. In dieser einen Kammer mischen sich arterielles und venöses Blut. Sie speist sowohl den Lungen- als auch den Körperkreislauf und ist deshalb sehr hoch belastet. Bei gesunden Kindern pumpen zwei Herzkammern das Blut nacheinander durch die beiden Kreisläufe, und das Blut wird so korrekt zuerst mit Sauerstoff angereichert und anschliessend in den Körper verteilt. In den letzten Jahrzehnten wurde die Behandlung dieses Herzfehlers mit der sogenannten Fontan-Operation – benannt nach dem französischen Herzchirurgen François Fontan – chirurgisch optimiert. Sie hat das Ziel, den bisher gemeinsamen Kreislauf in zwei getrennte, korrekt in Serie geschaltete Kreisläufe zu verwandeln. Diese Operation ermöglicht den Betroffenen vorerst ein fast normales Leben. Da jedoch weiterhin nur eine Herzkammer die Arbeit von zwei verrichten muss, kommt es im zweiten Lebensjahrzehnt häufig zu einem Versagen des Herz-Kreislaufsystems.

Patientin Carina kann wieder lachen: Ihre künstliche Herzpumpe ist mobil und überbrückt für sie die Zeit bis zur Herztransplantation. Bald soll dies auch für Kinder mit Einkammerherzen möglich sein.

Ein «künstliches Herz» als Alternative

Momentan gibt es ausser der Transplantation eines gesunden Spenderherzens keine etablierte Möglichkeit, um das Überleben von Betroffenen zu sichern. Bei Patienten mit zwei Herzkammern, bei denen der Herzkreislauf versagt, werden implantierbare Pumpen eingesetzt, um das Herz mechanisch zu unterstützen. Obwohl diese Therapie mittlerweile sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen erfolgreich eingesetzt wird, konnte sie bei Patienten mit nur einer Herzkammer bisher nicht die gewünschten Resultate erzielen. Deren einzigartigen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten stellen eine besondere Herausforderung dar.

Rotationspumpe mit speziellen Anforderungen

Das Forschungsprojekt «Halbes Herz», das im Rahmen des Grossprojekts «Zurich Heart» von der Universität Zürich, dem Kinderspital Zürich und der ETH Zürich ins Leben gerufen wurde, widmet sich deshalb der Entwicklung eines Kreislauf-Unterstützungssystems für Kinder und Jugendliche mit nur einer Herzkammer. Das Forschungsteam besteht aus Ärzten verschiedener Disziplinen, Kardiotechnikern und Ingenieuren im Herzzentrum am Kinderspital Zürich. Das Unterfangen ist ambitiös: Das neue System soll gleich mehrere verschiedene Anforderungen erfüllen. So muss es etwa bereits frühzeitig vor einem Herzkreislaufversagen implantiert werden und bezüglich Leistung die fehlende Seite des Herzens ersetzen können sowie geringe Nebenwirkungen aufweisen. Ausserdem soll der Antrieb dieser Pumpe den Betroffenen ein normales Leben mit hoher Lebensqualität bieten. Dazu untersuchen die

Forschenden den Blutfluss von Patienten mit einem Einkammerherzen mittels Simulation am Computer und beobachten die anatomischen und physiologischen Bedingungen genau. Aus diesen Studien hat sich eine Idee für ein optimales Unterstützungssystem ergeben. Dabei handelt es sich um eine sogenannte Rotationspumpe mit zwei Einlässen zum Anschluss an die zentralen Venen des Herzens und zwei Auslässen zum Anschluss an die Lungenschlagadern. Die Leistung einer solchen Pumpe muss an die spezifischen Bedürfnisse der Patienten angepasst werden. Daher entwickeln die Forschenden zusätzlich Algorithmen und Sensorik-Konzepte, welche die Pumpleistung beispielsweise während körperlicher Aktivität steigern.

