

NR. 16/2022

FORSCHUNGS- MAGAZIN

Eine Haut zum Überleben



UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

Forschungszentrum
für das Kind FZK

Inhalt

Editorial	3
Eine Haut zum Überleben	
«Fragen mag ich lieber als Starren» Brandverletzt: Portrait eines jungen Betroffenen	4
«Hautersatz soll zum Goldstandard werden» Verbrennungschirurg Clemens Schiestl im Interview	11
Forschungsberichte	
Hautersatz: Der lange Weg zur neuen Standardtherapie	16
Der Qualität natürlicher Haut auf der Spur	18
Stoffwechselstörungen stören nicht nur den Stoffwechsel	20
Leberhormon mit positivem Einfluss auf das Körpergewicht	22
«Ich züchte Nervenzellen im Labor» Portrait der Hirnforscherin Lucia Abela	24
Vier Fragen zum Schluss: Silvia Steiner, Bildungsdirektorin des Kantons Zürich	28
Forschung rettet Kinderleben	30
Alina steht fest im Leben – mit zwei unterschiedlichen Beinen Blogbeitrag	
	32



«Fragen mag ich lieber als Starren»

4

11

«Hautersatz soll zum Goldstandard werden»



24

«Ich züchte Nervenzellen im Labor»



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, Micaela Belendez, Patrick Forny, Miriam Knecht, Daniel Konrad, Patrick Meyer Sauteur, Christoph Rutishauser, Susanne Staubli, Flavia Wehrle | **Journalistische Textbeiträge:** Miriam Knecht und Mirjam Schwaller, Kinderspital Zürich | **Administration:** Micaela Belendez | **Fotos:** Valérie Jaquet und Barbora Prekopová, Kinderspital Zürich |

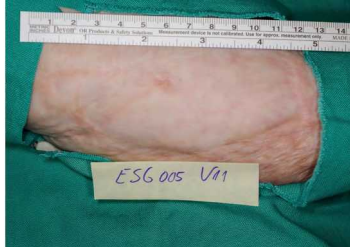
Layout: Susanne Staubli, Kinderspital Zürich | **Korrektur:** Daniel Meyer | **Druck:** Triner AG, Schwyz | **Auflage:** 1300 Exemplare
Das Forschungsmagazin erscheint jährlich und vermittelt einen Einblick in die Forschungstätigkeit des Universitäts-Kinderspitals Zürich.

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: Guus (16) hat bei einem Unfall vor acht Jahren schwerste Brandverletzungen erlitten. Über 50 Operationen waren seither nötig – nicht nur, um sein Leben zu retten, sondern auch, damit die Haut mit seinem Wachstum mithalten konnte. (Foto: Valérie Jaquet)

16

Der lange Weg zur neuen Standardtherapie



Die Haut: Ein Wunderwerk der Natur

Noch vor nicht allzu langer Zeit schwebten Kinder, die Brandverletzungen auf mehr als 50 Prozent ihrer Körperoberfläche erlitten hatten,

in akuter Lebensgefahr. Heute bestehen zum Glück mehr Behandlungsmöglichkeiten als früher – dank der Hautersatzforschung. Seit 20 Jahren arbeiten Forschungsteams am Kinderspital Zürich an einem Hautersatz, der die Qualität natürlich entstandener Haut aufweist. Sie mussten dabei viele Hindernisse überwinden und Rückschläge einstecken, wie Sie im Interview mit dem Chirurgen Clemens Schiestl ab Seite 11 lesen können. Doch inzwischen ist es den Forschenden gelungen, einen Hautersatz herzustellen, der nicht nur zuverlässig Wunden verschliesst, sondern auch die Eigenschaft hat, dass er mit den Kindern mitwächst und ihnen so zahlreiche Folgeoperationen erspart.

Doch noch immer kommt der Hautersatz bei Weitem nicht an natürliche Haut heran. Denn diese bietet nicht nur Schutz vor UV-Strahlung, Überhitzung und Austrocknung, sondern auch vor Infektionen und erfüllt viele andere Funktionen. Sie ist wahrlich ein Wunderwerk der Natur! Unsere Forschungsteams arbeiten nun daran, den Hautersatz mit Pigmentzellen und Blutgefässen auszustatten (siehe Seite 18). Mit einer Spende können Sie diese Forschung unterstützen – und Kindern mit Brandverletzungen damit mehr Lebensqualität schenken.

Und für die Zukunft? Das Wunderwerk Haut bietet noch viele spannende Projekte, etwa Haarfollikel. Wussten Sie, dass jedes feine Härchen auf Ihren Armen von einem winzigen Muskel umfasst ist, der das Haar aufrichten kann? Vielleicht denken Sie beim nächsten Gänsehautmoment daran.

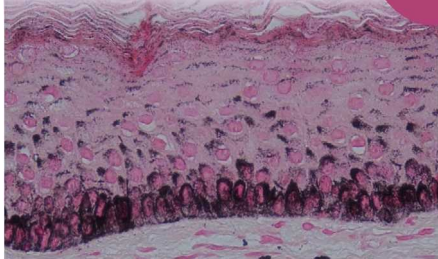
Matthias Baumgartner

Matthias Baumgartner

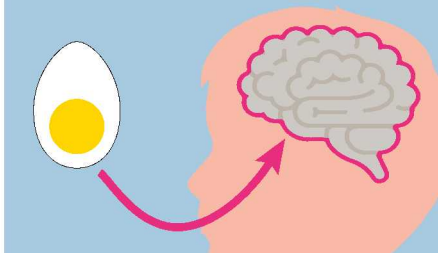
Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner ist Direktor Forschung & Lehre am Universitäts-Kinderspital Zürich.

Der Qualität natürlicher Haut auf der Spur

18

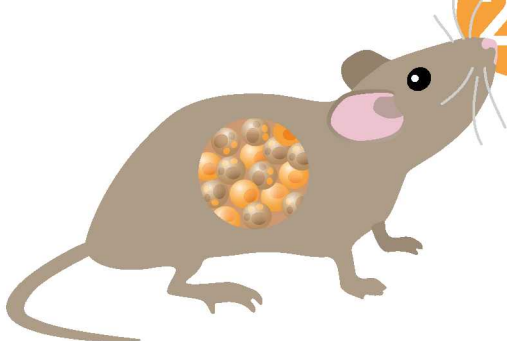


20 Stoffwechselstörungen stören nicht nur den Stoffwechsel



Leberhormon mit positivem Einfluss auf das Körpergewicht

22





«Fragen mag ich lieber als Starren»

Der 16-jährige Guus erlitt vor acht Jahren schwere Verbrennungen an grossen Teilen seines Körpers. Nur dank Hauttransplantationen geht es ihm heute gut, auch wenn immer noch der eine oder andere Eingriff nötig ist. Zusammen mit Pflegeberaterin Karin Willi erzählt er von seinem Leben mit den Narben, von seinem Berufswunsch – und von einem ganz speziellen Stück Haut an seinem Arm.

Text: Miriam Knecht, Fotos: Valérie Jaquet

Ein kühler, aber sonniger Nachmittag Ende März. Guus trägt über seinem schwarzen Pullover ein wattiertes Gilet mit Kapuze, dazu Jeans und Turnschuhe. Das kurze, dunkelblonde Haar ist lässig zerzaust. Ein ganz normaler Teenager halt. Einzig seine Narben, sichtbar im Gesicht und an den Händen, unterscheiden den gross gewachsenen 16-Jährigen von anderen in seinem Alter. Nur drei Monate vor diesem Treffen im Innenhof des Kinderspitals war Guus schon mal hier – als Patient. «Ich wollte die Narben auf meiner Brust verschönern lassen, dafür wurde mir Haut vom Bein verpflanzt», erzählt er. Zudem liess er auch einige Narbenstränge im Gesicht korrigieren.

Schon mehr als 50 Operationen überstanden Laut Karin Willi, Pflegeberaterin der Plastischen Chirurgie am Kinderspital Zürich, ging es bei letzterem Eingriff nicht nur um den kosmetischen Aspekt. Die Operation ermöglichte auch, dass die Gesichtsmuskeln normal beweglich sind. «Die Narbenstränge werden

z-förmig aufgeschnitten und dann wieder neu zusammengesetzt. Das vermindert die Spannung.»

