

NR. 15/2021

FORSCHUNGS- MAGAZIN

**Forschung
fürs Kinderherz**



UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

*Forschungszentrum
für das Kind FZK*

Inhalt

Editorial	3
Forschung fürs Kinderherz	
Mathilda und ihr «shiny thing» Angeborene Herzfehler: Portrait einer betroffenen Familie	5
«Das beste Implantat ist kein Implantat» Co-Leiter Kardiologie Oliver Kretschmar im Interview	10
Forschungsberichte	
Die virtuelle Herzbiopsie	16
Wie entwickeln sich Kinder mit operierten Herzfehlern?	18
Mit Gentechnik den Stoffwechsel reparieren	20
Chronische Entzündung und Blutarmut: Puzzleteil entdeckt	22
«Ich möchte Hirntumoren besser verstehen» Portrait der Tumorforscherin Ana Guerreiro Stücklin	25
4 Fragen zum Schluss: Christoph Berger	28
Forschung rettet Kinderleben	30
Tamara hatte unbemerkt Corona – aber dann kam PIMS-TS	
Blogbeitrag	32



5

Mathilda und ihr «shiny thing»



10

«Das beste Implantat ist kein Implantat»

«Ich möchte Hirntumoren besser verstehen»



25

Impressum

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

Chefredaktion: Mirjam Schwaller | **Redaktionsteam:** Matthias Baumgartner, Patrick Forny, Miriam Knecht, Daniel Konrad, Patrick Meyer Sauteur, Christoph Rutishauser, Susanne Staubli | **Journalistische Textbeiträge:** Miriam Knecht und Mirjam Schwaller, Kinderspital Zürich |

Administration: Micaela Belendez | **Fotos:** Valérie Jaquet und Barbora Prekopová, Kinderspital Zürich | **Layout:** Susanne Staubli, Kinderspital Zürich | **Korrektorat:** Daniel Meyer | **Druck:** Triner AG, Schwyz | **Auflage:** 1300 Exemplare

Das Forschungsmagazin erscheint jährlich und vermittelt einen Einblick in die Forschungstätigkeit des Universitäts-Kinderspitals Zürich. Wir danken allen Autorinnen und Autoren, Patientinnen und 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: Mathilda hat ein besonderes Herz: Ihr wurde als erstem Kind in der Schweiz ein neues, biologisch abbaubares Implantat eingesetzt, um ein Loch zwischen den Herzvorhöfen zu verschliessen. (Foto: Valérie Jaquet)



Kinderfreundlichere Behandlungen dank Forschung

Ein schwer krankes Kind mit einer schmerzhaften Therapie belasten zu müssen, ist kaum zu ertragen. Die

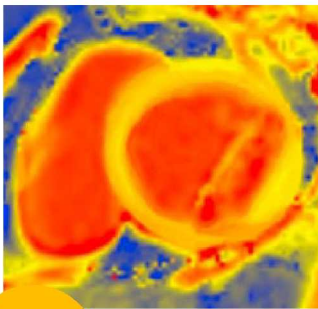
Forschung macht es jedoch möglich, dass Behandlungen immer schonender und damit kinderfreundlicher werden. So lässt sich etwa ein Loch in der Vorhofscheidewand des Herzens neu mit einem Implantat reparieren, das sich mit der Zeit fast vollständig auflöst. Um dieses Implantat einzubringen, ist keine Operation am offenen Herzen mehr nötig, sondern nur eine minimalinvasive Intervention mittels Herzkatheter. Unser Co-Leiter der Kardiologie, Oliver Kretschmar, beleuchtet diese Fortschritte im Interview ab Seite 10.

Nicht zuletzt dank solcher Forschungserfolge überleben deutlich mehr herzkrankte Kinder als früher, wie das Beispiel der kleinen Patientin Mathilda ab Seite 5 zeigt. Umso wichtiger wird deshalb die Outcome-Forschung, die Fragen stellt wie: Was wird aus den behandelten Kindern? Wie hoch ist ihre Lebensqualität? Und last, but not least: Ist das, was wir tun, auch wirklich sinnvoll? Mehr dazu ab Seite 18.

Auch die Pandemie hat aufgezeigt, wie zentral die Forschung ist: Christoph Berger, Leitender Infektiologe am Universitäts-Kinderspital Zürich, hat dies besonders deutlich zu spüren bekommen. In seinem Amt als Präsident der Eidgenössischen Kommission für Impffragen ist Covid-19 für ihn eine immense Herausforderung. Welche Rolle die Forschung bei der Bewältigung der Pandemie spielt, lesen Sie ab Seite 28.

Matthias Baumgartner

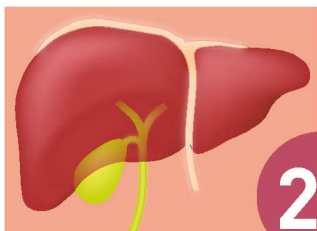
Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner ist Direktor Forschung & Lehre am Universitäts-Kinderspital Zürich.



16 Die virtuelle Herzbiopsie

Wie entwickeln sich Kinder mit operierten Herzfehlern?

18



Mit Gentechnik den Stoffwechsel reparieren

20



Chronische Entzündung und Blutarmut: Puzzleteil entdeckt

22





Mathilda und ihr «shiny thing»

Mathilda hat ein besonderes Herz: Ihr wurde als erstem Kind in der Schweiz ein neues, biologisch abbaubares Implantat eingesetzt, um ein Loch zwischen den Herzvorhöfen zu verschliessen. Dank dieser Innovation in der Kardiologie geht es der Vierjährigen heute blendend.

Text: Miriam Knecht, Fotos: Valérie Jaquet

Ein Spielplatz in Feldmeilen, mit Blick auf den Zürichsee. Zu hören ist aufgeregtes Kinderlachen. Zwei kleine Mädchen sausen umher, vom Sandkasten auf die Schaukel und weiter auf die Rutschbahn. Mathilda (alle Namen wurden von der Redaktion geändert) und ihre jüngere Schwester Grace geniessen den kleinen Ausflug an diesem Vormittag im Februar. Mathilda trägt einen Rock mit bunten Pferdchen darauf und eine wattierte rosa Jacke. Die winterliche Kälte scheint ihr nichts auszumachen.

Eine ganz normale Vierjährige halt.

Doch vor einem halben Jahr hat sie etwas Ungewöhnliches erlebt: Ihr wurde am Kinderspital Zürich ein Implantat ins Herz eingesetzt, und zwar ein besonderes.

Der Herzfehler wird in den Ferien entdeckt

Es beginnt im Sommer 2019. Mathildas Familie, bestehend aus der kleinen Schwester, Mutter Denise und Vater Juan, lebt in Paraguay. Die kleine Mathilda ist drei Jahre alt, Zeit für eine Jahreskontrolle beim Kinderarzt. Und dieser stellt Geräusche im Herzen des Mädchens fest. «Er hat uns aber beruhigt und gesagt, es bestehe kein Grund zur Sorge. Wir könnten guten Gewissens in die Ferien

fahren, danach schaue man weiter», erzählt die Mutter. Die Familie plant nämlich eine Reise in die Schweiz, zu Denises Eltern. Dort werden allerdings beide Kinder krank. Die Eltern bringen sie zu einem Kinderarzt, und dieser bestätigt, dass etwas nicht stimmt mit Mathildas Herz. Er rät zu einem Besuch bei einer Spezialistin – diese schickt Mathilda umgehend ans Kinderspital. Die Diagnose: ein sogenannter Vorhofseptumdefekt, ein Loch in der Scheidewand zwischen den beiden Herzvorhöfen.

Das ist gar nicht so ungewöhnlich, denn im Mutterleib haben wir das noch alle. Nach der Geburt verschliesst sich das Loch in den meisten Fällen – aber eben nicht immer. Ist das Loch klein, ist es ungefährlich. Hat es allerdings eine gewisse Grösse, ist es besser, es zu verschliessen, sonst könnte es früher oder später Probleme verursachen. Durch das Loch gelangt nämlich sauerstoffreiches Blut vom linken in den rechten Vorhof. Die rechte Herzhälfte muss somit mehr Arbeit leisten, das grössere Blutvolumen belastet den Lungenkreislauf. Betroffene Kinder haben häufig Atemwegsinfektionen und entwickeln sich schlechter.



Ein «Schirmchen» aus Milchsäure und Polyester



Beim Implantat der Firma atHeart Medical™ handelt es sich um eine Art «Schirmchen». Es dient dazu, angeborene Defekte in der Vorhofscheidewand des Herzens zu verschliessen. Das Gerüst des sogenannten «reSept™ ASD Occluder» besteht aus Milchsäure, dazu kommen zwei dünne Kunststoffscheiben aus Polyester. Eingesetzt wird das Implantat mittels eines minimalinvasiven

Herzkatheter-Verfahrens. Innerhalb von wenigen Wochen ist es mit körpereigenem Gewebe bedeckt. Nach maximal zwei Jahren hat sich das Gerüst vollständig aufgelöst. Zurück bleiben dann die Kunststoffscheiben und die neu gebildete Scheidewand aus eigenem Gewebe. Diese Innovation stellt einen weiteren Meilenstein in der Behandlung angeborener Herzfehler im Kindesalter dar. Bisher bestanden die Implantate aus einer speziellen Metalllegierung, die in die Scheidewand des Herzens einwächst und zeitlebens dort verbleibt. Sehr selten kann das zu Allergien, Blutgerinnseln, Verletzungen am Herzen oder Herzrhythmusstörungen führen. Auch stellen diese Implantate ein Hindernis für elektrophysiologische Katheterverfahren dar, mit welchen Herzrhythmusstörungen behandelt werden.



Nach Corona kommt noch eine Überraschung

Mathildas Loch im Herz ist tatsächlich etwas grösser. Prof. Dr. med. Oliver Kretschmar, Chefarzt Kardiologie am Kinderspital Zürich, rät deshalb zum Handeln. Über einen Herzkatheter-Eingriff soll ein Implantat eingesetzt und das Loch damit verschlossen werden. Dank diesem Verfahren ist keine grosse Operation nötig: An der Leiste wird lediglich ein dünner Draht in ein Gefäss eingeführt und bis zum Herzen geschoben.