Noch braucht es einige Jahre an Detailarbeit, bevor die neue Pumpe schliesslich zur Anwendung kommt.

Prof. Dr. med. Michael Hübler ist Extraordinarius und Chefarzt Kinderherzchirurgie am Kinderspital Zürich.
PD Dr. med. Martin Schweiger ist Oberarzt Kinderherzchirurgie am Kinderspital Zürich.
Dr. med. Marcus Granegger ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter Kinderherzchirurgie am Kinderspital Zürich.



Den Signalwegen des Körperfetts auf der Spur

In der Schweiz sind heute 20 Prozent aller Kinder und Jugendlichen übergewichtig oder fettleibig (adipös). Adipositas gilt bei Kindern als mögliche Ursache für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes. Die Forschenden untersuchen nun, über welche Mechanismen im Körper die «Zuckerkrankheit» ausgelöst wird und was künftig dagegen unternommen werden könnte.

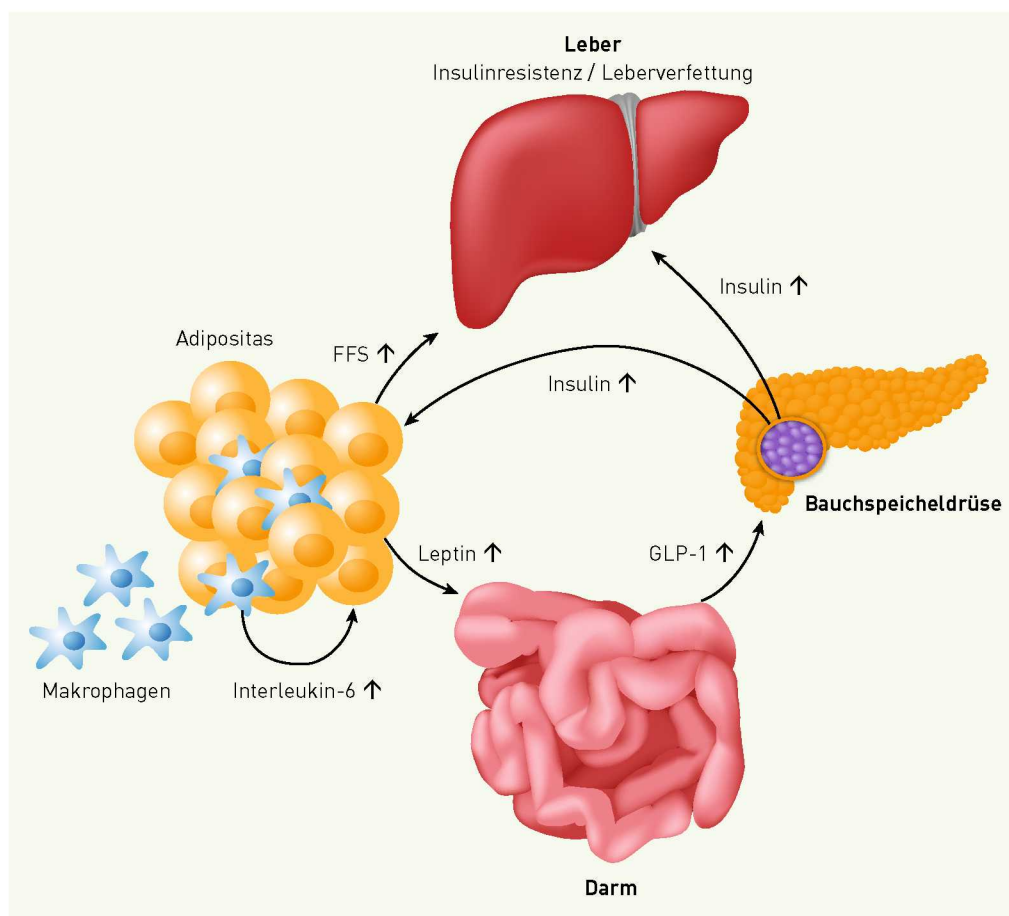
Forschungsbericht von Stephan Wüest, Abbildung von Susanne Staubli