Karin Willi begleitet in ihrer Funktion Familien von brandverletzten Kindern von Anfang an. Sie ist ihre Ansprechperson, wenn sie Fragen oder Probleme haben. Denn im Spital sind die Betroffenen noch in einer Art geschützten Welt, aber wieder zu Hause erwartet sie dann ein ganz neuer Alltag: «Das Körperbild ist ein anderes, plötzlich wird ein Kind etwa in der Schule gehänselt. Oder es kann nicht mehr überall mitmachen, so wie früher.» Karin Willi leitet dann die nötigen Massnahmen ein, etwa eine Physiotherapie oder psychologische Betreuung, gibt Unterstützung in der medizinisch korrekten, aufwändigen Pflege der Narben.

Wie viele Operationen hatte Guus schon seit seinem Unfall vor acht Jahren? Er muss kurz nachdenken. Sicher schon über 50 seien es gewesen, vermutet er. «Und Vollnarkosen waren es noch einige mehr, wenn man die Verbandswechsel mitzählt», fügt Karin Willi hinzu.







Im Ferienlager verbrannt

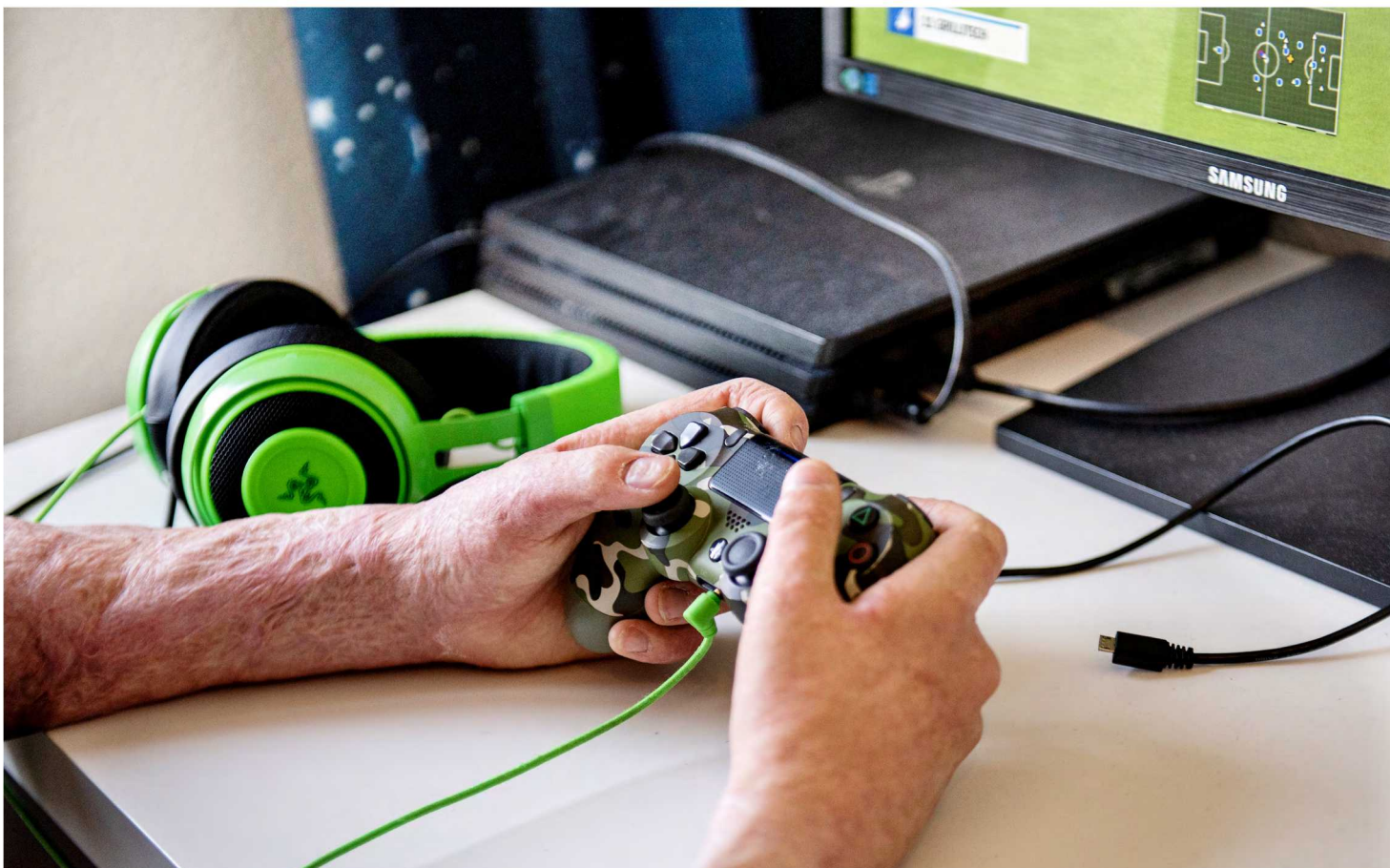
Es geschah im Sommer 2014. Der damals 7-jährige Primarschüler verbrachte die Ferien in einem Lager mit Kinderzirkus. Eine Gruppe Jugendlicher übte das Feuerspucken, dabei kam Brandbeschleuniger zum Einsatz. Plötzlich wurde Guus von Flammen erfasst, er erlitt Verbrennungen dritten Grades auf 50 Prozent seiner Haut, im Gesicht, am Oberkörper, an den Armen und Händen. Die Ärztinnen und Ärzte am Kinderspital mussten eine grosse Menge Haut verpflanzen. Die meiste davon stammte von unversehrten Stellen an Guus' Körper, vom Kopf und von den Beinen. Dabei kamen verschiedene Verfahren zum Einsatz: Spalthaut-Transplantation sowie Vollhaut-Transplantation nach einer Hautexpansion: Dabei wird gesunde Haut mit einem Wasserkissen über mehrere Wochen

lang gedehnt und dann auf das verletzte Hautareal transplantiert.

Haut aus dem Labor ist noch nicht ganz gefühlsecht

Eine Stelle an Guus' linkem Oberarm ist besonders speziell: Die verpflanzte Haut dort ist nämlich im Labor aus patienteneigenen Zellen entstanden. Ein Novum. Guus konnte damals an einer Studie teilnehmen (siehe Forschungsbericht Seite 16).

Unterscheidet sich diese im Labor hergestellte Haut von den anderen verpflanzten Hautteilen? Guus nickt: «Ich spüre dort weniger.» Ein Aspekt, an dem die Forschenden immer noch arbeiten. Sie beschäftigen sich seit über 20 Jahren mit diesem Hautersatz für Menschen, die etwa aufgrund von Verbrennungen auf Transplantate angewiesen sind. Die Haut



aus dem Labor soll der natürlichen so ähnlich werden wie möglich, dieselbe Farbe haben, genauso elastisch sein, mit den Kindern mitwachsen. Und eben: empfindlich sein für Berührungen. Viele Teiletappen sind bereits gelungen, aber bis die Haut wirklich alle Erwartungen erfüllt, wird es noch dauern.

Narben können mit dem Wachstum nicht mithalten

Optisch würden sich die unterschiedlichen Transplantate schon unterscheiden, erklärt Pflegeberaterin Karin Willi, aus pflegerischer Sicht gebe es aber keine Unterschiede. So oder so würden die Narben beansprucht, wenn die Kinder wachsen. Sie lassen sich nicht genug dehnen, die Haut fängt an, unangenehm zu spannen, gewisse Bewegungen werden erschwert. Deshalb werden immer

wieder Operationen notwendig. «Wir versuchen stets, die Eingriffe möglichst lange hinauszuschieben. Aber irgendwann können wir nicht mehr warten, weil es sonst den Gelenken schaden und die Kinder physisch oder psychisch in ihrer Entwicklung behindern kann.» Guus misst mit seinen 16 Jahren bereits 1,85 Meter. Er könnte aber noch wachsen, bis er 20 ist. Das bedeutet, dass er wohl noch einige Operationen mehr über sich werden ergehen lassen müssen.

Gleich nach dem Unfall hatte der damals 7-Jährige vier Monate stationär am Kispri verbracht, danach musste er fünf Monate in die Kinder-Reha Schweiz und dort viele Bewegungen wieder ganz neu lernen. Die Dehnungsübungen seien sehr schmerzhaft gewesen, erinnert er sich zurück. Lange

Karin Willi, Pflegeberaterin der Plastischen Chirurgie am Kinderspital Zürich, begleitet Guus seit dem Unfall vor acht Jahren. Es freut sie, dass er so offen und selbstbewusst mit seinen Narben umgeht.



trug er auch hautenge Kompressionsanzüge, Tag und Nacht. Diese sorgen dafür, dass die Narben möglichst glatt bleiben.