Der Eingriff wird für August 2020 geplant, die vierköpfige Familie fliegt zurück nach Paraguay. Das Jahr Warten dazwischen sei aber schwierig gewesen, sagt Mutter Denise: «Bei jedem Husten haben wir uns Sorgen gemacht.» Dabei sei Mathilda immer ein sehr gesundes Kind gewesen, einzig etwas klein und dünn für ihr Alter, bestätigt Vater Juan.

Und dann kommt Corona.

Die Grenzen werden geschlossen, die Familie sitzt in Paraguay fest. Sie wendet sich an die

Schweizer Botschaft, und diese lässt sie schliesslich mit einem Repatriierungsflug nach Zürich bringen. Dem Eingriff steht zum Glück nichts mehr im Weg. Aber es ist noch nicht Aufregung genug: Einen Tag vor dem geplanten Termin informiert Prof. Dr. med. Oliver Kretschmar Denise und Juan, dass gerade ein neuartiges Herzscheidewandimplantat zugelassen worden sei. Eine Art «Schirmchen», das sich im Körper fast vollständig auflöst. Der Rest wird von körpereigenem Gewebe überwachsen. Bisher bestanden die verwendeten Herzscheidewandimplantate aus Metall. Diese verblieben im Körper und konnten teils zu Komplikationen führen, etwa Allergien oder Herzrhythmusstörungen.

«Mir kamen Tränen vor Rührung»

Mathilda würde das erste Kind in der Schweiz sein, das ein solches biologisch abbaubares Implantat erhält. «Ich war total überfordert und sowieso schon nervös», lacht die Mutter. Aber sie habe volles Vertrauen in Prof. Kretschmar und das Kispi gehabt. Und auch für Vater Juan ist klar: «Mit diesem neuartigen

Implantat können wir Mathilda vielleicht einen weiteren Eingriff ersparen.» Deshalb sagen die Eltern zu.

Der Eingriff verläuft problemlos. Drei Nächte bleiben Mathilda und ihre Mutter im Kinderspital. Wegen der Pandemie gelten strenge Schutzmassnahmen, nur eine Person darf jeweils beim Kind sein. Juan muss zu Hause bleiben und passt auf die kleine Grace auf. Das sei schon etwas «heavy» gewesen, erinnert sich Denise. Ihr habe die familiäre Unterstützung in dieser emotionalen Zeit gefehlt. Aber sie habe sich im Kinderspital immer gut aufgehoben gefühlt. Prof. Kretschmar habe sich viel Zeit genommen für sie, und auch die Spitalclowns seien eine willkommene Auflockerung gewesen: «Mathilda hat dann jeweils für einen Moment ihre Angst vergessen – mir sind fast die Tränen gekommen vor Rührung!»

Mathilda weiss: Sie hat ein besonderes Herz

Die Kleine erholt sich sehr schnell. Zurück zu Hause weist schon nichts mehr darauf hin, dass sie gerade erst einen Eingriff am Herzen gehabt hat. Mathilda ist putzmunter und tritt

zwei Wochen später in den Kindergarten ein. «Ausserdem nahm sie ein paar Kilo zu», erzählt ihr Vater, «ein gutes Zeichen.» Die Eltern sind dankbar, dass es ihrer Tochter heute so gut geht – dank der Behandlung im Kinderspital und dem neuartigen Implantat. Mathilda kann heruntrollen wie jedes andere Kind auch. Und der Katze hinterherrennen, die auf den Spielplatz gekommen ist: «Look, there's a kitty cat!» – in der Familie wird vorwiegend Englisch gesprochen.

Die heute Vierjährige mit den wachen braunen Augen weiss genau, dass etwas Spezielles mit ihr geschehen ist. Sie habe ihr erklärt, dass sie jetzt ein «shiny thing» in ihrem Herzen habe, so Mutter Denise. Und Mathilda erzähle das auch gerne weiter, ergänzt Vater Juan und lacht. Die Familie lebt immer noch in der Schweiz, in Feldmeilen. Wegen Corona und auch wegen der Nachkontrollen von Mathildas Herzen sind sie nicht wieder nach Südamerika zurückgekehrt. Letztere mag das kleine Mädchen übrigens nicht so sehr, aber sie freut sich jedes Mal auf den Bobbycar, mit dem sie am Kispi herumsausen darf.





«Das beste Implantat ist kein Implantat»

Dank der Forschung erhalten Kinder mit Herzproblemen immer schonendere Behandlungen. Oliver Kretschmar, Co-Leiter der Kardiologie am Kinderspital Zürich, gibt einen Einblick in die Zukunft der Kinderkardiologie: zum Beispiel in die «induzierte Selbstheilung» mithilfe eines biodegradierbaren Implantats.

Interview: Mirjam Schwaller, Foto: Barbora Prekopová

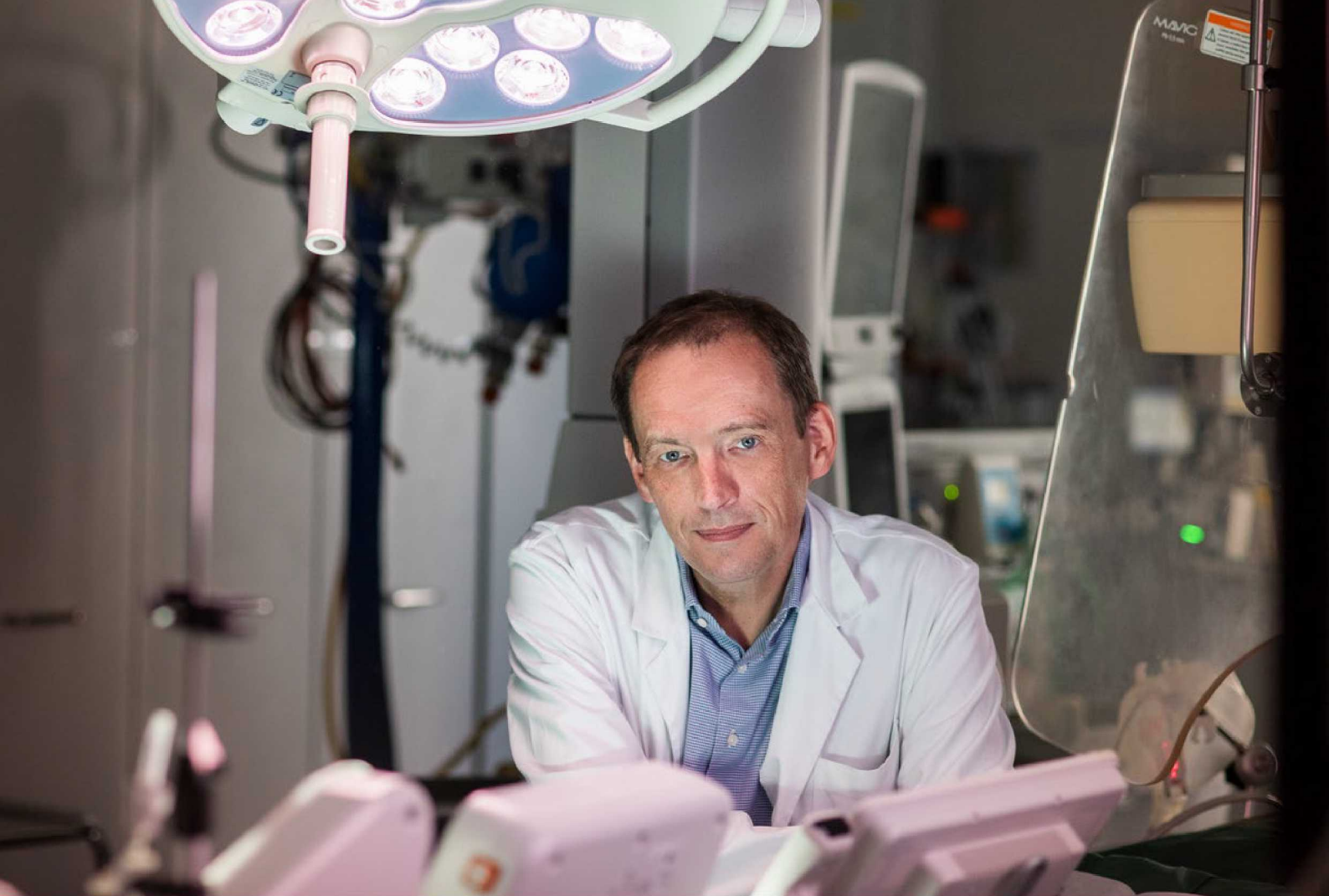
Herr Kretschmar, wie können Kinder mit einem Herzfehler konkret von der haus-eigenen Forschung am Kinderspital Zürich profitieren?

Zum Beispiel durch neue Implantate: 2018 konnten wir einem 24 Tage alten Baby in einem Herzkatheter-Eingriff weltweit erstmals einen neuen Kinder-Stent implantieren, der mit dem Kind mitwächst: ein sogenannter BeGrow™-Stent. Wir hatten uns an der Entwicklung dieses Stents beteiligt, da es bisher für solch kleine Kinder keine geeigneten Produkte gab. Herkömmliche Koronarstents, die häufig bei diesen kleinen Gefässen zum Einsatz kommen, sind nur bedingt geeignet, weil sie zu einem späteren Zeitpunkt in einer risikoreichen Operation wieder entfernt werden müssen. Ich ging deshalb auf eine Medizintechnik-Firma zu und initiierte die Entwicklung dieses Produkts. Das Kinderspital Zürich ist sehr offen für solche Innovationen, sofern wir Mitarbeitenden frei von finanziellen Interessen oder Verpflichtungen bleiben.

Immer mehr Eingriffe am Herzen können minimalinvasiv mit dem Herzkatheter gemacht werden, womit sogar herzchirurgische Eingriffe ersetzt werden können. Was hat sich verändert, dass dies nun möglich ist?

Es brauchte ein paar Pioniere, die den Mut hatten, sich über Bedenken hinwegzusetzen und etwas Neues zu wagen. Die erste interventionelle Ballondilatation einer Koronararterie, die Andreas Grüntzig im September 1977 am Universitätsspital Zürich durchgeführt hat, ist ein gutes Beispiel dafür. Zum Teil wurden solche experimentellen Eingriffe auch aus der Not heraus vorgenommen, weil es – insbesondere für Kinder – keine chirurgischen Optionen gab.

Heute kommt der Herzkatheter zunehmend zur Vorbereitung, Ergänzung oder sogar als Ersatz von Operationen zum Einsatz, obwohl er ursprünglich zu diagnostischen Zwecken entwickelt worden war. Gewisse herzchirurgische Eingriffe wie etwa Korrekturen von Herzfehlern können wir jedoch nach wie vor nicht ersetzen.