Diabetes ist im Volksmund auch bekannt als die «Zuckerkrankheit». Bei Betroffenen ist der Spiegel des Blutzuckers (Glucose) zu hoch. Zuständig für die Senkung des Blutzuckers ist das Hormon Insulin, das in der Bauchspeicheldrüse produziert wird. Dank Insulin gelangt die Glucose unter anderem in die Skelettmuskulatur. Zudem vermindert Insulin die Freisetzung von Glucose aus der Leber, der Blutzuckerspiegel sinkt somit. Bei einem Typ 2 Diabetes kommt es zu einer sogenannten Insulinresistenz im Körper. Er spricht nur noch vermindert auf das Insulin an, und die Glucose kann nicht mehr aus dem Blut in die Körperorgane gelangen – der Blutzuckerspiegel wird zu hoch. Ursachen können eine ungesunde Ernährung oder Übergewicht sein. Wie entsteht die Krankheit jedoch genau? Welche Mechanismen in einem übergewichtigen Körper bewirken, dass dieser nicht mehr genügend auf Insulin reagiert? Welche Signalwege im Körper liegen zugrunde und welche Gegenmassnahmen könnten helfen? Diesen Fragen widmen sich Forschende aus dem Gebiet der Endokrinologie und Diabetologie am Kinderspital Zürich.

Entzündetes Fettgewebe bewirkt Kettenreaktion

Bei einer Adipositas expandiert das Fettgewebe im Körper. Bisher weiss man, dass die Fettzellen dabei bestimmte Signale senden, die vom Körper als Entzündung interpretiert werden. Dies aktiviert körpereigene Abwehrzellen (beispielsweise Makrophagen) innerhalb und ausserhalb des Fettgewebes. Daraus resultiert eine vermehrte Freisetzung von Fettsäuren, Entzündungsfaktoren und hormonähnlichen Substanzen aus dem Fettgewebe. Dieser Vorgang wiederum kann bewirken, dass insbesondere die Leber und die Skelettmuskulatur – die beiden entscheidenden Organe zur Regulierung des Blutzuckerspiegels – nur noch vermindert auf Insulin ansprechen.

Das Forschungsteam am Kinderspital konnte nun an einem Mausmodell diese Kettenreaktion dokumentieren und die beteiligten Elemente entschlüsseln. Zentral ist, dass im Rahmen einer Adipositas vermehrt der Entzündungsfaktor Interleukin-6 freigesetzt wird. Dieser bewirkt, dass vermehrt Fettsäuren aus dem Fettgewebe ins Blut gelangen.



Der Entzündungsfaktor Interleukin-6 regt die Fettzellen zu einer vermehrten Abgabe von Fettsäuren ins Blut und schliesslich zur Leber an. Die Fettsäuren (FFS) bewirken, dass die Insulin-Rezeptoren in der Leber nicht mehr richtig auf Insulin ansprechen. Interleukin-6 bewirkt zudem via die Freisetzung des Hormons Leptin, dass der Dünndarm über das Hormon GLP-1 mit der Bauchspeicheldrüse «kommuniziert». Diese ihrerseits reagiert, indem sie mehr Insulin produziert und so die Insulinresistenz der Leber vorübergehend kompensiert.