Mit den Blicken der Leute kann er umgehen

Heute ist das alles längst überstanden. Guus kommt noch ein- bis zweimal pro Jahr zur Kontrolle ans Kinderspital, gelegentlich ist ein Eingriff nötig – eben, weil ihn etwas kosmetisch oder in der Bewegungsfreiheit stört. Gerade gern sei er nicht hier, sagt er und lacht, er fühle sich am Kinderspital aber immer gut aufgehoben und super betreut. Ansonsten führt der Teenager ein ganz normales Leben: Er spielt gerne Fussball und Computergames, trifft Freunde, darf auch an die Sonne («Mit ganz viel Sonnencreme!»). Im Moment sei er mit seinen Narben zufrieden, so Guus. Sie seien stark verblasst, aber die transplantierte Haut – sei es nun Spalthaut oder Hautersatz – fühle sich halt schon anders an als seine natürliche: «Sie ist weniger glatt und weich.»

Mit den Blicken der Leute auf der Strasse kann er längst umgehen. Manchmal kämen auch Fremde auf ihn zu und würden Fragen stellen. Das sei ihm aber lieber, als dass er einfach nur angestarrt würde, sagt er.

«Ich habe es nicht schwerer als andere Jugendliche»

Schwerer als andere Jugendliche habe er es wegen seiner Haut nicht, ist er überzeugt. Aber etwas macht ihn nervös: Zurzeit ist er auf der Suche nach einer Lehrstelle als Hotelfachmann. «Ich möchte mit Menschen arbeiten und liebe Hotels!» Doch in der Berufsschule könnten die anderen Auszubildenden komisch auf ihn reagieren, befürchtet er. Weil er eben anders aussehe.

Karin Willi, die Guus seit seinem Unfall kennt, ist zuversichtlich: «Ich habe ihn immer als aufgestellt und schlagfertig erlebt, ausserdem geht er sehr offen und selbstbewusst mit seinen Narben um, das finde ich schön zu sehen!»



Wenn Narben zum Stigma werden

Menschen mit Hautauffälligkeiten, vor allem auch Kinder, sehen sich vor viele Herausforderungen gestellt: Die Haut ist nicht nur wichtig in ihrer biologischen Funktion als unser grösstes Organ, sie beeinflusst auch unsere sozialen Kontakte erheblich. Menschen mit sichtbaren Hautveränderungen und Narben werden oft angestarrt, ausgegrenzt oder sogar beleidigt. Wie lassen sich solche Stigmatisierungen verhindern? Wie können betroffene Kinder auf die psychosozialen Herausforderungen vorbereitet werden? Wertvolle Tipps, Erfahrungsberichte und Literatur finden Sie auf www.hautstigma.ch.



Prof. Dr. med. Clemens Schiestl ist Abteilungsleiter der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie und des Zentrums für brandverletzte Kinder am Universitäts-Kinderspital Zürich sowie Titularprofessor an der Universität Zürich. Ausserdem amtiert er seit 2019 als Präsident der European Burns Association.

«Hautersatz soll zum Goldstandard werden»

Über 20 Jahre lang hat ein Forschungsteam am Kinderspital Zürich an einem Hautersatz aus dem Labor geforscht, der aus körpereigenen Zellen besteht. Zusammen mit seinem Team konnte der Chirurg Clemens Schiestl mithilfe dieses Hautersatzes das Leben von Kindern retten, die mit dem bisherigen Standardverfahren nur schwer überlebt hätten.

Interview: Mirjam Schwaller, Foto: Barbora Prekopová, Illustrationen: Susanne Staubli

Herr Schiestl, welches ist die Standardbehandlung von brandverletzten Kindern heute, der sogenannte Goldstandard?

Goldstandard ist bis heute die Behandlung

mittels Eigenhautverpflanzung: Die verbrannten oder verbrühten Hautstellen werden mit sogenannter Spalthaut bedeckt, einer dünnen Hautschicht, die das chirurgische Team der

Patientin oder dem Patienten an unversehrten Körperstellen entnimmt (siehe Infobox). Allerdings ist diese Behandlung limitiert: Kinder, deren Haut zu mehr als 80 Prozent verletzt ist, verfügen nicht über genügend unversehrte Hautareale, an denen eine Spalthautentnahme möglich wäre. Ihr Leben lässt sich mit diesem Verfahren nicht mehr retten.

Was gab erstmals den Anstoss für die Entwicklung von Hautersatz?

Der Biologe Howard Green entdeckte per Zufall, dass sich Hautzellen im Labor vermehren lassen. Er entwickelte daraufhin einen Pionier-Hautersatz, der 1984 den zwei 5- und 7-jährigen Brüdern Glen und Jamie Selby in den USA das Leben rettete: Ihre Haut war zu 94 Prozent verbrannt. Heute sind die Selby-Brüder um die 45 Jahre alt und es geht ihnen gut.

Dennoch hat es Greens Hautersatz nicht geschafft, zur Standardtherapie zu werden: Seine Transplantate waren zu wenig robust und zu anfällig für Infektionen. Bis heute ist es deshalb eine Ausnahme geblieben, dass Kinder mit derart grossflächigen Verbrennungen gerettet werden können.

Wie kam es dazu, dass das Kinderspital Zürich begann, Haut im Labor herzustellen?

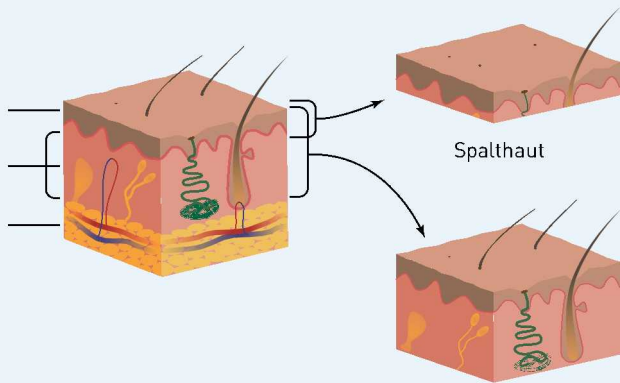
Unser ehemaliger chirurgischer Direktor Martin Meuli reagierte sehr früh auf diese neuen Entwicklungen in der Hautersatzforschung. Zuerst behandelten wir hier Kinder mit Hautersatz aus patienteneigenen Zellen, den wir in Amerika herstellen liessen. Doch der Hautersatz war sehr verletzlich und die Kinder litten häufig unter offenen Wunden, was ihre Lebensqualität minderte. Deswegen entstand der Wunsch, den Hautersatz hier vor Ort selber – und besser – herzustellen. In den 90er-Jahren holte Martin Meuli den Biologen Ernst Reichmann zu uns, der viel Erfahrung mit der Herstellung von Gewebe im Labor, sogenanntem Tissue Engineering, hatte und im Kinderspital Zürich die Tissue Biology Research Unit aufbaute.

Welchen Entwicklungsprozess durchlief unser Hautersatz aus dem Labor?

Die erste Version unseres Hautersatzes bestand aus zehn Schichten Oberhautzellen. Das erwies sich aber als zu wenig robust, da die Lederhautzellen fehlten. Reichmanns Team musste ein Trägermedium finden, das



Oberhaut (Epidermis)
Lederhaut (Dermis)
Unterhaut (Subcutis)



Spalthaut und Vollhaut: Was ist das?