Prof. Dr. med. Oliver Kretschmar ist Chefarzt und Co-Leiter der Abteilung Kardiologie am Universitäts-Kinderspital Zürich sowie Ordinarius für Pädiatrische Kardiologie an der Universität Zürich.

Bei Kindern mit Vorhofseptumdefekt, bei denen also die Wand zwischen den beiden Vorhöfen des Herzens nicht vollständig verschlossen ist, setzen Sie seit ein paar Monaten ein biologisch abbaubares Schirmchen ein. Dies, um das Loch in der Vorhofscheidewand zu verschliessen. Welche Erfahrungen haben Sie damit gemacht?

Bei den klassischen Schirmchen verbleibt das Material, meistens gut verträgliche Metalle, im Körper, und es ist weiterhin unklar, ob dieses auch nach 50 oder 80 Jahren noch den medizinischen Standards entspricht. Der neue Schirm besteht mehrheitlich aus Milchsäure, die sich mit der Zeit auflöst und durch körpereigenes Gewebe ersetzt wird, weshalb nichts ausser zwei Plastikplättchen im Körper zurückbleibt. Bisher haben wir dieses Schirmchen bei vier Patientinnen und Patienten eingesetzt, und die Ergebnisse waren hervorragend. Die Kinder sind alle zu Hause, und es geht ihnen gut (z.B. siehe Portrait ab S. 5). Kosten und Aufwand halten sich ebenfalls in Grenzen,

vergleichbar mit den Standardprodukten. Aber der Einsatzbereich bei diesen Produkten ist sehr begrenzt, da es sich dabei um Nischenprodukte handelt und der Erlös für die Herstellerfirma gering ist. Medizintech-Firmen haben deshalb leider wenig Interesse, solche Produkte herzustellen, insbesondere wenn sie ausschliesslich im (auch weltweit kleinen) Kinderbereich zum Einsatz kommen. Das ist jeweils ziemlich ernüchternd.

Die neuen biodegradierbaren «Schirmchen» lösen quasi eine Selbstheilung im Herz aus. Ist das die Zukunft in der Kardiologie?

Im Prinzip schon. Das beste Implantat ist kein Implantat. Wenn es seinen Zweck erfüllt, das Loch schliesst und sich anschliessend grösstenteils auflöst und an der Stelle des Lochs eigenes Gewebe wächst, ist das fantastisch! Wenn wir es auch noch minimalinvasiv einsetzen können, ist dies wohl das Optimum, das wir anbieten können.

Beim Herzkatheter besteht allerdings eine gewisse Strahlenbelastung ...

Ja, das ist leider weiterhin so. Vor ein paar Jahren konnten wir jedoch die Dosis der Röntgenstrahlen mit einer neuen Anlage für unsere kleinen Patientinnen und Patienten um 70 Prozent reduzieren. Die Herstellerfirma hat bei uns eine Referenzanlage installiert, die uns die beste Bildqualität mit der geringsten Strahlenbelastung ermöglicht. Manche Eingriffe im Herzkatheter-Labor machen wir nur noch unter Ultraschall-Kontrolle, wodurch sie wesentlich kürzer sind und den Kindern sowie auch uns weitere Strahlenbelastung erspart bleibt. Wir versuchen übrigens, auch für den Neubau eine solche Referenzinstallation einzufädeln: Sie würde für uns einen technologischen Vorsprung bedeuten und wäre gleichzeitig eine Chance für die Herstellerfirma, die das Gerät bei uns testen könnte.

«Unsere grösste Motivation liegt darin, den Kindern eine möglichst schonende Therapie anbieten zu können, die maximalen Nutzen bringt.» Oliver Kretschmar

Forschen Sie auch gemeinsam mit anderen Disziplinen an neuen Techniken oder Implantaten?

Ja, wir konnten in den letzten Jahren gewisse gemeinsame Hybrideingriffe mit der Herzchirurgie entwickeln und etablieren, bei denen wir zum Beispiel eine Herzklappe chirurgisch einsetzen und diese danach mittels Herzkatheter erweiterten.

Mein Forschungsfokus lag viele Jahre lang auf dem Outcome: Welche Ergebnisse erzielen wir mit unseren Eingriffen und wie geht es Herz-Patientinnen und -Patienten längerfristig nach einem Eingriff? Inzwischen richtet sich mein Forschungsinteresse jedoch auch auf die Entwicklung kindgerechter Implantate

und innovativer Materialien, denn das fehlt uns in der Kardiologie und Kinderherzchirurgie am dringendsten. Die beste Lösung wären Implantate aus körpereigenen Zellen, die wir im Labor herstellen könnten. Diese hätten das Potenzial mitzuwachsen, was für unsere Kinder ein entscheidender Vorteil wäre. Da sie ausserdem nur gering oder gar nicht degenerieren, wären solche Implantate möglicherweise eine einmalige und letztlich lebenslang wirksame Therapieoption.

So wie das bereits in der Hautersatzforschung geschieht?

Genau. Wir haben eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Regenerative Medizin der Universität Zürich aufgebaut. In einem translationalen Forschungsprojekt entstand dabei ein Gefässstück aus körpereigenen Zellen, welches wir dieses oder nächstes Jahr in einer First-in-Human-Studie am Kinderspital Zürich chirurgisch werden einsetzen können. Auf der Suche nach neuen Materialien haben wir ausserdem eine Forschungsk Kooperation mit der ETH aufgebaut.

Zudem haben wir ein spannendes Projekt mit der klinischen Chemie und mit der Gastroenterologie gestartet: Forschende haben festgestellt, dass bei manchen angeborenen Herzfehlern der sogenannte «Hepatic Factor» nicht in die Lunge gelangt. Dadurch entstehen Kurzschlussverbindungen in der Lunge und damit letztlich eine zu tiefe Sauerstoffsättigung im Blut. Wir versuchen jetzt, diesen Hepatic Factor besser zu erforschen beziehungsweise ihn zu identifizieren und herauszufinden, inwiefern spezifische Herzfehler einen Einfluss auf dessen Bildung und Verteilung haben.

In welchen Bereichen forscht die kardiologische Abteilung sonst noch?

In der Diagnostik entwickeln wir vor allem nicht-invasive Untersuchungen mit der Magnetresonanztomografie (MRT) stetig weiter. So können neben strukturellen Fehlbildungen des Herzens vermehrt auch Funktionsstörun-

gen mittels MRT untersucht werden (siehe Forschungsbericht ab S. 16).

Im Bereich Elektrophysiologie forschen wir daran, wie und wo Herzschrittmacher bei Kindern am besten eingesetzt werden können, obwohl sie oft viel zu gross sind für ein kindliches Herz. Mithilfe von klinischen Langzeitstudien erfasst das Forschungsteam die Vor- und Nachteile der jeweiligen Systeme. Die Ergebnisse fliessen zurück in die Klinik und werden in den Therapiestrategien berücksichtigt.

Im Bereich des Outcome untersucht eine interdisziplinäre Forschungsgruppe den Entstehungszeitpunkt und die Art von möglichen Hirnveränderungen und setzt diese in Zusammenhang mit der psychomotorischen Entwicklung unserer Patientinnen und Patienten mit angeborenen Herzfehlern, welche eine Operation an der Herz-Lungen-Maschine benötigten (siehe Forschungsbericht ab S. 18).

«Herzschrittmacher sind für Erwachsene konstruiert. Wir forschen daran, wie wir sie auch bei Kindern einsetzen können, obwohl sie oft viel zu gross sind für ein kindliches Herz.»

Oliver Kretschmar

Arbeiten Sie in der Forschung auch mit anderen Spitälern zusammen? Wie sieht diese Zusammenarbeit konkret aus?

Die Kinderkardiologie ist ein so kleines Feld, dass die Vernetzung sehr wichtig ist, national und international. So versuchen wir zum Beispiel ein europaweites Register zu erstellen, mit dem Ziel, einen Überblick darüber zu bekommen, welche Herzkatheter-Interventionen auf welche Art in europäischen Kliniken durchgeführt werden und welche Ergebnisse damit erzielt werden.

Möchten Sie die Forschung in der Kardiologie weiter ausbauen? Und wenn ja, inwiefern?

Ich wünsche mir manchmal, mehr Zeit für die Forschung zu haben, etwa für Grundlagenforschung oder Genetik. Oder für Medikamentenstudien – denn wir sind leider mangels Alternativen häufig gezwungen, den Kindern Medikamente aus der Erwachsenenmedizin zu verschreiben. Aber grundsätzlich bin ich mit Herz und Überzeugung klinischer Kardiologe und arbeite sehr gerne mit den Patientinnen und Patienten.

Was ist Ihre wichtigste Motivation dafür, in der Kardiologie selbst Forschung zu betreiben?

Unsere grösste Motivation liegt darin, den Kindern eine möglichst schonende Therapie anbieten zu können, die maximalen Nutzen bringt. Heutzutage geht es nicht mehr nur ums Überleben, sondern vielmehr um eine möglichst hohe Lebensqualität: Welche Risiken birgt der Eingriff und welche Auswirkungen hat er auf das Leben der Patientinnen, Patienten und ihrer Familien?



Forschungs- berichte

Richtungsweisende Forschungsprojekte
zu Themen aus der Hochspezialisierten Medizin
(HSM): Kardiologie, Entwicklungspädiatrie,
Immunologie und Stoffwechsel

Die virtuelle Herzbiopsie

Bisher musste man Patientinnen und Patienten Herzmuskelgewebe entnehmen, um die Ursache einer Herzmuskelstörung sicher feststellen zu können. Dank neuer Magnetresonanztomographie-Techniken dürfte dies bald überflüssig werden, wie Forschende des Kinderspitals Zürich beweisen.

Text: Barbara Burkhardt und Emanuela Valsangiacomo Büchel, Illustration: Susanne Staubli

Die spezialisierte Herzbildgebung hat als Ziel, immer mehr kardiologische Abklärungen nicht-invasiv zu ermöglichen. In den letzten Jahren hat sich die Magnetresonanztomografie (MRT) immer mehr zu einem Verfahren entwickelt, das nicht nur anatomische Eigenschaften von Gewebe, Knochen und Organen im Körper abbilden kann, sondern auch deren Funktion. Wir als Herz-MRT-Forschergruppe möchten diese sich schnell entwickelnden MRT-Techniken an die Bedürfnisse der herzkranken Kinder anpassen, sie prüfen, ihre Verlässlichkeit bestätigen und sie schliesslich für unsere Patientinnen und Patienten klinisch verfügbar machen.