Das Fettgewebe «kommuniziert» auch mit der Bauchspeicheldrüse

Interessanterweise scheint eine erhöhte Konzentration von Interleukin-6 im Fettgewebe ebenfalls die Insulin-Freisetzung aus der Bauchspeicheldrüse zu beeinflussen (siehe Abbildung). Die aktuelle Studie zeigt, dass Interleukin-6 in Fettzellen auch die Ausschüttung des Hormons Leptin fördert, welches seinerseits die Freisetzung des Hormons Glukagon-like-Peptid-1 (GLP-1) aus Dünndarmzellen stimuliert. GLP-1 schliesslich verursacht im Zusammenspiel mit Glucose eine vermehrte Insulin-Ausschüttung in der Bauchspeicheldrüse. Die Forschungsergebnisse identifizieren demnach einen Regulationsweg, bei dem das Fettgewebe mit der Bauchspeicheldrüse «kommuniziert»: Die Bauchspeicheldrüse kompensiert die durch eine Adipositas

verursachte Insulinresistenz in der Leber mit einer gesteigerten Menge an Insulin. Dies könnte eine Art «Rettungsmechanismus» des übergewichtigen Körpers sein, der jedoch auf Dauer nicht funktioniert und die Bauchspeicheldrüse erschöpft. Eine künftige Behandlungsmöglichkeit von übergewichtigen Kindern könnte sein, den Entzündungsprozess im Fettgewebe unter Kontrolle zu bringen. Man weiss nämlich, dass sich die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse erholen können. Gelingen könnte eine Therapie über eine adäquate Ernährung oder aber über Medikamente, die Entzündungen hemmen. Dies ist nun Grundlage für weitere Studien.

Dr. sc. nat. Stephan Wüest ist wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung Endokrinologie und Diabetologie am Kinderspital Zürich.

Wenn die falschen Proteine fusionieren

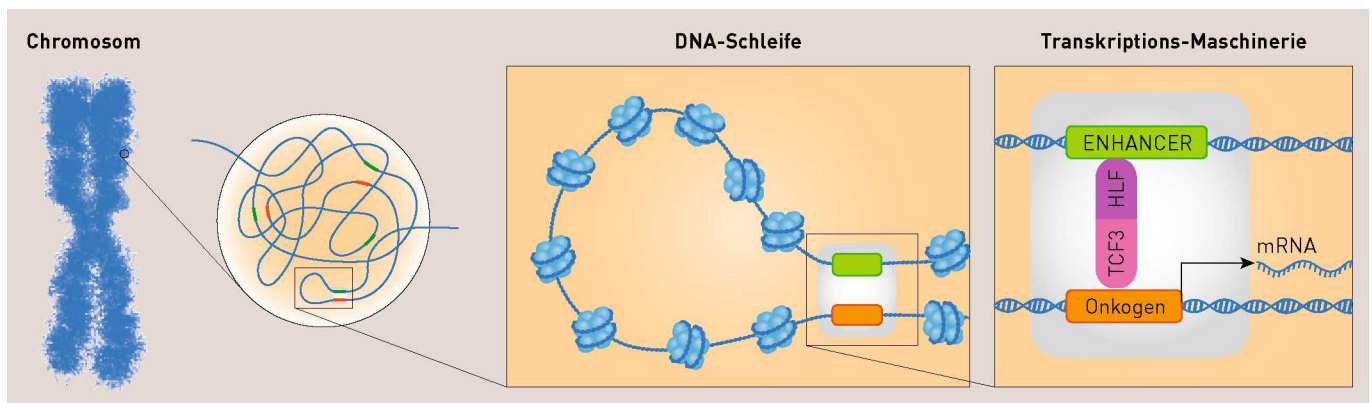
Bis zu 90 Prozent aller leukämiekranken Kinder können heute geheilt werden. Gewisse genetische Subtypen dieser Krankheit sind jedoch noch immer therapieresistent. Forschenden am Kinderspital Zürich ist es gelungen, die Krankheits-Mechanismen eines solchen Subtyps zu entschlüsseln.

Forschungsbericht von Brice Mouttet, Abbildung von Susanne Staubli

Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Blutkrebs-Art bei Kindern. Sie kann dank grosser medizinischer Fortschritte in den letzten Jahren mittlerweile geheilt werden. Für gewisse genetische Subtypen gibt es jedoch nach wie vor keine erfolgreiche Therapie. Um eine wirksame Behandlung zu finden, müssen die Krankheitsmechanismen zuerst besser verstanden werden.