Die menschliche Haut besteht aus Oberhaut, Lederhaut und Unterhaut. Würde man einem Menschen ein Stück der kompletten Haut, sogenannte Vollhaut, entnehmen, würde dies eine Wunde hinterlassen, die nicht von selbst verheilt. Deshalb kann Vollhaut nur nach Anwendung eines Expanders gewonnen werden: eines dehnungsfähigen Silikonballons, der unter die Haut transplantiert und nach und nach mit einer Kochsalzlösung gefüllt wird, damit sich die darüberliegende Haut dehnt und die Hautzellen sich vermehren. Zur Behandlung schwerer Brandverletzungen entnimmt das Behandlungsteam den Patientinnen und Patienten deshalb in der Regel Spalthaut: eine sehr dünne Hautschicht, welche vor allem aus Oberhaut besteht und nur einen kleinen Teil Lederhaut enthält. Die Wunde, die durch die Entnahme von Spalthaut entsteht, verheilt von selbst.

sowohl Ober- als auch Lederhautzellen ein Gerüst bieten konnte, in dem sich diese vermehren und verbinden konnten. Ein Mix aus Kollagen und Hydrogel erwies sich schliesslich als geeignete Lösung: In diesem Trägermedium konnten sich die beiden Zelltypen optimal vermehren. Nach 15 Jahren Forschungsarbeit war unser Hautersatz denovoSkin™ geboren.

Natürlich entwickelte Haut besteht jedoch aus mehr als nur aus Ober- und Lederhautzellen.

Genau. Deshalb arbeitet ein neues Forschungsteam nun an einer Weiterentwicklung des Hautersatzes (siehe Forschungsbericht auf Seite 18): Diese enthält einerseits Gefässzellen (sogenannte Endothelzellen), die dafür sorgen, dass die Haut schneller einwächst und nicht schrumpft. Andererseits enthält sie Pigmentzellen, sogenannte Melanozyten. Denn denovoSkin™ ist absolut weiss, und das ist vor allem bei Kindern mit dunklerer Haut ein Problem. Ein Wunschtraum für die Zukunft wäre eine Haut mit Schweissdrüsen und Haaren – aber dorthin ist es noch ein weiter Weg.

denovoSkin™ kommt bereits im Rahmen von klinischen Studien beim Menschen zur Anwendung (siehe Forschungsbericht auf Seite 16). Welche Probleme musste man lösen, bis der Hautersatz so weit war?

Einerseits hatten wir Probleme bei der Herstellung zu lösen: Damit wir immer die gleiche Qualität erreichen konnten – etwa dass die Hautmatrix stets dieselbe Porengrösse aufwies –, mussten wir ein spezielles Kompressionsgerät entwickeln. Andererseits hatten wir auch mit regulatorischen Problemen zu kämpfen: Zum Beispiel verlangte das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) eine Garantie, dass sich die Transplantate beim Transport nicht umdrehen können, da man von blosssem Auge nicht erkennen kann, auf welcher Seite des Hautersatzes die Ober-

und die Lederhautzellen sind. Deshalb mussten wir ein massgefertigtes Transportgefäss entwickeln.

Welche Vorteile hat die im Labor hergestellte Haut im Vergleich zur Spalthaut?

Wir erhoffen uns, dass die im Labor hergestellte Haut elastischer ist als Spalthaut und dass sie dadurch besser mitwächst. Das wäre der grösste Vorteil. Ausserdem müssen die Kinder weniger Schmerzen ertragen, da sich der Behandlungsprozess verkürzt. Wenn bei Menschen 60 bis 80 Prozent der Körperoberfläche verbrannt sind, ist es ein Wettlauf gegen die Zeit, ihr Leben zu retten. Mit Spalthaut überlebten weltweit nur 20 Prozent der schwer brandverletzten Kinder, also eines von fünf. In den Fällen, in denen der Hautersatz zum Einsatz kam, überlebten vier von fünf.

Welche Probleme traten bei der Transplantation auf? Wie konnte das chirurgische Team sie lösen?

Das grösste Problem bei der Anwendung des Hautersatzes waren Blutungen unter der Haut. Wir haben nun ein Vorgehen entwickelt, um den Wundgrund vorzubereiten, damit es nicht zu solchen Unterblutungen kommt.

Im Rahmen der klinischen Studien, in denen der Hautersatz bis jetzt am Menschen zum Einsatz kommen konnte (siehe Forschungsbericht auf Seite 16), waren nur 7 mal 7 Zentimeter grosse Stücke erlaubt. Konnten Sie bei lebensgefährlich brandverletzten Kindern auch mal eine Ausnahme machen und eine grössere Fläche mit Hautersatz abdecken?

Ja, das läuft dann unter «Compassionate Use»: In den letzten drei Jahren behandelten wir drei Patientinnen und Patienten, deren Körperoberfläche zu mehr als 90 Prozent verbrannt war und die mit den zugelassenen Standardbehandlungen nur eine geringe Überlebenschance gehabt hätten. Bei ihnen

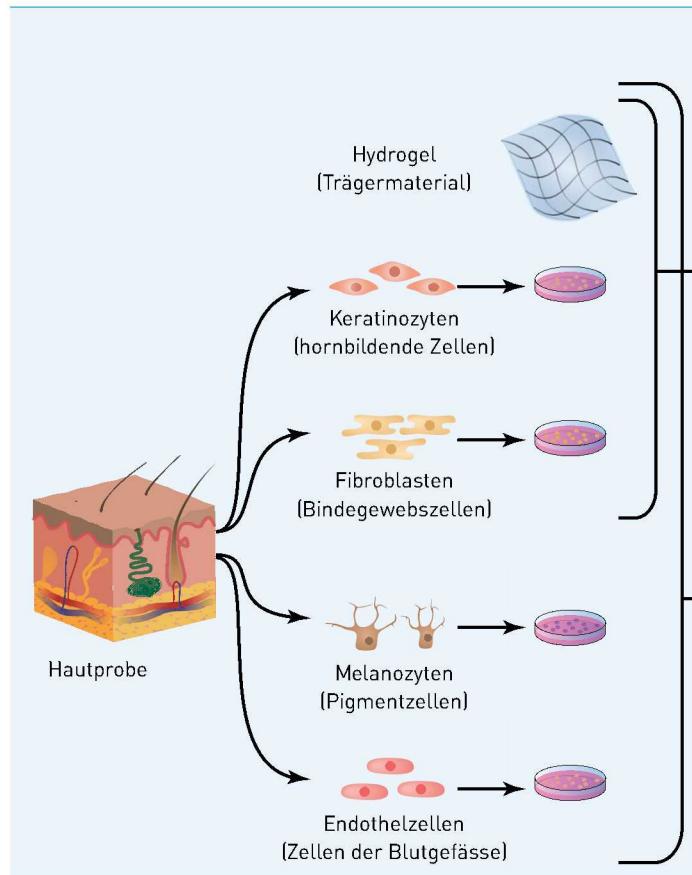
konnten wir mehr Hautersatz verpflanzen: Je einem Patienten in Leipzig und Zürich bedeckten wir sogar den ganzen Oberkörper mit Haut aus dem Labor. Beide haben überlebt.

Das Spin-off Cutiss hat sich zum Ziel gesetzt, die Hautersatz-Herstellung zu kommerzialisieren, indem es denovoSkin™ automatisiert herstellt. Welche Vorteile hat das? Was sind die Herausforderungen?

Der Vorteil der automatisierten Herstellung ist, dass der anfälligste Faktor für Fehler ausgeräumt ist: der Mensch. Denn das Gerüst aus Hydrogel und Kollagen mit den entsprechenden Zellen der Patientin oder des Patienten muss immer exakt identisch sein, damit der Hautersatz die erforderliche Qualität aufweist. Die Herausforderung ist, dass die Geräte zur Herstellung des Hautersatzes extrem teuer sind. Und die Vorgaben an die Labors, sogenannte GMP-Einheiten (siehe Forschungsbericht auf Seite 18), sind ausgesprochen streng.

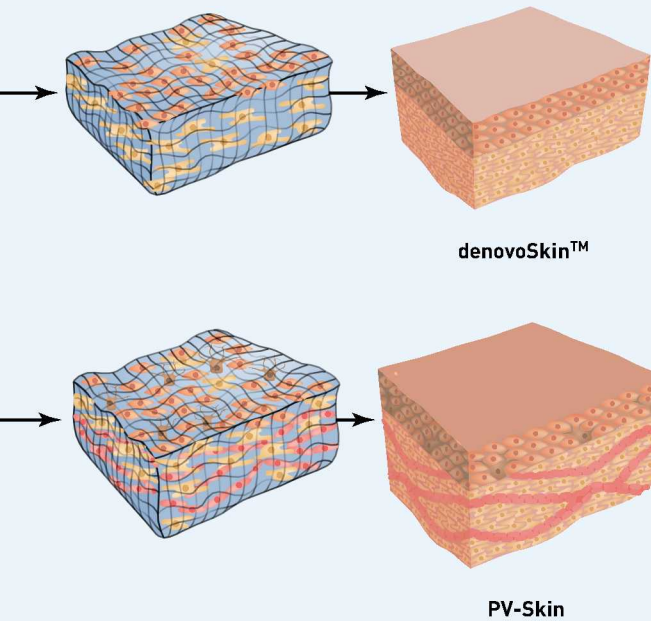
Was wünschen Sie sich für die Zukunft?