MRT statt Biopsie und Mikroskop

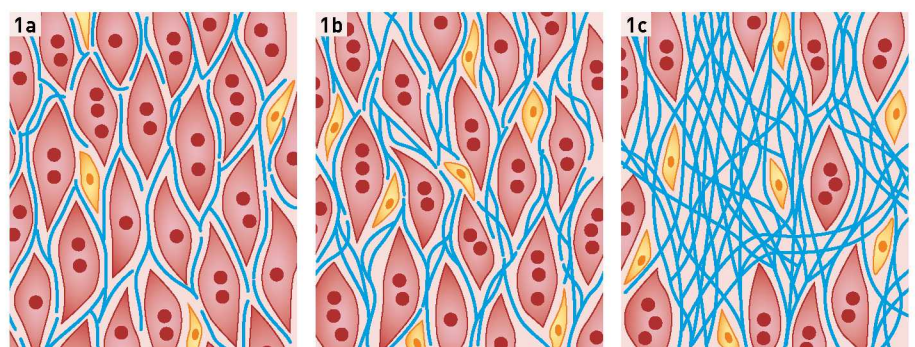
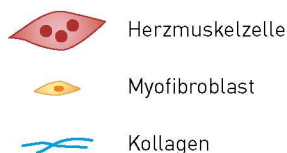
Die Ursachen einer Funktionsstörung des Herzmuskels sind mannigfaltig. Stoffwechselkrankheiten, angeborene Herzmuskelkrankheiten, aber auch die Folgen von schweren Entzündungen oder vorangegangenen Herz-

operationen können die Herzmuskulatur schwächen und ihre Funktion beeinflussen. Damit die richtige Behandlung zum Einsatz kommt, ist es zwingend, die korrekte Ursache der Funktionsstörung zu finden. Bisher war eine invasive Herzmuskelbiopsie mit Entnahme eines Stücks Gewebe die einzige Möglichkeit, die Herzmuskulatur durch direkte Beobachtung unter dem Mikroskop zu beurteilen. Heutzutage stehen verschiedene MRT-Sequenzen zur Verfügung, anhand deren man ebenfalls verlässliche Rückschlüsse auf veränderte Gewebeeigenschaften des Herzmuskels ziehen kann.

Den Herzmuskel kartografieren

Das Verhältnis zwischen Bindegewebe und Herzmuskelzellen kann sich durch Wassereinlagerung, Narben oder andere abnorme Substanzen krankhaft verändern (Abbildung 1). Neue MRT-Techniken untersuchen das gewebespezifische Relaxationsverhalten von Atom-

Abb. 1a – c: Schema von Herzmuskelgewebe ohne (1a) und mit krankhaften Veränderungen (1b: interstitielle Fibrose; 1c: lokalisierte Fibrose, sog. Narbe).



kernen (Protonen) im Magnetfeld. Durch komplexe, aufeinanderfolgende energetische Impulse und Veränderungen im Magnetfeld (Pulssequenzen) lässt sich die longitudinale Relaxationszeit (T1) und die transversale Relaxationszeit (T2) der Protonen anhand sogenannter Zeitsignal-Intensitäten quantifizieren. Die gemessenen Werte werden Pixel für Pixel, ähnlich wie eine Landkarte, auf dem Herzen dargestellt, wodurch farbcodierte Maps entstehen. Die Farben spiegeln dabei die unterschiedlichen Zeitsignal-Intensitäten der abgebildeten Strukturen (Abbildung 2). Mit der Gewebecharakterisierung des Herzmuskels mittels dieser modernen Mapping-Technik sowie anhand des Kontrastmittel-Verhaltens lassen sich Herzmuskelveränderungen diagnostizieren. Wir haben uns mit einer T1-Mapping-Sequenz befasst und die Sequenzparameter, die Bildaufnahmetechnik und die Auswertung an Kinder und Jugendliche angepasst, denn die Werte müssen spezifisch für jeden MRT-Scanner geeicht werden. Dank unserer Arbeit konnten wir die ersten Normwerte für eine gesunde pädiatrische Population publizieren. Diese ersten Resultate erlauben uns nun, die Herzmuskelveränderungen bei pädiatrischen Erkrankungen zu erforschen.

Krankhafte Veränderungen des Herzmuskels unter der Lupe

So leiden etwa Knaben mit der Diagnose «Muskeldystrophie Duchenne» an einem angeborenem, fortschreitenden Muskelschwund. Die Herzmuskulatur ist dabei

ebenfalls betroffen, und Herzmuskelschwäche ist eine häufige Todesursache dieser Patienten. In unserer Studie beobachten wir den Verlauf der Herzmuskerkrankung bei Duchenne-Patienten anhand mehrerer MRT-Parameter. Wir untersuchen sowohl lokalisierte Narben als auch eine Vermehrung des Bindegewebes (sogenannte Fibrosen). Bisher können wir anhand der Standardmesswerte bereits sagen, dass die Herzen der Patienten, die nicht mehr gehfähig sind, kleiner sind und im Ruhezustand weniger Blut auswerfen. Diese Ergebnisse werden helfen, die medikamentöse Therapie bei diesen Patienten gezielter zu steuern.

In einer anderen laufenden Studie suchen wir subtile Veränderungen am Herzmuskel bei Kindern mit angeborenem Herzfehler, vor allem bei Kindern mit Einkammerherzen. Auch bei dieser Gruppe von Patientinnen und Patienten ist Herzversagen eine der häufigsten Todesursachen. Zusätzlich zur allgemeinen Herzfunktion, Fibrosen und Narben erfassen wir bei diesen Betroffenen auch lokale Muskelbewegungsstörungen (sogenannte myokardiale Deformationsstörungen) und vergleichen sie mit spezifischen klinischen Parametern und Biomarkern. Das Ziel dieser Studie ist, Anzeichen für eine Verschlechterung der Herzmuskelfunktion bei Kindern mit einem Einkammerherzen auf nicht-invasive Art zu erkennen.

Wir gehen davon aus, dass die nicht-invasive Bildgebung, insbesondere dank stetiger Verbesserungen, allmählich die invasive Diagnostik angeborener und erworbener Herzerkrankungen bei Kindern ablösen wird.

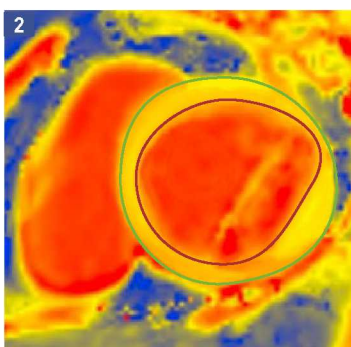


Abb. 2: T1-Mapping-Sequenz-Bild des gesunden Herzens (grün: Herzmuskelgewebe; rot: Blutbereich am Übergang zum Herzmuskelgewebe).

Dr. med. Barbara Burkhardt ist Oberärztin in der Abteilung Kardiologie am Universitäts-Kinderspital Zürich. Prof. Dr. med. Emanuela Valsangiacomo Büchel ist Chefärztin und leitet das Departement «Herz», das die Abteilungen Herzchirurgie und Kardiologie umfasst.



Wie entwickeln sich Kinder mit operierten Herzfehlern?

Forschungsteams am Kinderspital Zürich befassen sich mit der Frage, wie sich Kinder mit angeborenen Herzfehlern entwickeln – und welchen Einfluss der Herzfehler selbst sowie dessen operative Behandlung auf ihr Gehirn hat.

Foto: Gabriela Acklin

Herzoperierte Kinder entwickeln sich meist normal

Forschungsbericht: Bea Latal

Angeborene Herzfehler gehören zu den häufigsten Fehlbildungen im Kindesalter. Da dank der Spitzenmedizin die Überlebenschancen der betroffenen Kinder bedeutend gestiegen sind, rücken nun deren Entwicklungschancen in den Fokus der Forschung. Unsere Forschungsteams am Universitäts-Kinderspital Zürich führen zwei grosse Kohortenstudien zum Thema Entwicklung und Lebensqualität durch: In die Studien eingeschlossen sind über 300 Kinder mit angeborenen Herzfehlern, die an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden.

Was haben wir bisher aus diesen Studien gelernt? Die Mehrheit der herzoperierten Kinder entwickelt sich normal. Es besteht aber eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Entwicklungsprobleme, die in allen Bereichen (Motorik, Sprache, Denken, Verhalten) auftreten können. Wir konnten zeigen, dass besonders die Kinder betroffen sind, die einen komplexen Herzfehler sowie eine genetische Grunderkrankung haben.

Eine wichtige Erkenntnis betrifft zudem den Einfluss der Familie: Kinder aus einer Familie mit einem hohen sozioökonomischen Status können Einschränkungen der kognitiven Leistungen im Vergleich zu gesunden

Kindern eher kompensieren. Kinder hingegen, die aus einer Familie mit einem ungünstigen sozialen Umfeld kommen, zeigen tendenziell eine Verstärkung der Einschränkungen. Diese Erkenntnis hat einen direkten Einfluss darauf, wie wir diese Kinder und Familien betreuen: So empfehlen wir etwa frühe Interventionen für die betroffenen Kinder und beraten die Eltern, um den möglichen ungünstigen Einfluss des sozialen Umfelds aufzufangen und die Kinder bestmöglich zu fördern.

Veränderte Hirnstrukturen beeinflussen schulische Leistung

Viele der befragten Patienteltern berichten darüber, dass ihre Kinder in der Mittel- und Oberstufe schulische Schwierigkeiten haben. Wir konnten zeigen, dass besonders die Merkfähigkeit und das Arbeitstempo der Kinder eingeschränkt waren und dass dies mit Veränderungen in Hirnstrukturen in Zusammenhang steht – genauer gesagt mit Veränderungen im Hippocampus und in der frontalen weissen Substanz, die für diese Funktionen verantwortlich sind.