Mit dem falschen «Lesegerät» zu bösartigen Zellen

Einer der gefährlichsten genetischen Subtypen der ALL heisst auch «TCF3-HLF positive Leukämie», weil in diesem Fall die beiden Proteine TCF3 und HLF fälschlicherweise fusionieren. Dieses neu gebildete Fusionsprotein agiert dann als sogenannter Transkriptionsfaktor, einer Art «Lesegerät». Das sind Proteine, welche an die DNA binden und diese so regulieren. Mittels molekularer



In der menschlichen DNA binden sogenannte Transkriptionsfaktoren an bestimmte Gene. Zusammen mit einem Gegenstück (Enhancer) bestimmen sie so die Zellfunktionen. Bei einer TCF3-HLF positiven Leukämie fusionieren fälschlicherweise die beiden Proteine TCF3 und HLF und aktivieren als Transkriptionsfaktor Onkogene, was zu entarteten Blutzellen führt.

larbiologischer Methoden hat unsere Forschungsgruppe nun den Wirkmechanismus dieses Fusionsproteins erforscht. Dabei entdeckten wir, dass es an Stellen der DNA bindet, welche für die Entwicklung von Blutzellen verantwortlich sind und damit viele Gene stark beeinflusst. Gene, die mittels des neu gebildeten und nicht vorgesehenen Transkriptionsfaktors aktiviert worden sind, führen zu einer gestörten Entwicklung der weissen Blutzellen (Leukozyten). Diese werden in Richtung einer therapieresistenten, sehr bösartigen Leukämie umprogrammiert (siehe Abbildung). Unsere Forschungsgruppe hat herausgefunden, dass dabei vor allem ein spezifisches Gen für die erhöhte Resistenz der Blutzellen gegen Chemotherapeutika verantwortlich ist.

Von der molekularen Ebene in die Klinik

In einer internationalen Studie werden diese Erkenntnisse nun genutzt, um eine Therapie für die betroffenen Patienten zu entwickeln. Dazu testen wir anhand von Modellen verschiedene Medikamente, welche gezielt den entdeckten Wirkmechanismus von TCF3-HLF beeinflussen. So soll zum Beispiel das Medikament Venetoclax jenes Gen hemmen, das die Leukämiezellen resistent gegenüber einer Chemotherapie macht. Unser Team ist auch an einer anderen klinischen Studie beteiligt, um in der Behandlung von TCF3-HLF weitere Fortschritte zu machen. Dabei kommt ein sogenannter T-Zell-Enhancer namens Blinatumomab erfolgreich zum Einsatz. Das Medikament bringt gezielt Leukämiezellen und Abwehrzellen (T-Zellen) des Patienten zusammen, was zu einem körpereigenen Angriff auf die Krankheit führt.

International anerkannte Forschung auf höchstem Niveau – dank Spendengeldern

Die aufwändige Grundlagenforschung sowie daraus abgeleitete neuartige Therapiemöglichkeiten sind Bestandteil einer gross angelegten internationalen Zusammenarbeit. Das Kinderspital Zürich bietet dabei als universitäre Institution einen einzigartigen Forschungs- und Ausbildungsplatz für Mediziner und Wissenschaftler, die ihre Erkenntnisse in klinischen Studien umsetzen können. Ohne die grosszügige Unterstützung von privaten Spenderinnen und Spendern wären diese und weitere in diesem Heft vorgestellte Arbeiten zugunsten kranker Kinder nicht möglich.

Med. pract. Brice Mouttet ist MD-PhD-Student in der Abteilung Onkologie am Kinderspital Zürich.