Dass wir es schaffen, die Behandlung mit Hautersatz aus patienteneigenen Zellen als Goldstandard zu etablieren – zumindest für schwer Brandverletzte.





Die Entstehung von Hautersatz: denovoSkin™ und PV-Skin



Um einen Hautersatz mit patienteneigenen Zellen herzustellen, entnimmt das Behandlungsteam der Patientin oder dem Patienten eine briefmarkengrosse, oberflächliche Probe seiner unversehrten Haut. Das Laborteam teilt diese Hautprobe dann in ihre Einzelkomponenten auf: Keratinozyten (hornbildende Zellen) der Oberhaut (Epidermis) und Fibroblasten (Bindegewebszellen) der Lederhaut (Dermis). In der Petrischale, auf der Grundlage einer Mischung aus Hydrogel und Kollagen, vermehren sich die isolierten Zellen. Innerhalb von vier Wochen entsteht der Hautersatz denovoSkin™. Dieses Hauttransplantat wird in einer derzeit laufenden Phase-II-Studie auf seine Wirksamkeit getestet (siehe Forschungsbericht auf Seite 16).

Parallel zu den klinischen Studien an Patientinnen und Patienten ist es einem Forschungsteam am Kinderspital Zürich gelungen, diesen Hautersatz im Labor weiterzuentwickeln (siehe Forschungsbericht auf Seite 18): Es konnte einen Hautersatz herstellen, der neben Keratinozyten der Oberhaut und Fibroblasten der Lederhaut auch Melanozyten (Pigmentzellen) enthält, die für die Pigmentierung der Haut sorgen, sowie Endothelzellen, die für die Bildung von Blutgefässen (Vaskularisierung) verantwortlich sind. Um dieses Hauttransplantat namens PV-Skin – das «P» steht für Pigmentierung und das «V» für Vaskularisierung – für die Verwendung in der Klinik nutzbar zu machen, ist derzeit eine klinische Phase-I-Studie in Vorbereitung.

Forschungs- berichte

Richtungsweisende Forschungsprojekte zu Themen aus der Hochspezialisierten Medizin (HSM): Plastische Chirurgie, Stoffwechsel, Endokrinologie



Der lange Weg zur neuen Standardtherapie

Der Hautersatz aus dem Labor, der von einem Forschungsteam am Kinderspital Zürich entwickelt worden ist, muss vor der Zulassung genauso strenge Auflagen erfüllen wie ein neues Medikament. Die Phase-I-Studie hat bereits bewiesen, dass der Hautersatz sicher ist. Nun läuft die Phase-II-Studie, die zeigen soll, wie viel wirksamer der Hautersatz im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie ist.

Text: Sophie Böttcher, Fotos: Barbora Prekopová und Valérie Jaquet

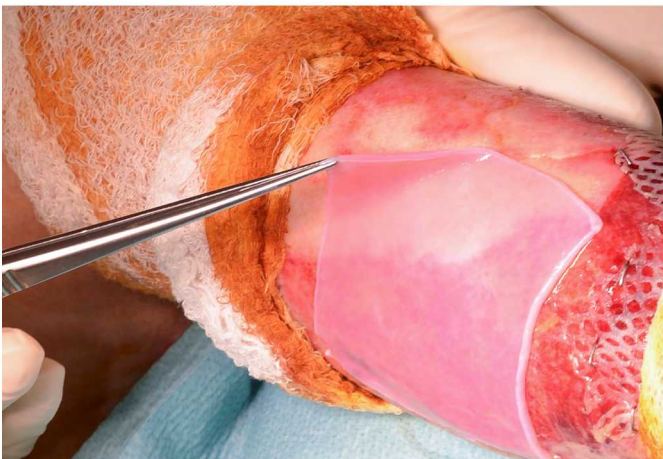
Verbrennungen oder Verbrühungen sind relativ häufige Unfallverletzungen bei Kindern. Es kommt zu einer schweren Hautschädigung, bei der teilweise eine Selbstheilung nicht oder nur mit einer starken Narbenbildung möglich ist. Die bisher angewendete Standardtherapie solcher tiefen thermischen Verletzungen besteht darin, die abgestorbene Haut zu entfernen und die Wunden mit Spalthaut zu bedecken. Das bedeutet, dass demselben Kind dünne Hautschichten an unversehrten Körperstellen entnommen werden. Notwendig ist das, da der menschliche Körper nur sogenannte autologe, also körpereigene Hautspenden annimmt, fremde Haut würde er abstossen. Vor allem bei grossflächig brandverletzten Patientinnen und Patienten liegt deshalb ein zentrales Problem der Verbrennungsmedizin darin, dass zu wenige unverletzte Körperstellen vorhanden sind, an denen das Behandlungsteam Spalthaut entnehmen könnte. Ausserdem muss die entnommene Spalthaut ganz dünn sein, damit die Entnahmestelle wieder verheilen kann und dort keine zusätzlichen Narben entstehen. Spalthaut besteht daher vor allem aus Oberhaut und nur Resten der Lederhaut (siehe Infobox auf Seite 12), weshalb sich nach der Transplantation

oft verdickte Narben entwickeln. Diese sind nicht nur unschön, sondern wachsen auch nicht schnell genug mit dem Kind mit und können es in seiner motorischen Entwicklung stören sowie die Lebensqualität negativ beeinflussen.

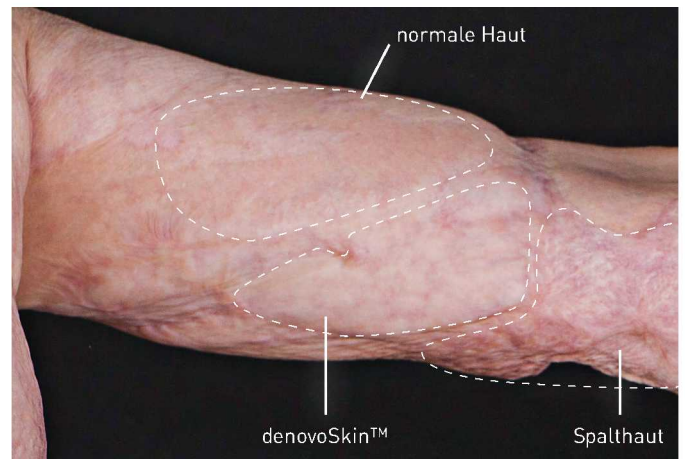
Um diese elementaren Probleme zu lösen, hat ein Forschungsteam am Universitäts-Kinderspital Zürich *denovoSkin™* entwickelt, ein im Labor hergestelltes Hauttransplantat aus patienteneigenen Hautzellen. Dies unter Anwendung von Erkenntnissen und Methoden der Naturwissenschaften, der Ingenieurwissenschaften und der Medizin (siehe Infobox Seite 14–15).

Phase-I-Studie erfolgreich

Mit dem innovativen Behandlungsansatz mit *denovoSkin™* nimmt das Kinderspital Zürich im Bereich der Hautersatzforschung international eine führende Position ein. Bevor ein im Labor entstandenes Produkt jedoch standardmässig bei Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommen darf, muss es verschiedene aufwändige klinische Studien durchlaufen, damit sich seine Sicherheit und Wirksamkeit bestätigen lässt. Das Kinderspital Zürich führte von 2014 bis 2016 er-



denovoSkin™, frisch auf dem Patienten aufgelegt.



denovoSkin™, verheilt, im Vergleich zu Spalthaut und natürlich verheilte («normaler») Haut.

folgreich eine klinische Phase-I-Studie zur Prüfung der Sicherheit des Hautersatzes durch. Eingeschlossen wurden zehn Patientinnen und Patienten des Kinderspitals Zürich mit thermischen Verletzungen oder Hautdefekten. Die Studie musste strengste Auflagen des Schweizerischen Heilmittelinstituts (Swissmedic) sowie der Kantonalen Ethikkommission erfüllen. Diese beinhalteten unter anderem, dass das Behandlungsteam aus Sicherheitsgründen nur die minimal mögliche Grösse von Hautstücken verpflanzen durfte: ein Transplantat in der Grösse von 7 mal 7 Zentimetern. Der Hautersatz heilte bei den zehn Patientinnen und Patienten gut ein und zeigte eine zu normaler Haut ähnliche Hautqualität.