Man weiss aber noch zu wenig, ob und wie Hirnfunktionen, die mit der Wahrnehmung, dem Lernen, dem Erinnern und Denken in Zusammenhang stehen – die sogenannten «exekutiven Funktionen» – bei Herzkindern betroffen sind und wie sie den Schulerfolg beeinflussen. Dieser Frage geht die vom Schweizerischen Nationalfonds geförderte «Teenheart»-Studie nach. Die

Studie soll helfen, eine spezifische und effektive Intervention zur Verbesserung dieser Funktionen zu entwickeln – mit dem Ziel, die schulische Perspektive für die betroffenen Kinder und Jugendlichen zu verbessern.

Den Hirnveränderungen auf der Spur

Forschungsbericht: Walter Knirsch

Ein weiteres Forschungsprojekt befasst sich mit der frühen Hirnentwicklung von Kindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern: Diese Kinder können bereits vor der Geburt und aufgrund von Herzoperationen nach

der Geburt ein verändertes Hirnwachstum sowie Schädigungen des Gehirns aufweisen. Dies hat möglicherweise Auswirkungen auf die Langzeitentwicklung der betroffenen Kinder.

Ziel der prospektiven, multizentrischen, klinischen Beobachtungsstudie «BrainCHD» ist die Erforschung des Wachstums und der Entwicklung des Gehirns ab dem letzten Drittel der Schwangerschaft bis ins mittlere Säuglingsalter. Das interdisziplinäre Forschungsteam aus Zürich, Bern und Giessen (Deutschland) interessiert sich methodisch für die Weiterentwicklung der Volumenbestimmung des Gehirns vor und nach der Geburt, und zwar mithilfe von rekonstruktiver Super-Resolutionstechnik und sekundärer Hirnsegmentierung. Dabei werden Hirnwachstumskurven aus mehreren MRT-Bildgebungen des Gehirns vor und nach der Geburt im Vergleich zu Herzgesunden erstellt. Neben dem Verlauf, der für jede Patientin und jeden Patienten unterschiedlich ist, interessieren fötale, kardiale, chirurgische, intensivmedizinische und psychosoziale Faktoren, welche die Entwicklung des Gehirns bis zum Ende des ersten Lebensjahrs bestimmen. Durch die Weiterentwicklung verschiedener MRT-Analysen zum Hirnwachstum sowie durch die Verbindung mit dem kardialen und neurologischen Outcome wollen wir ein differenziertes Verständnis davon erlangen, wie das Gehirn unter diesen erschwerten Umständen funktioniert. Damit legen wir den Grundstein für zukünftige Studien, die sich etwa damit befassen könnten, wie sich das Gehirn von Herzpatientinnen und -patienten besser schützen lässt.

Prof. Dr. med. Bea Latal ist Co-Leiterin der Abteilung Entwicklungs- pädiatrie am Universitäts-Kinderspital Zürich. Prof. Dr. med. Walter Knirsch ist Oberarzt in der Abteilung Kardiologie.

Die Studien der Forschungsteams am Kinderspital Zürich zeigen, dass sich die Mehrheit der herzoperierten Kinder normal entwickelt. Es besteht aber eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Entwicklungsprobleme, die in allen Bereichen (Motorik, Sprache, Denken und Verhalten) auftreten können.





Mit Gentechnik den Stoffwechsel reparieren

Genetisch bedingte Stoffwechselkrankheiten sind bis heute nicht heilbar. Ein Forschungsteam am Kinderspital Zürich will dies nun mithilfe von Gentechnik ändern. Ansatzpunkt seines Forschungsprojekts ist das Zentrum des Stoffwechsels: die Leber.

Forschungsbericht: Hiu Man Grisch und Melanie Willmann, Abbildung: Susanne Staubli

Die Leber ist ein multifunktionelles Organ und steht im Zentrum des Stoffwechsels im menschlichen Körper. Nebst anderen Funktionen hat die Leber die wichtige Aufgabe, schädliche Stoffe aus dem Blutkreislauf zu entfernen, bevor diese in den ganzen Körper gelangen und permanente Schäden anrichten können. Unser Forschungsteam am Universitäts-Kinderspital Zürich erforscht genetisch bedingte Stoffwechselkrankheiten der Leber und versucht, neue Gentherapien für die beiden Krankheiten Phenylketonurie (PKU) und Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Mangel zu entwickeln.

Vom Gendefekt zur Krankheit

Das menschliche Erbgut besteht aus DNA: einem biochemischen Molekül, welches alle genetischen Informationen in Form von Genen speichert. In seltenen Fällen kann es zu Defekten (Mutationen) in einem Gen kommen, die zu einer genetischen Krankheit führen. Im Fall von Stoffwechselkrankheiten der Leber ist der Gendefekt dafür verantwortlich, dass sich schädliche Stoffe ansammeln, was bei PKU und OTC-Mangel zu schweren Schädigungen unter anderem des Gehirns oder der Leber führen kann. PKU ist bis jetzt nicht heilbar, lässt sich aber mit einer lebenslangen, strikten Diät therapieren. Beim OTC-Mangel besteht oft die einzige Therapiemöglichkeit in einer Lebertransplantation.

Genetisches Material in die Zellen einschleusen

Mit unserer Forschung entwickeln wir nun eine leberspezifische Gentherapie, um solche genetischen Stoffwechselkrankheiten der Leber heilen zu können. Die grösste Herausforderung bei der Gentherapie ist die Einschleusung von genetischem Material in die Leberzelle mittels sogenannter «Gen-Kuriere». Die am häufigsten angewendeten Gen-Kuriere sind modifizierte Viren, die aber Nebenwirkungen haben können. Deshalb arbeiten wir an der Entwicklung einer Gentherapie, die auf einer nicht-viralen Einschleusung von genetischem Material basiert.

Wir verfolgen zwei Strategien, um die Funktion bei einem genetischen Defekt wiederherzustellen: einerseits die Zugabe einer Kopie des betroffenen Gens, um den Defekt zu kompensieren (sogenannte «gene addition»), und andererseits die Korrektur der Genmutation mittels präziser molekularer Werkzeuge («gene editing» via CRISPR-Technologie).

Innerhalb oder ausserhalb des Körpers

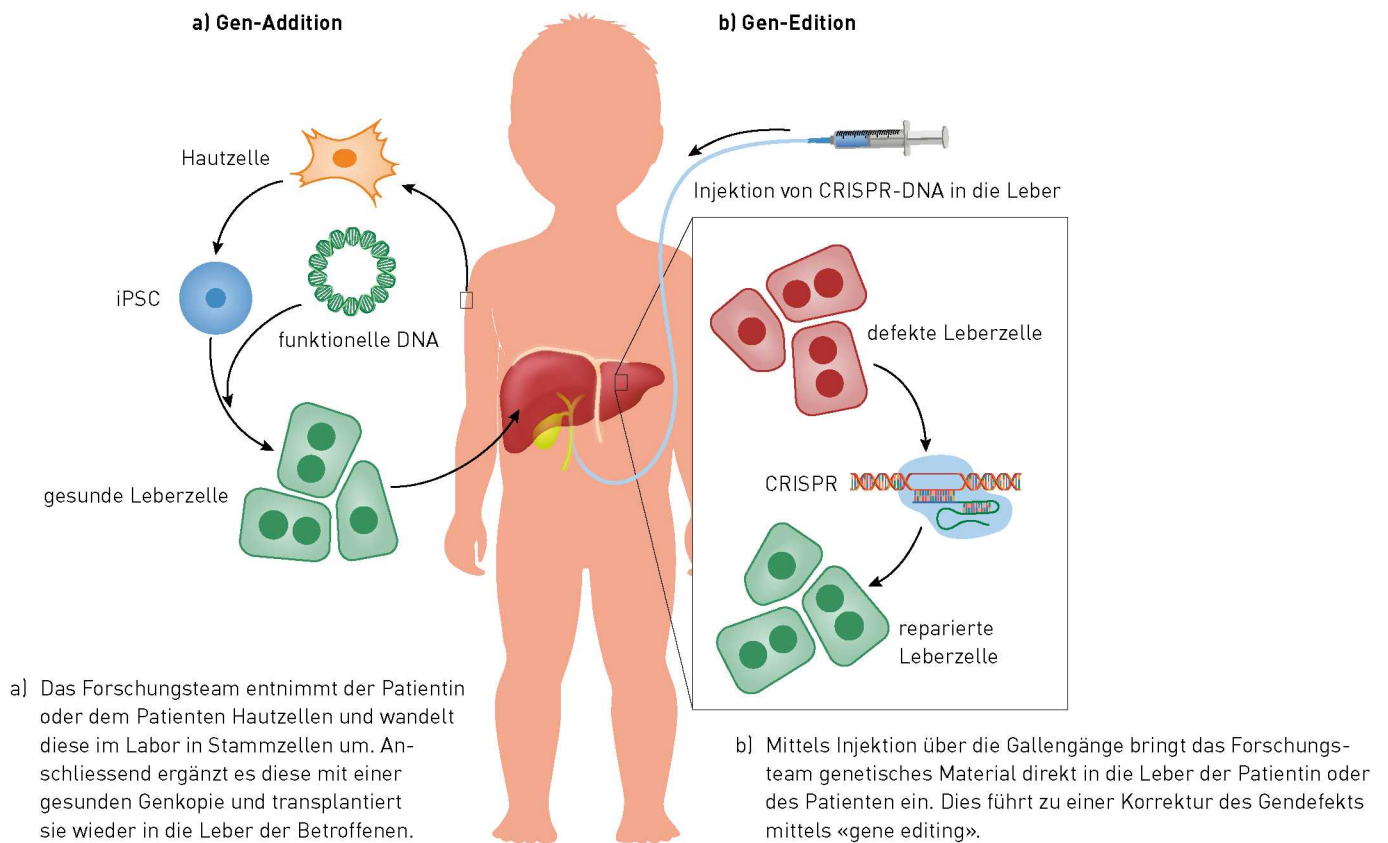
Dass beide oben genannten Strategien im Grundsatz funktionieren, wurde bereits in präklinischen Untersuchungen bestätigt. Somit ist der wohl herausforderndste und gleichzeitig limitierende Aspekt der Gentherapie ihre wirksame und sichere Anwendung am Menschen.