Kinderarzt mit Schauspieltalent

Forscherportrait von Andreas Jung, aufgezeichnet von Mirjam Schwaller
Pilarski, Foto von Valérie Jaquet

Ich hatte immer schon zwei Hauptinteressen: die Medizin und das Theater. Häufig hängen diese beiden Themen ja sehr eng zusammen. Das erstaunt Sie? Nun ja, das Talent eines Schauspielers, sich in andere Menschen hineinzuversetzen, kann für einen Arzt manchmal ganz hilfreich sein. Die entscheidende Frage ist: Wie kommt meine Botschaft am ehesten an? Als Kinderarzt ist es besonders wichtig, sowohl im Gespräch mit dem betroffenen Kind wie auch mit den Eltern die richtige Sprache zu finden. Vor allem dem Kind selbst möchte ich das Verständnis dafür vermitteln, was es für eine Krankheit hat und warum es diese Therapie machen muss. Meine Aufgabe ist, dies in einer positiven, klaren und vor allem handlungsrelevanten Art zu tun.

Doch beginnen wir am Anfang: Nach dem Abitur in München stellte ich zuerst mein anderes Hauptinteresse, das Theater, ins Zentrum und begann, Theaterwissenschaft zu studieren. Bald stellte ich jedoch fest, dass dies nicht der richtige Weg war und schwenkte – sozusagen als logische Konsequenz – zur Medizin um. Dass ich mich auf Pädiatrie spezialisieren wollte, war bald klar. Als ich als Assistenzarzt in der Charité Berlin ein Thema für meine Doktorarbeit suchte, stiess ich auf

die Cystische Fibrose (CF). Ich untersuchte, wie Pseudomonas-Bakterien, die bei CF-Patienten chronische Entzündungen der Lunge verursachen, zwischen den Patienten übertragen werden.

Mein Postdoktorat habe ich in Japan gemacht, in einem Spitzenlabor für Infektionsimmunologie an der Universität Osaka. Bevor ich nach Japan ging, hatte ich überhaupt keine Ahnung von diesem Land. Mein Betreuer an der Charité hatte mir das Labor empfohlen – vier Monate später war ich bereits dort. Die kulturelle Erfahrung war absolut faszinierend. Beruflich haben die Japaner eine völlig andere Einstellung als wir. In Europa streben wir bei der Arbeit immer nach Selbstverwirklichung, die Japaner hingegen opfern sich mit unglaublichem Einsatz und Zeitaufwand entweder für den Arbeitgeber auf oder für ihre Nation. Dazu werden sie nicht gezwungen, sondern es ist Teil ihres Selbstverständnisses. So kamen meine Kollegen etwa um sechs Uhr morgens ins Labor und blieben dort bis um Mitternacht. Und dies jeden Tag, auch am Samstag. Natürlich waren sie total erschöpft, aber dies war kein Grund etwas zu ändern – für uns Europäer unverständlich. In Japan ist Vieles komplett anders als hier: Es war auch sehr spannend, kulturelle Eigenarten wie etwa Kampfsportarten, Theaterformen oder die rituellen Teezeremonien kennenzulernen. Ich bin Japan bis heute sehr verbunden geblieben, bereise das Land oft und pflege Freundschaften dort.

Wirklich zuhause fühle ich mich jedoch in der Schweiz. Meine Frau habe ich in Davos

Dr. med. Andreas Jung hat im Forschungszentrum für das Kind (FZK) am Kinderspital Zürich die Screening-Methode «nasale NO-Messung» für Säuglinge und Kleinkinder entwickelt. Diese Methode ermöglicht es, den Verdacht auf Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD), einer angeborenen Erkrankung der Atemwege, zu erhärten. Sie bietet damit die Entscheidungsgrundlage, ob eine weiterführende klärende Diagnostik angebracht ist.

kennengelernt, sie ist Bündnerin. Wir haben zwei Töchter, fünf und sieben Jahre alt. Zum Glück sind sie gesund.