Phase-II-Studie läuft an verschiedenen Kliniken

Momentan koordiniert und führt das Kinderspital Zürich eine klinische Phase-II-Studie, um den Hautersatz auf seine Wirksamkeit zu prüfen – und zwar an einer grösseren Zahl von Patientinnen und Patienten. Neben dem Kinderspital Zürich selbst sind zwei Kliniken in

den Niederlanden, zwei in Italien, eine in Belgien sowie das Universitätsspital Zürich beteiligt. An der Studie können erwachsene Patientinnen und Patienten oder Kinder teilnehmen, die thermische Verletzungen an über 25 Prozent ihrer Körperoberfläche erlitten haben. Sie erhalten bis zu zwei 7 mal 7 Zentimeter grosse Stücke des Hautersatzes. Als Vergleichsareal dient jeweils ein verletztes Hautareal, das mit der Standardmethode, also mit Spalthaut, behandelt wird.

Die Resultate dieser noch nicht abgeschlossenen Langzeitstudie werden zeigen, ob der Hautersatz ästhetisch sowie funktionell mit natürlich gewachsener Haut vergleichbar ist, zum Beispiel, ob er elastisch genug ist, um mit den Kindern mitzuwachsen, und ihnen so weitere Korrekturoperationen ersparen kann.

Der Qualität natürlicher Haut auf der Spur

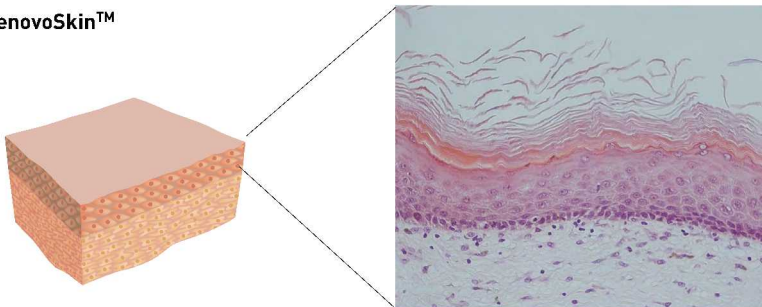
Im Rahmen von Studien kommt am Kinderspital Zürich bei Brandverletzungen bereits der im Labor hergestellte Hautersatz denovoSkin™ zum Einsatz. Doch trotz seiner Vorteile im Vergleich zur Spalthaut weist er nicht die Qualität natürlich entstandener Haut auf. Ein Forschungsteam arbeitet deshalb daran, ihn mit Pigmentzellen und Blutgefässen zu ergänzen.

Text: Rocío García de la Cruz Valencia und Thomas Biedermann, Illustration: Susanne Staubli

Obwohl der Hautersatz denovoSkin™, den ein Forschungsteam am Universitäts-Kinderspital Zürich entwickelt hat, im Vergleich zur bisherigen Standardbehandlung von schweren Brandverletzungen ein bahnbrechender Erfolg ist (siehe Forschungsbericht

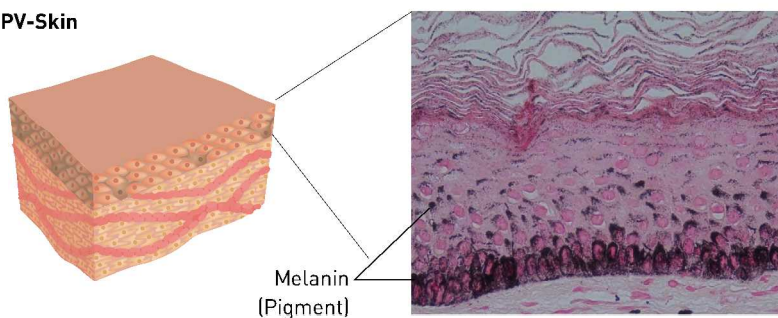
auf Seite 16), weist er dennoch nicht die Qualität natürlich entstandener Haut auf: So ist er zum Beispiel weder pigmentiert noch vaskularisiert, das heisst, er ist vollkommen weiss und enthält keine Blutgefässe.

denovoSkin™



denovoSkin™ enthält keine Pigmentzellen und ist deshalb absolut weiss. Das ist vor allem bei Patientinnen und Patienten mit dunklerer Haut ein Problem.

PV-Skin



Die Weiterentwicklung des Hautersatzes, PV-Skin, enthält deshalb auch Pigmentzellen und Pigment (Melanin), das im histologischen Schnitt unter dem Mikroskop erkennbar ist. PV-Skin ist ausserdem mit Endothelzellen versehen, welche die Bildung von Blutgefässen unterstützen. Damit erklärt sich auch der Name PV-Skin: «P» steht für pigmentiert und «V» für vaskularisiert (mit Blutgefässen durchzogen). Die histologischen Schnitte zeigen allerdings nur die Oberhaut (Epidermis), die keine Blutgefässe enthält, sondern vom darunter liegenden Bindegewebe (Dermis) ernährt wird.

Pigmentiert und durchblutet

Unser Forschungsteam arbeitet deshalb daran, das Produkt weiterzuentwickeln: Zusätzlich zu den hornbildenden Zellen (Keratinocyten) und den Bindegewebszellen (Fibroblasten) haben wir dem Produkt Melanocyten beigegeben, die für die Pigmentierung der Haut sorgen, sowie Endothelzellen, die für die Bildung von Blutgefässen verantwortlich sind. Dabei entstand das neue Hauttransplantat PV-Skin, wobei «P» für pigmentiert steht und «V» für vaskularisiert, also mit Blutgefässen durchzogen (siehe Abbildung).

In Laborversuchen konnten wir bereits zeigen, dass sich die vorhandenen, funktionsfähigen Blutgefässe des Hautersatzes mit den Blutgefässen des darunterliegenden Wundbetts innerhalb von nur vier Tagen nach der Transplantation verbinden. Diese schnelle Verbindung beschleunigt die Annahme der Haut sowie die Wundheilung erheblich. Bei Anwendung am Menschen wird dies dafür sorgen, dass das Hautgewebe schneller durchblutet und besser vor Infektionen geschützt ist. Gleichzeitig besteht die Hoffnung, dass die bereits vorhandenen Blutgefässe den Schrumpfungsprozess der neuen Haut verhindern. Ein weiterer Vorteil von PV-Skin: Dadurch, dass das Hauttransplantat vorpigmentiert ist, passt es farblich zur Haut der Patientin oder des Patienten und gewährleistet den Schutz der Oberhautzellen vor den schädlichen Auswirkungen der UV-Strahlung.

Spezielles Labor sichert die Zukunft der Hautersatzforschung

PV-Skin soll nun erstmalig an Patientinnen und Patienten angewandt werden, um erste Daten über die Verträglichkeit zu erhalten. Dafür bereiten wir eine klinische Studie vor. Die behördlichen Anforderungen an solche biotechnologisch hergestellten Produkte wie PV-Skin sind anspruchsvoll: So müssen etwa die benötigten Materialien immer den gleichen Qualitätsstandards entsprechen und die Herstellung des Transplantats muss in einem GMP-zertifizierten Labor erfolgen. GMP-Labors (Good Manufacturing Practice) sind Laboratorien von hoher Reinheit, welche die Vorschriften der optimalen Herstellungspraxis befolgen und systematisch dokumentieren. Derzeit existieren in der Schweiz nur wenige GMP-Labors, die von akademischen Forschungsgruppen genutzt werden können. Wir schätzen es deshalb sehr, dass das neue Gebäude des Universitäts-Kinderspitals Zürich über eine GMP-Anlage verfügen wird. Dies ist für uns ein grosser Fortschritt im internationalen Vergleich, denn nur ganz wenige Spitäler verfügen über eine solche Einrichtung, obwohl dies für eine unabhängige universitäre Forschung unabdingbar ist.

Dr. rer. nat. Rocio Garcia de la Cruz Valencia ist wissenschaftliche Mitarbeiterin, PD Dr. sc. nat. Thomas Biedermann ist Leiter Forschung in der Chirurgischen Forschungsabteilung am Universitäts-Kinderspital Zürich.