Zum einen versuchen wir den genetischen Eingriff ausserhalb des Körpers durchzuführen. Hierzu entnehmen

wir der Patientin oder dem Patienten zuerst wenige Hautzellen und verändern diese im Reagenzglas zu sogenannten «induzierten pluripotenten Stammzellen» (iPSC, künstlich hergestellte Stammzellen), welche mithilfe von «gene addition» modifiziert werden (siehe Abbildung). Dann werden die iPSCs in Leberzellen umgewandelt und nach genauer Kontrolle zurück in die Leber der Betroffenen transplantiert. Diese Methode hat die Vorteile, dass einerseits die Addition der DNA ausserhalb des Körpers stattfindet und andererseits die Abstossungsreaktion bei der Transplantation von körpereigenen Zellen bedeutend kleiner ist als bei nicht-körpereigenen.

Bei unserer zweiten Strategie erforschen wir die Möglichkeit, die Gentherapie direkt in der Leber vorzunehmen. Hierzu injizieren wir therapeutische DNA über die Gallengänge der Leber, um sie direkt in die Leberzellen einzubringen. Dort kann das genetische Material dann ein «gene editing» – eine direkte Behebung des Defekts – bewirken.

Unser Ziel ist es, beide Techniken so weit zu optimieren, dass sie in der Klinik zum Einsatz kommen können, und wir hoffen, dass unsere Forschungsergebnisse und Fortschritte in der Leber-Gentherapie den betroffenen Patientinnen und Patienten zugutekommen werden.





Chronische Entzündung und Blutarmut: Puzzleteil entdeckt

Kinder mit der seltenen, aktivierenden STAT3-Genmutation leiden an einer Störung des Immunsystems und an Blutarmut. Nun konnte ein Forschungsteam am Kinderspital Zürich zeigen, inwiefern entgleiste Entzündungsvorgänge zur Entstehung der Blutarmut beitragen.

Forschungsbericht: Andrea Mauracher, Abbildung: Susanne Staubli

Seltene Krankheiten, die bereits im Kindesalter auftreten, haben oftmals genetische Ursachen. Für die Forschung sind diese Krankheiten in zweierlei Hinsicht besonders interessant: Einerseits bringt die Identifikation der Gendefekte, die für die Krankheit verantwortlich sind, einen Wissensgewinn im Hinblick auf das Verständnis wichtiger zellulärer Signalwege mit sich. Andererseits bieten sich diese Krankheiten in besonderer Weise auch für die Entwicklung personalisierter Behandlungen an.

Unser Forschungsteam am Universitäts-Kinderspital Zürich befasst sich mit seltenen angeborenen Krankheiten des Immunsystems. Diese Krankheiten können nebst einer erhöhten Infektanfälligkeit eine Störung der Immunregulation verursachen: etwa eine überschießende Entzündungsreaktion oder eine Autoimmunität, bei der das Immunsystem Antikörper gegen körpereigenes Gewebe bildet.

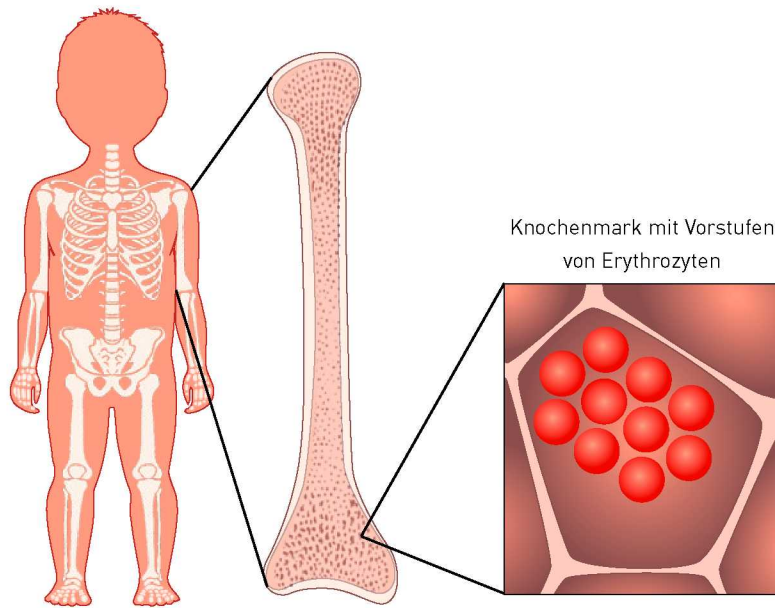
Internationales Netzwerk ermöglichte Forschungsprojekt

Wir haben uns im Rahmen dieses Forschungsprojektes mit Patientinnen und Patienten befasst, die eine seltene, aktivierende Genmutation aufweisen: Bei ihnen führt die Mutation zu einer Aktivitätszunahme («gain of function», GOF) des STAT3 («Signal transducer and activator of transcription 3»)-Proteins. Die Untersuchung mehrerer Patientinnen und Patienten mit dieser seltenen

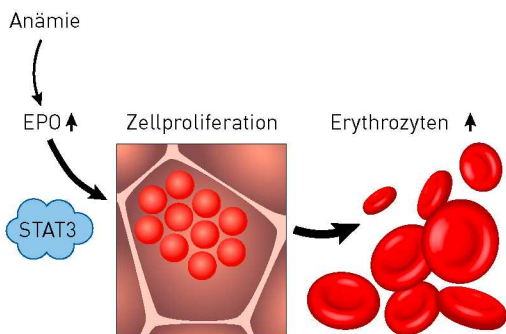
Krankheit wurde erst durch ein internationales Netzwerk sowie die interdisziplinäre und multizentrische Zusammenarbeit mit dem Universitätsspital Zürich und der ETH Zürich möglich. Die Kinder mit dieser STAT3-GOF-Mutation zeigen meist Störungen im Immunsystem, die sich unter anderem in Form von Autoimmunkrankheiten sowie einer Vergrößerung von Lymphknoten und Milz bemerkbar machen. Bisher wurde angenommen, dass die Blutarmut (Anämie), die bei diesen Patientinnen und Patienten häufig auftritt, auf die Autoimmunität und die Milzvergrößerung zurückzuführen ist – also darauf, dass sie Antikörper gegen die roten Blutkörperchen, die sogenannten Erythrozyten, entwickeln und eine übermässige Anzahl an Erythrozyten speichern. Unsere Arbeit zeigt jedoch, dass eine Aktivitätszunahme von STAT3 die Entwicklung der Erythrozyten noch auf andere Weise beeinträchtigt.

Entzündungen verstärken die Blutarmut

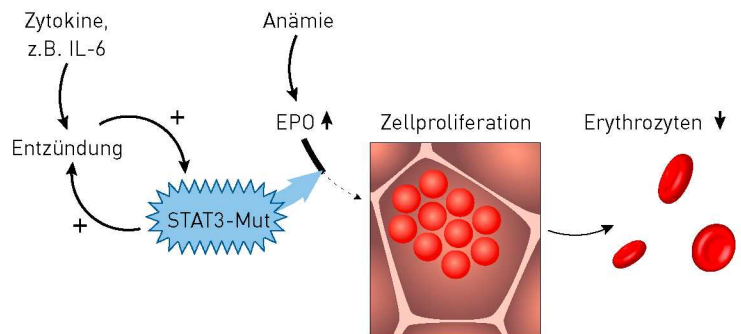
Wir haben Blut- und Knochenmarksproben von betroffenen Kindern in Zellkulturexperimenten auf die Reifung und Entwicklung von Erythrozyten untersucht. Anhand dieser Experimente sowie anhand von Untersuchungen viral veränderter Zellen konnten wir zeigen, dass die Bildung von Erythrozyten, die sogenannte Erythropoese, durch STAT3-GOF-Mutationen stark reduziert wird. Grund dafür ist, dass das mutierte STAT3



Normale Reaktion bei Anämie



Reaktion auf Anämie bei aktivierender STAT3-Mutation



Bei einer Anämie wird normalerweise vermehrt das körpereigene Hormon Erythropoietin (EPO) ausgeschüttet, um die Produktion von Erythrozyten zu erhöhen. Aktivierende («gain of function», GOF) Genmutationen des STAT3 («Signal transducer and activator of transcription 3»)-Proteins erhalten die Entzündungsprozesse aufrecht und hemmen durch die vermehrte STAT3-Aktivität die gesteigerte Blutbildung (Erythropoese).

auch parallel geschaltete Signalwege hemmt, welche durch das körpereigene Hormon Erythropoietin (EPO) aktiviert werden und für die Erythropoese zentral sind (siehe Abbildung).

Dabei ist wichtig zu wissen, dass STAT3 auch im Normalfall durch entzündliche Prozesse aktiviert wird. Ein mutiertes STAT3 wird daher bei Entzündungen sehr stark aktiviert und zeigt auch eine veränderte Interaktion mit entzündungsfördernden Proteinen. Unsere Daten weisen darauf hin, dass sich die Prozesse gegenseitig antreiben: Der Entzündungsprozess wird durch STAT3 aufrechterhalten und STAT3 durch die Entzündung weiter aktiviert.

Zusammenfassend sieht das Szenario bei einem Kind mit einer STAT3-GOF-Mutation folgendermassen aus: Eine Entzündung führt zu einer überproportionalen STAT3-Aktivierung, welche die Entzündung weiter fördert und so indirekt die eigene Aktivierung aufrechterhält. Parallel hemmt STAT3 auch Prozesse der Erythropoese, sodass der Körper eine Blutarmut nicht mehr selber ausgleichen kann. Indem der Körper das EPO hochreguliert, versucht er die Erythropoese zu steigern, was jedoch durch STAT3 verhindert wird. Letztlich präsentiert sich das Kind also mit einer schweren Entzündung und einer Anämie, obwohl das EPO in seinem Blut erhöht ist.

Bei einer Patientin, die wir im Rahmen unserer Studie untersuchten, hemmten wir deshalb – basierend auf diesen Resultaten – den überaktivierten Signalweg gezielt mittels Medikamenten: Die Patientin erhielt sogenannte Januskinase-Inhibitoren, die eine entzündungs- und wachstumshemmende Wirkung haben sowie partiell das Immunsystem beeinflussen. Dies unterbrach den oben beschriebenen Kreislauf und die Erythropoese konnte wieder unter normalen Bedingungen stattfinden.