Bei meiner Arbeit sehe ich immer wieder, dass dies überhaupt nicht selbstverständlich ist. Vor einigen Jahre habe ich als pneumologischer Oberarzt an der Hochgebirgsklinik Davos wiederholt erlebt, dass Kinder oder Jugendliche mit einer Asthmadagnose oder einer chronischen Bronchitis, bei denen die Therapie nicht anschlug, in die Rehabilitation geschickt wurden. Bei genauerem Hinschauen stellten wir fest, dass diese Patienten an einer Primären Ciliären Dyskinesie (PCD) litten, jedoch bereits in der Vorschulzeit eine falsche Diagnose erhalten hatten, die später nie mehr hinterfragt wurde. PCD, eine Krankheit, die stark unterdiagnostiziert ist – also nur selten erkannt wird –, erfordert jedoch eine komplett andere Therapie als Asthma.

Da habe ich mich gefragt, wie es möglich ist, dass auch heute noch Menschen aufgrund falscher Diagnosen teilweise einen jahrzehntelangen Leidensweg durchmachen müssen, obwohl sie typische Symptome haben. Ich bin zum Schluss gekommen, dass dies zu einem grossen Teil damit zu tun hat, dass die Screening-Methode auf PCD, die nasale Stickstoffmonoxid (NO)-Messung, bei Säuglingen und Kleinkindern zu diesem Zeitpunkt nicht durchführbar war und es auch keine Referenzwerte gab. Diese Erkenntnis war der Anstoss, neue Methoden der nasalen NO-Messung zu entwickeln, die auch schon bei sehr kleinen Kindern durchführbar sind. Da bei Patienten mit PCD der Stickstoffmonoxid (NO)-Wert in der Nase erniedrigt ist, misst diese Screening-Methode die NO-Konzentration in der Nase der Patienten. Voraussetzung für eine korrekte Untersuchung ist ein Verschluss des weichen Gaumens – doch liess sich dies mit der herkömmlichen Messtechnik bei einem Kleinkind nicht erreichen. Nachdem ich verschiedene Hilfsmittel ausprobiert hatte, stiess ich auf ganz normale Supermarkt-Strohhalme.

Wenn die Kinder durch ein solches Röhrchen langsam ein- und ausatmen, verschliesst sich der weiche Gaumen automatisch und ich habe 20 bis 40 Sekunden Zeit, die Messung zu machen – mit zuverlässigen Ergebnissen. Die Auswertungen dieser und anderer Screening-Methoden werde ich demnächst im Rahmen meiner Habilitation publizieren.

Mein anderes Hauptinteresse, das Theater, ist inzwischen zu einem Hobby geworden. Es wäre zwar sicher reizvoll, einmal den Dr. Faustus in Goethes «Faust» zu spielen, aber dafür bin ich schon zu lange weg von der Schauspielerei. Ins Schauspielhaus gehe ich jedoch regelmässig – auch als Kispi-Theaterarzt, der im Falle eines Notfalls erste Hilfe leistet.

Exzellenz in der Forschung

Schlusswort von Beatrice Beck Schimmer, Foto von Damaris Betancourt

Im diesjährigen Forschungsmagazin finden wir gute Beispiele dafür, warum Exzellenz in der Klinik für die Patienten am Kinderspital unabdingbar ist. So erfahren wir zum Beispiel im Interview mit Markus Weiss, dem Chefarzt Anästhesie des Kinderspitals, dass eine gute Narkoseführung bei Operationen zentral ist, um Schäden zu vermeiden. Entsprechend wird dasselbe auch von der Forschung gefordert, da basierend auf Daten aus der Forschung entsprechend Richtlinien und Empfehlungen abgeleitet werden. Aber was verstehen wir genau unter «Exzellenz in der Forschung»?