Das Forschungsprojekt wird vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) unterstützt.



Stoffwechselstörungen stören nicht nur den Stoffwechsel

Eltern von Kindern mit Stoffwechselstörungen tragen eine grosse Verantwortung: Damit sich ihr Kind gesund entwickeln kann, muss es eine strenge Diät einhalten. Wie belastend dies für die Eltern sein kann, hat nun eine Forschungsgruppe am Kinderspital Zürich untersucht.

Text: Florin Bösch, Illustration: Susanne Staubli

Stoffwechselstörungen des Vergiftungstyps sind eine Gruppe seltener und angeborener Krankheiten. Aufgrund genetischer Defekte sammeln sich Stoffwechselprodukte im Körper an, was zu einer Vergiftung der Patientinnen und Patienten führt (Beispiel Phenylketonurie: siehe Infobox). Mittels spezifischer Ernährungstherapien (Diäten) und der Einnahme von speziell aufbereiteten Nährstoffen können viele dieser Krankheiten erfolgreich behandelt werden. Eine unzureichende Einhaltung dieser Behandlung kann jedoch zu einer Vergiftung führen, was schwere körperliche und geistige Folgen für die Betroffenen hat. Die Diät ist sehr aufwändig und deshalb anspruchsvoll einzuhalten. Dies prägt den Alltag der Patientinnen, Patienten und Eltern und führt zu psychosozialen Belastungen, welche über die direkten Symptome der Stoffwechselstörung hinausgehen.

Eine Toolbox für die richtigen Fragen

Dass solche Belastungssituationen zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen können, ist naheliegend und wurde schon beschrieben. Welche Faktoren dabei für stoffwechselkranke Kinder und deren Familien besonders relevant sind, war bislang aber noch unbekannt. Wir ermittelten deshalb in Zusammenarbeit mit Patientinnen, Patienten und Eltern sowie international tätigen Fachpersonen, welche Bereiche der Lebens-

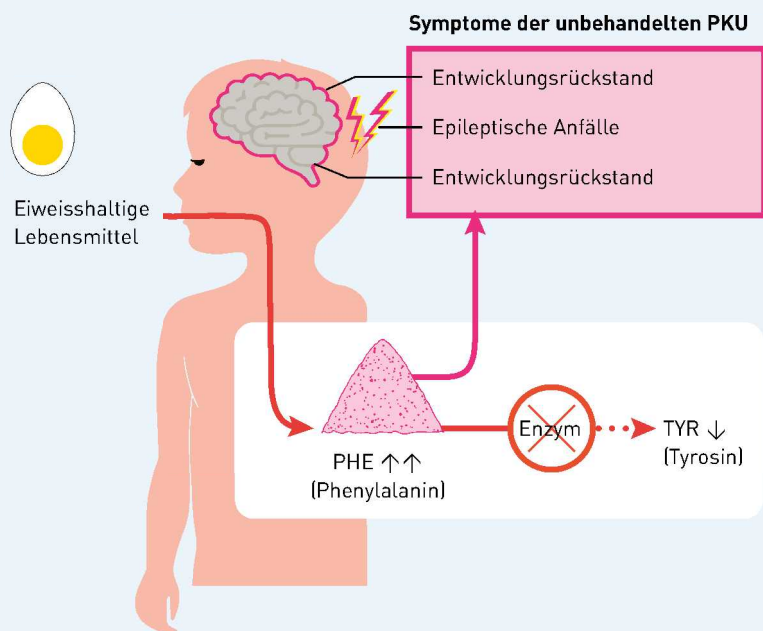
qualität bei stoffwechselkranken Kindern besonders wichtig zu erfassen wären. Als zentrale Themen stellen sich dabei «Gesundheit und Krankheit» (zum Beispiel Einstellung gegenüber der Krankheit), «Gefühle und Gedanken» (zum Beispiel wahrgenommene Kontrolle über die Krankheit) sowie «Freunde und Familie» (zum Beispiel elterliche Belastung aufgrund der Krankheit) heraus. Auf Basis dieser Erkenntnisse stellten wir Fragebögen zusammen, die es uns erlauben, die krankheitsbedingten Belastungen und deren Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen und deren Eltern zu erfassen. Diese Fragebögen dienen als «Toolbox» und lassen sich in Studien zur systematischen Erfassung der Lebensqualität bei Stoffwechsellpatientinnen und -patienten einsetzen.

Eltern als zentrale Pfeiler der kindlichen Lebensqualität

In einer multizentrischen Studie haben wir mithilfe dieser Fragebögen die Belastung von Eltern mit einem stoffwechselkranken Kind untersucht. Diese Eltern tragen zum Beispiel die Hauptverantwortung für die aufwändige Umsetzung der ärztlich verordneten Diät ihres Kindes. Auch emotional bestehen Belastungen, etwa die ständige Sorge um die körperliche und geistige Unversehrtheit des Kindes oder Schuldgefühle im Falle von Behandlungsversäumnissen. Es stellte sich



Beispiel einer Stoffwechselstörung des Vergiftungstyps: Phenylketonurie



Betroffene der erblichen Stoffwechselstörung Phenylketonurie (PKU) können die Aminosäure Phenylalanin nicht abbauen. Phenylalanin ist ein fester Bestandteil aller tierischen und pflanzlichen Eiweisse: So ist es unter anderem in Fleisch, Fisch, Milchprodukten, Eiern und Hülsenfrüchten enthalten.

Bei Betroffenen mit PKU funktioniert das Enzym Phenylalaninhydroxylase nicht, welches normalerweise für die Umwandlung von Phenylalanin in die Aminosäure Tyrosin zuständig ist. Ernähren sich Betroffene normal, sammelt sich daher eine grosse Menge Phenylalanin in ihrem Körper an. Ausserdem leiden sie an einem Tyrosin-Mangel. Unbehandelt wirkt dies toxisch und führt zu einer Störung der Gehirnreifung sowie zu irreparablen körperlichen und geistigen Schäden. Deshalb müssen PKU-Betroffene von Geburt an eine aufwändige eiweissarme Spezialdiät einhalten und ein phenylalanin-freies Eiweiss-Ersatzpräparat einnehmen – ihr Leben lang. Wird die Ernährung an diese Störung angepasst, entwickeln sich die betroffenen Kinder körperlich und geistig gesund und können ein normales Leben führen – auch wenn sie nie einen «normalen» Geburtstagskuchen essen dürfen. PKU zählt zu den seltenen Krankheiten: Eines von 8000 Neugeborenen ist betroffen.

heraus, dass das Ausmass der Belastung der Eltern zunahm, je schwerer sie die Krankheit ihres Kindes subjektiv einschätzten. Eine höhere elterliche Belastung ging wiederum mit einer tieferen kindlichen Lebensqualität einher. Das elterliche Befinden scheint also eine wichtige Rolle für die Lebensqualität dieser Patientinnen und Patienten zu spielen.

Diese Resultate legen nahe, dass wissensvermittelnde und psychosoziale Interventionen für Eltern von stoffwechselkranken Kindern entwickelt werden sollten. Diese würden allenfalls nicht nur die Eltern entlasten, sondern auch die Lebensqualität der Kinder steigern. Unsere Untersuchungen konnten somit eindrücklich zeigen, dass für die optimale physische und psychische Versorgung stoffwechselkranker Kinder die elterliche Belastung äusserst zentral ist.

Florin Bösch, MSc, ist Psychologe und Doktorand in der Stoffwechselabteilung des Universitäts-Kinderspitals Zürich.



Leberhormon mit positivem Einfluss auf das Körpergewicht

Ein Forschungsteam am Kinderspital Zürich hat einen Signalweg in der Leber entdeckt, der Fettleibigkeit entgegenwirken könnte: Die Stresskinase ASK1 reguliert den Wachstumsfaktor FGF21. Dieser erhöht den Energieverbrauch und wirkt so der Entstehung einer Fettleibigkeit entgegen. Diese Erkenntnis könnte als Grundlage zur Entwicklung eines Medikaments dienen, das den Körper vor Fettleibigkeit schützt.