Einblicke in die Prozesse innerhalb der Zellen

Unsere Resultate decken einen Entstehungsmechanismus der Anämie auf, der sehr wahrscheinlich auch bei viel häufiger vorkommenden Anämien eine essenzielle Rolle spielt – etwa bei solchen Anämien, die durch chronische Entzündungen verursacht werden. Diese Arbeit zeigt somit, dass die Forschung an Patientinnen und Patienten mit seltenen genetischen Krankheiten, welche vorwiegend durch Kinderärztinnen und Kinderärzte betreut werden, einmalige Einsichten in essenzielle Signalwege erlaubt. Dies birgt grosses Potenzial, um die Grundlagenwissenschaft weiter voranzutreiben und personalisierte Therapieansätze zu entwickeln. Die profunde Untersuchung von Patientinnen und Patienten mit STAT3-Mutationen lässt Prozesse sichtbar werden, die innerhalb der Zellen ablaufen. Auf dieser Grundlage können wir künftig neue Therapieansätze für Patientinnen und Patienten mit chronischen Entzündungen entwickeln.

Dr. med. Dr. sc. nat. Andrea Mauracher ist Assistenzärztin auf der Intensivstation des Universitäts-Kinderspitals Zürich. Dank einem Forschungsstipendium der Walter und Gertrud Siegenthaler Stiftung wird sie demnächst ein zweijähriges Forschungs-Postdoc am Children's Hospital of Philadelphia antreten.

«Ich möchte Hirntumoren besser verstehen»

Ana Guerreiro Stücklin erforscht am Kinderspital Zürich kindliche Hirntumoren. Mit grossem Erfolg: Durch zwei bedeutende Wissenschaftspreise hat sie Anschubhilfe erhalten, um ihre Forschungsprojekte voranzutreiben. Als Ärztin betreut sie zudem krebskranke Kinder – und bewahrt sich sorgsam den kindlichen Blick aufs Leben.

Aufgezeichnet von Mirjam Schwaller, Foto: Barbora Prekopová

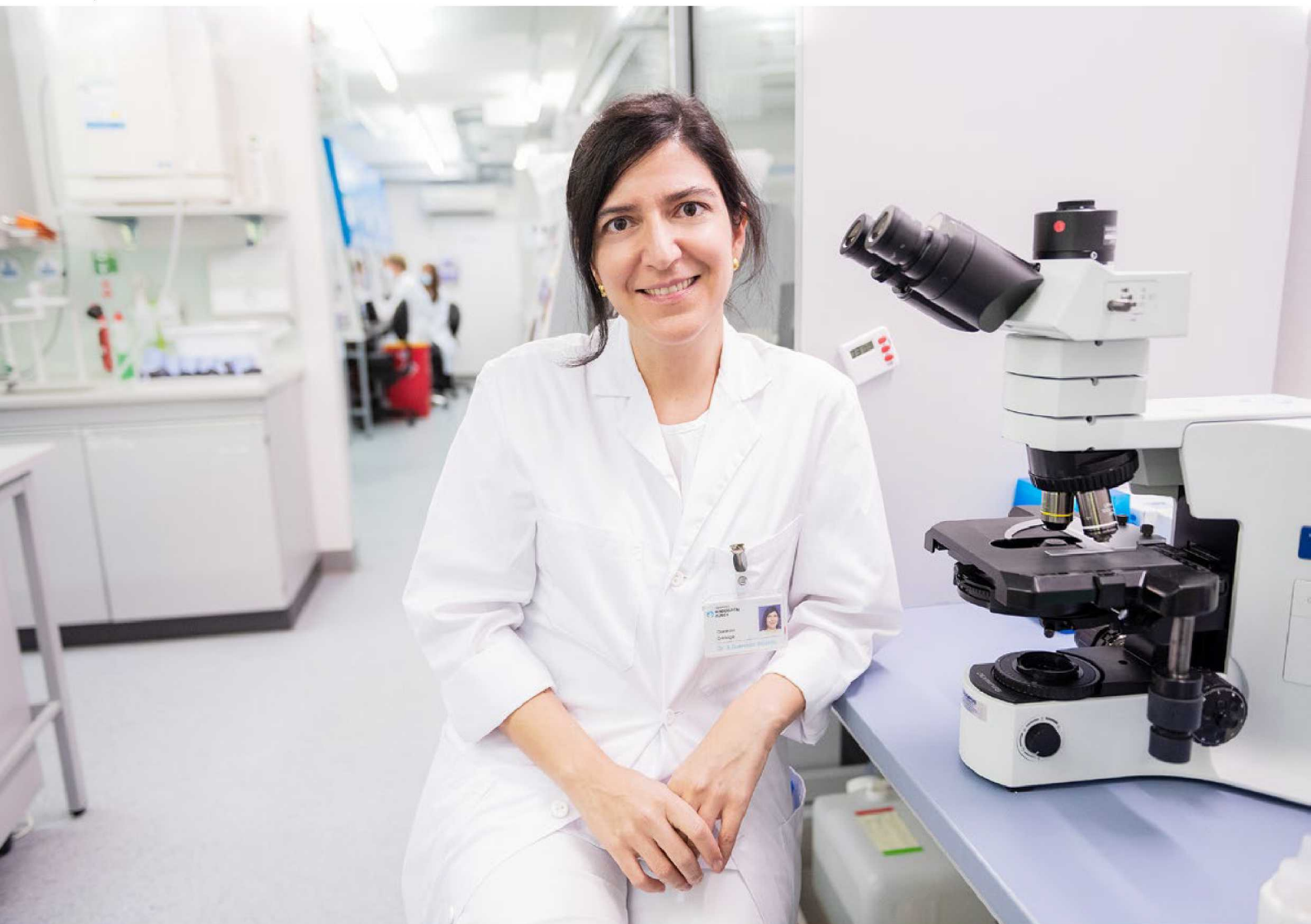
Was ich von Portugal vermisse? Das Meer. Ja, das vermisse ich sehr. Ich bin in Porto, ziemlich nahe am Meer, aufgewachsen und habe es immer geliebt, die frische, salzige Luft einzuatmen und in der Ferne nichts als den Horizont und den blauen Himmel zu sehen. Das Wasser hat etwas Beruhigendes, deshalb mag ich auch den Zürichsee so sehr. Wenn ich heutzutage im Ausland bin, habe ich nicht Heimweh nach Portugal, sondern nach Zürich. Ähnlich ist mein Bezug zum Kinderspital – die Bindung ist stärker als zu anderen Institutionen, in denen ich tätig war. Nachdem ich vor 17 Jahren als Sommerstudentin im Labor begonnen hatte, durfte ich in den nachfolgenden Jahren die zahlreichen verschiedenen Seiten des Kinderspitals kennenlernen. Die Vielfältigkeit ist faszinierend!

Dass ich mich auf Pädiatrie spezialisieren wollte, wurde mir schon während meines Studiums klar – in der Kinderabteilung der Universitätsklinik in Porto und später in Helsinki. Die Stimmung in einer Kinderklinik ist anders als in einem Erwachsenenhospital: wärmer, freundlicher. Sogar wenn die Kinder sehr krank sind, sehen sie immer noch die schönen Dinge im Leben. Und wer mit Kindern und Familien arbeitet, muss sich diesen kindlichen Blick aufs Leben bewahren.

In Helsinki, Finnland, absolvierte ich mein letztes Studienjahr. Dort habe ich meinen Mann kennengelernt, einen Schweizer. Dies führte dazu, dass ich meinen ersten Job als Ärztin in der Schweiz suchte – und am Kinderspital Zürich fand.

Anfänglich war ich am Kinderspital eigentlich als Forscherin angestellt, nicht als Ärztin. Als aber eine portugiesische Patientin mit Hirntumor bei uns in Behandlung war, wurde ich gebeten zu übersetzen. Dadurch erhielt ich einen tiefen Einblick in die Klinik und fand das sehr faszinierend. Die Neuroonkologie ist ein ausgesprochen spannender Bereich, da immer grosse Teams aus mehreren verschie-

**«Mein Team ist mein Anker!
Es hilft mir enorm dabei, mit den schweren
Schicksalen der Patientenfamilien umgehen
zu können.»** Ana Guerreiro Stücklin



Prof. Dr. med. Ana Guerreiro Stücklin, PhD, arbeitet als Forscherin und als Oberärztin am Universitäts-Kinderspital Zürich. Dabei schätzt sie besonders den Austausch mit Kolleginnen und Kollegen aus anderen Disziplinen. Ausserdem ist sie Assistenzprofessorin für pädiatrische Neuroonkologie an der Universität Zürich.

denen Disziplinen für die Behandlung zuständig sind. Ich liebe es, wenn ich mit Kolleginnen und Kollegen zusammenarbeiten kann, die nicht den gleichen Hintergrund haben wie ich und das jeweils vorliegende Problem aus einem anderen Blickwinkel betrachten.

«Auch wenn Kinder sehr krank sind, sehen sie die schönen Dinge im Leben. Wer mit Kindern arbeitet, muss sich diesen kindlichen Blick aufs Leben bewahren.» Ana Guerreiro Stücklin

Bei der Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Klinik wird sichtbar, was die Forschung noch alles zu tun hat, um den kran-

ken Kindern besser helfen zu können. Welche Fragen wir von der Klinik ins Labor bringen müssen. Ich interessiere mich sehr für Grundlagen- und translationale Forschung, deren Erkenntnisse sogleich in die Behandlung der kranken Kinder einfliessen. Gleichzeitig bin ich mit Begeisterung klinisch tätig. Dies hat dazu geführt, dass ich heute sowohl als Ärztin als auch als Forscherin am Kinderspital angestellt bin.

Was meine Forschungsprojekte betrifft, so versuche ich – gemeinsam mit meinem Forschungsteam – besser zu verstehen, warum gewisse Tumoren nicht auf die Behandlung ansprechen. Wir wollen wissen, weshalb die einen Kinder mit einer bestimmten Therapie geheilt werden können und andere Kinder,

die dieselbe Behandlung erhalten, nicht. Des Weiteren beschäftigen wir uns damit, warum sich gewisse Tumoren nach einer Chemotherapie noch aggressiver verhalten als vorher. Ausserdem haben wir molekulargenetisch eine neue Gruppe von Hirntumoren beschrieben, die vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern vorkommen. Diese möchten wir besser verstehen.