Exzellente Forschung beginnt mit einer relevanten Forschungsfrage, die nachhaltig versucht, eine Lücke im aktuellen System zu schliessen. Ein exzellenter Antrag ist «über den Tellerrand» der eigentlichen Forschung hinaus formuliert und berücksichtigt Aspekte wie Diversität, Umwelt und Gesellschaft mit. Der Aspekt mit dem wohl grössten Gewicht ist das Forschen unter höchsten Qualitätsstandards. Es ist wichtig, dass Daten in einer ehrlichen und objektiven Weise erhoben und kommuniziert werden. Daten sollen reproduzierbar sein und somit die Grundlage für weitere Forschungsvorhaben bilden.

Exzellente Forschung wird auch über die Evaluation von Forschungsvorhaben innerhalb von Institutionen, Stiftungen und Gremien bestimmt. Wesentliche Aspekte sind zum Beispiel Qualität und Eigenleistung, ein Wegkommen von «impact factors» und Ranglisten, sowie die Ermöglichung von Chancengleichheit. Ein zentrales Element für die Prägung der Forschungsaktivität von Nachwuchskräften ist immer noch die Vorbildrolle von arrivierten Forschenden. Hier bietet das Forschungszentrum für das Kind am Kinderspital Zürich mit

seinen zahlreichen erfahrenen Mentorinnen und Mentoren eine ideale Plattform und unterstützt viele Nachwuchsforschende auf ihrem akademischen Weg – stets nach dem Motto «Qualität vor Quantität». Exzellente Forschung im Kinderspital kommt somit nicht nur den Patienten zugute, sondern ist von nationaler und internationaler Tragweite. Damit dies auch weiterhin so bleibt, werden Drittmittel benötigt. Dass sie nicht nur ankommen, sondern auch etwas bewirken, zeigen die im aktuellen Heft vorgestellten Forschungsprojekte eindrücklich.



Prof. Dr. med. Beatrice Beck Schimmer ist Prodekanin Nachwuchsförderung und Chancengleichheit an der Universität Zürich und Anästhesistin am Universitätsspital Zürich.



Ihre Spende für unsere Forschung

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

Wir verwenden Ihre Spende vollumfänglich für die Forschung.

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

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



Von den Kleinsten bis zum Jugendlichen:
Am Kinderspital Zürich profitieren alle
Patienten von der Forschung am FZK.
(Foto von Gabriela Acklin)



Forschung

... für Kinder und Jugendliche

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

... in enger Vernetzung

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

... dank privater Mittel

Forschung am FZK ist nur zu einem geringen Teil durch die öffentliche Hand finanziert. Deshalb braucht es private Spenden. So sind zum Beispiel die im aktuellen Heft vorgestellten Forschungsprojekte rund um Anästhesie, zur Entstehung der seltenen «Glasknochenkrankheit» oder zu speziellen Pumpen, welche schwer herzkranken Kindern als «künstliches Herz» neue Lebensqualität ermöglichen sollen, unter anderem vom Wyss Center, der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung oder der Vontobel-Stiftung unterstützt. Wir danken diesen und allen anderen Sponsoren im Namen unserer Patienten.

... für die Zukunft

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

Bisherige Ausgaben des Forschungsmagazins



1/2007
Der Lebensqualität auf der Spur



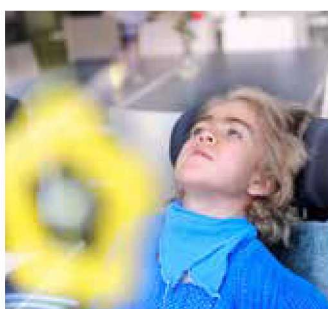
2/2008
Zukunft dank Technik



3/2009
Wissen schafft Hilfe



4/2010
Wie alles beginnt



5/2011
Gemeinsam gegen Schmerz



6/2012
Übergänge erforschen und begleiten



7/2013
Fortschritt am Patientenbett



8/2014
Zum Schutz des Kindes



9/2015
Massarbeit gegen Krebs



10/2016
Wie die Nacht den Tag bestimmt

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