«Manchmal ist es schwierig, Prioritäten zu setzen, weil es so viele spannende Fragen zu beantworten gibt.» Ana Guerreiro Stücklin

Mit dem Eccellenza Professorial Fellowship des Schweizerischen Nationalfonds und dem Swiss Bridge Award habe ich nun eine grossartige Anschubhilfe erhalten, die es mir erlaubt, mein Forschungsteam auszubauen und unsere Projekte voranzutreiben. Für mich persönlich sind diese Preise ein schönes Zeichen dafür, dass die Ideen, in die ich über die Jahre viel Zeit und Engagement investiert habe, so relevant sind, dass sie breite Unterstützung finden. Denn nur gute Ideen führen auch zu guten Projekten! Ausserdem geben mir diese Preise mehr Unabhängigkeit in der Forschung – das ist sehr wichtig, um meine Ideen weiterentwickeln zu können. Und neues Wissen wirft immer auch neue Fragen auf, woraus sich weitere Forschungsprojekte für die Zukunft entwickeln. Manchmal ist es schwierig, Prioritäten zu setzen, weil es so viele spannende Fragen zu beantworten gibt. Dies ist mit ein Grund, warum ich mich im Rahmen meiner Lehrtätigkeit für die Ausbildung von zukünftigen Ärztinnen, Ärzten und wissenschaftlichem Nachwuchs engagiere.

Für mich ist klar, dass erfolgreiche Forschung letztlich den Patientinnen und Patienten zugutekommen muss. Das treibt mich in der Forschung am meisten an. Es ist für mich manchmal nicht einfach, mit den schweren

Schicksalen der Patientenfamilien umzugehen. Da helfen mir meine Kolleginnen und Kollegen der onkologischen Abteilung sowie das Palliative-Care-Team enorm. Wir führen sehr viele Gespräche, halten einander den Rücken frei, unterstützen einander, wenn wir merken, dass es jemandem von uns zu viel wird. Das Team ist mein Anker! Das ist insbesondere deshalb so wertvoll, weil es oft schwierig ist, mit Freunden und Familienmitgliedern, die ja nicht täglich mit kranken Kindern zu tun haben, über diese Themen zu sprechen. Wenn immer möglich, versuche ich nicht zu viel von der Arbeit nach Hause zu bringen und mit meiner Familie über andere Dinge zu sprechen. Meine Kinder haben sogar lange gar nicht gewusst, dass ich Ärztin bin.

Meine Freizeit verbringe ich am liebsten auf dem Sofa oder dem Balkon. Ja, wirklich! Diese Stunden sind rar und deshalb so wertvoll – ich will sie nicht mit regelmässigen Hobbys füllen. Ich brauche diese Zeit auch, um die Erfahrungen in der Klinik zu verarbeiten. Ich verbringe ausserdem sehr gerne Zeit mit guten Freunden, was leider wegen der Coronapandemie im Moment erschwert ist. Aber meine Familie, Musik und Bücher helfen mir darüber hinweg. Und Zürich hilft mir auch – mit dem See, der Limmat, dem Jahreszeitenwechsel in der Stadt. Hier fühle ich mich zu Hause!

4 Fragen zum Schluss: Christoph Berger

Interview: Mirjam Schwaller, Foto: Valérie Jaquet



Prof. Dr. med. Christoph Berger ist Facharzt FMH für Kinder und Jugendliche sowie für Infektiologie und leitet die Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene am Universitäts-Kinderspital Zürich. Zugleich ist er Titularprofessor für pädiatrische Infektiologie an der Universität Zürich und seit 2015 Präsident der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF).

«In einer Pandemie braucht es rasch Massnahmen. Das heisst, Forschungsprojekte lassen sich nicht weit im Voraus planen.» Christoph Berger

Herr Berger, ist Forschung in einer Pandemie anders als in normalen Zeiten?

In einer Pandemie braucht es rasch Massnahmen. Das heisst, Forschungsprojekte lassen sich nicht weit im Voraus planen, wir können und müssen reaktiv handeln, auf die Situation angepasst. Es ist entscheidend, Daten zu erheben und auszutauschen. Diese sind im Verlauf des Projekts ständig zu analysieren. Wir müssen rasch dazulernen und daraus Massnahmen ableiten. Diese wiederum erfordern laufend eine wissenschaftliche Überprüfung und – daraus abgeleitet – Anpassungen.

Wird die Pandemie die Forschung nachhaltig verändern?

Ich glaube, die Pandemie hat gezeigt, wie wichtig es ist, Daten zu sammeln und nach wissenschaftlichen Kriterien auszuwerten sowie Netzwerke der Zusammenarbeit zu pflegen und zu erweitern. Und vor allem: sich mit anderen Expertinnen und Experten auszutauschen. In einer Pandemie darf es nicht darum gehen, sich als Einzelperson zu profilieren, da kommen wir nur gemeinsam voran. Wenn diese Erkenntnis die Forschung nachhaltig prägt, ist das auf jeden Fall ein Gewinn!

Bei der Bekämpfung von Covid-19 müssen Wissenschaft und Entscheidungsträger eng kooperieren. Sie haben als Präsident der eidgenössischen Impfkommision (EKIF) das Bundesamt für Gesundheit beraten. Wie beurteilen Sie die bisherige Zusammenarbeit?

Die Zusammenarbeit ist eine riesige Herausforderung! Abgesehen davon, dass die Tätigkeit als Präsident der EKIF in einer Pandemie nur als Vollzeitjob zu bewältigen ist – und

nicht als nebenamtliche Tätigkeit wie eigentlich vorgesehen –, ist der Austausch mit dem Bundesamt für Gesundheit und den anderen Stakeholdern aus der Wissenschaft, der Logistik und der Kommunikation intensiv und gut. Was sicher nötig ist, sind «lessons learned»: Wie will man eine allfällige zukünftige Pandemie angehen?

Inwiefern trägt das Universitäts-Kinderspital Zürich zur Erforschung von Covid-19 bei?

Eine ganz wichtige Frage war, welche Rolle Kinder in der Pandemie spielen. Fast ohne Vorlaufzeit mussten wir wissenschaftliche Voraussetzungen zur Beantwortung dieser Frage schaffen. Wir haben die epidemiologischen Daten angeschaut und uns intensiv mit Expertinnen und Experten ausgetauscht. Ein intensiver Forschungsaustausch mit den Instituten für Virologie, Epidemiologie, Biostatistik und Prävention der Universität Zürich und mit der Infektiologie am Universitätsspital Zürich hat sich als sehr wertvoll erwiesen. Die Studien «Corona Immunitas» und «Ciao Corona» waren ausgesprochen aufschlussreich, auch in Bezug auf Kinder und Jugendliche. Aus diesen Daten sowie aus dem Austausch mit anderen Kinderspitälern und mit Pädiatrie Schweiz konnten wir ableiten, wann welche Diagnostik bei Kindern Sinn ergibt. Das ist ein ganz typisches Beispiel für die Forschung in der Pandemie: Wir konnten

zeigen, dass bei Kindern Speichelproben-Tests ausreichen und wir die Kinder nicht mit einem Nasopharyngeal-Abstrich belästigen müssen. Ausserdem haben die Studien deutlich gemacht, dass Kinder massiv weniger von Covid19 betroffen sind und dass es bei ihnen – im Gegensatz zu den Erwachsenen – keine besonders gefährdeten Gruppen gibt.

Ein weiteres wichtiges Thema der Covid-19-Forschung am Universitäts-Kinderspital Zürich, zusammen mit den anderen Schweizer Kinderspitälern, ist PIMS-TS, das Pädiatrische Inflammatorische Multisystemische Syndrom (temporär assoziiert mit Sars-CoV-2), das nach einer Infektion mit dem Coronavirus Sars-CoV-2 auftreten kann. Es handelt sich dabei um eine Überreaktion des Immunsystems. Ein Teil der betroffenen Kinder benötigt intensivmedizinische Unterstützung (siehe Rückseite dieses Magazins). PIMS-TS ist sehr selten, und umso wichtiger ist es, dass die Zentren zusammenarbeiten, damit man die einzelnen Fälle zusammen auswerten und Expertenmeinungen zu einem Konsens bringen kann – national und international.

«In einer Pandemie darf es nicht darum gehen, sich als Einzelperson zu profilieren, da kommen wir nur gemeinsam voran.» Christoph Berger



Vom Baby bis zur Jugendlichen: Am Kinderspital Zürich profitieren alle Patientinnen und Patienten von der Forschung. [Foto: Barbora Prekopová]

Forschung rettet Kinderleben

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

IBAN CH69 0900 0000 8705 1900 2, Vermerk «Forschung»

Wir verwenden Ihre Spende vollumfänglich für die Forschung.

Forschung

... für Kinder und Jugendliche

Das Universitäts-Kinderspital Zürich ist das grösste universitäre Kinderspital in der Schweiz. Deshalb hat Forschung bei uns eine besonders grosse Bedeutung. Ziel unserer Forschung ist, dass Kinder und Jugendliche bei der Prävention, Therapie und Heilung von Krankheiten, Verletzungen und Fehlbildungen die bestmögliche Betreuung erhalten – hier am Kinderspital Zürich wie auch anderswo.

... in enger Vernetzung

Unsere Forscherteams arbeiten eng mit den medizinischen Fachpersonen 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 umgesetzt werden.

... dank privater Mittel

Forschung am Universitäts-Kinderspital Zürich ist nur zu einem geringen Teil durch die öffentliche Hand finanziert. Deshalb braucht es private Spenden. Wir danken im Namen unserer Patientinnen und Patienten für jede Spende.

... für die Zukunft

Dank privater Spenden und Legate können wir am Forschungszentrum für das Kind des Universitäts-Kinderspitals Zürich Förderstellen für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler finanzieren, dringend benötigte Forschungsgeräte beschaffen sowie neue Methoden testen und einführen. Das Engagement Privater ermöglicht uns, schon heute die Grundlagen der kindermedizinischen Versorgung der Zukunft zu sichern.



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
E-Mail: fzk@kispi.uzh.ch
www.kispi-spenden.ch





Tamara hatte unbemerkt Corona – aber dann kam PIMS-TS*

Die zehnjährige Tamara hatte plötzlich hohes Fieber, Kopfschmerzen, rote Wangen und tiefröte Lippen. Sie kam auf die Intensivstation. Diagnose: PIMS-TS, ein seltenes Entzündungssyndrom, das nach einer Covid-19-Infektion auftreten kann.

Tamara geht es heute wieder gut – und dank der Forschung am Kinderspital Zürich soll betroffenen Kindern künftig noch besser geholfen werden können.

Lesen Sie Tamaras Geschichte:
www.kispi.uzh.ch/tamara



* PIMS-TS: Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with Sars-CoV-2



UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

Forschungszentrum
für das Kind FZK

Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zürich

www.kispi.uzh.ch/fzk