Text: Anne Goergen, Illustration: Susanne Staubli

Immer mehr Menschen weltweit sind übergewichtig oder leiden sogar an Fettleibigkeit, einer sogenannten Adipositas. Aufgrund des dramatischen Anstiegs in den letzten 50 Jahren spricht die Weltgesundheitsorganisation inzwischen von einer «Adipositas-Pandemie». Auch Kinder und Jugendliche sind betroffen. Die Zahl übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher wurde 2015 weltweit auf über 340 Millionen geschätzt, was einer Häufigkeit von zirka 20 Prozent entspricht. Adipositas ist charakterisiert durch eine übermässige Zunahme von weissem Fettgewebe, welches überschüssige Kalorien speichert. Sie geht mit einem erhöhten Risiko für Folgekrankheiten einher: etwa Typ 2 Diabetes mellitus, Leberverfettung, Herz-Kreislauf-Krankheiten oder Tumoren. Die wirkungsvollste Behandlung der Adipositas ist eine Reduktion der Kalorienzufuhr und eine Steigerung der körperlichen Aktivität – allerdings gelingt dies häufig nicht ausreichend. Bisher ist auch eine medikamentöse Behandlung der Adipositas und ihrer Komplikationen wenig wirksam. Unsere Forschungsgruppe versucht deshalb, die Entstehung der Adipositas besser zu verstehen, mit dem Ziel, neue Angriffspunkte für therapeutische Interventionen zu finden.

Adipositas stresst den Körper

Die Entstehung einer Adipositas löst in verschiedenen Geweben und Organen eine Stressreaktion aus: etwa in der Leber, im weissen Fettgewebe, im Gehirn und in der Bauchspeicheldrüse. Im Rahmen dieser Stressreaktion wird eine Stresskinase ASK1 (Apoptosis Signalregulating Kinase 1) aktiviert. Kinasen (Phosphotransferasen) sind eine grosse Familie von Enzymen, die auf und in Zellen an der Weiterleitung und Verstärkung von Signalen beteiligt sind. ASK1 «sammelt» also verschiedene Stresssignale in der Zelle, verstärkt diese und aktiviert dadurch andere Signalwege, wie beispielsweise eine Entzündungsreaktion. Diese Reaktionen tragen dann zur Entstehung der oben genannten Folgekrankheiten bei.

Stresskinase schützt Mäuse vor Übergewicht

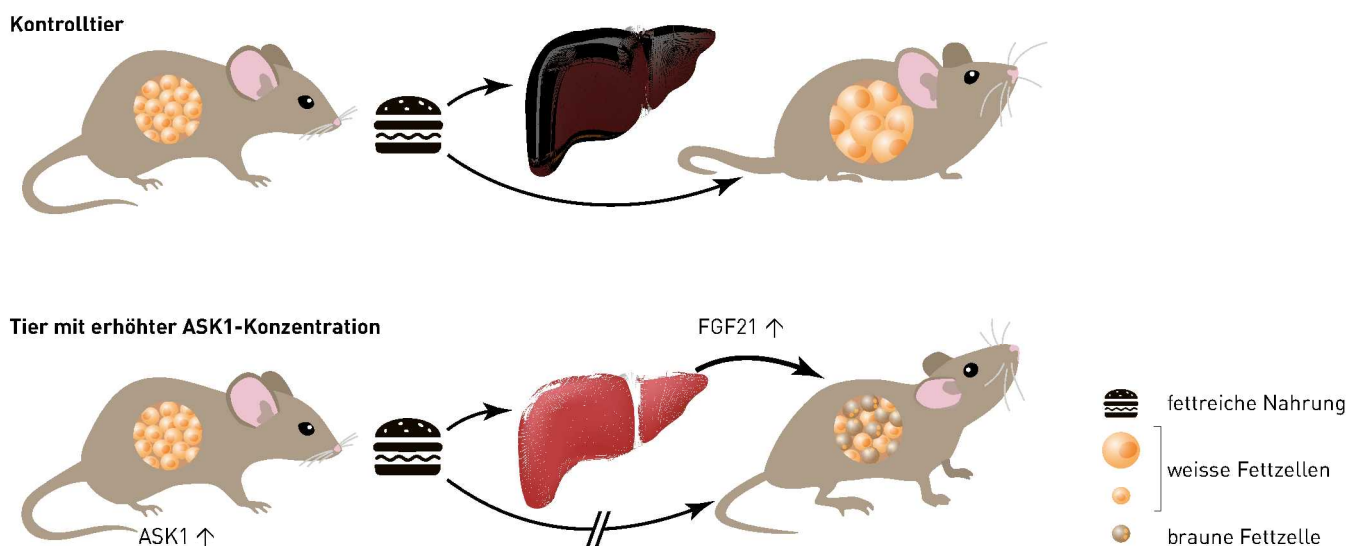
Im Rahmen der Adipositas wird ASK1 in der Leber aktiviert. Unsere Forschungsgruppe hat deshalb die Hypothese aufgestellt, dass eine verminderte Aktivierung von ASK1 die Leber vor einer Adipositas-bedingten Leberverfettung schützt. Um dies zu überprüfen, haben wir Mäuse gezüchtet, denen ASK1 – spezifisch in den Leberzellen – fehlt. Entgegen unserer Hypothese

zeigten aber diese Mäuse eine vermehrte Adipositas-induzierte Leberverfettung gegenüber Mäusen mit normalem ASK1-Gehalt in den Leberzellen. Aus dieser Beobachtung folgerten wir, dass eine Hochregulierung von ASK1 vor einer Leberverfettung schützen könnte. Um diese Frage untersuchen zu können, züchteten wir Mäuse mit einer erhöhten ASK1-Konzentration in der Leber und setzten sie einer fettangereicherten Diät aus. Zu unserer Überraschung waren diese Mäuse nicht nur vor einer Leberverfettung, sondern auch vor einer übermässigen Gewichtszunahme geschützt, das heisst, das Körpergewicht dieser Mäuse blieb trotz der hochkalorischen Diät im Bereich von normal ernährten Tieren (siehe Abbildung). Dabei fanden wir heraus, dass Mäuse mit einer erhöhten ASK1-Konzentration in der Leber mehr Energie verbrauchten: Sie wiesen eine gesteigerte Fettverbrennung im weissen Fettgewebe auf.

Eine mögliche Grundlage zur Entwicklung eines Medikaments

Wie führt nun aber eine Hochregulierung von ASK1 in der Leber zu einer vermehrten Energieverbrennung im Fettgewebe? Wir konnten zeigen, dass ASK1 die Produktion des Wachstumsfaktors «Fibroblast Growth Factor 21», kurz FGF21, in der Leber steigert. Aus früheren Publikationen geht hervor, dass FGF21 den Energieverbrauch in Nagern hochreguliert und sie so vor der Entstehung einer Adipositas schützt. Aktuell untersuchen wir in unserem Labor, wie eine Hochregulierung von ASK1 zu einer vermehrten Produktion und Absonderung von FGF21 in der Leber führt. Die Entschlüsselung dieses Signalweges könnte als Grundlage dienen, um ein Medikament zu entwickeln, welches die Produktion von körpereigenem FGF21 stimuliert: eine Pille, die den Körper vor der Entwicklung von Übergewicht schützt.

Anne Goergen, MSc, ist Doktorandin in der Abteilung Endokrinologie und Diabetologie am Universitäts-Kinderspital Zürich. Das Forschungsprojekt wird vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) unterstützt.



Beim Kontrolltier («Wildtyp»-Maus) führt die hochkalorische Diät zu einer Leberverfettung sowie zu einer übermässigen Zunahme von weissen Fettzellen. Dagegen kann die gezüchtete Maus mit erhöhter ASK1-Konzentration in der Leber ihr Gewicht trotz der fettreichen Nahrung halten und ist vor einer Leberverfettung geschützt. Grund dafür ist der erhöhte ASK1-Spiegel dieser Maus: Die Stresskinase ASK1 kurbelt die Produktion des Wachstumsfaktors FGF21 an, der die Aktivierung von braunen Fettzellen anregt. Diese wiederum sind verantwortlich für einen gesteigerten Energieverbrauch im weissen Fettgewebe.



«Ich züchte Nervenzellen im Labor»

Lucia Abela erforscht Stoffwechselkrankheiten und neurogenetische Krankheiten, die das Gehirn schädigen. Da sie dem Gehirn nicht einfach Gewebe entnehmen kann, züchtet sie spezifische Nervenzellen der Patientin oder des Patienten im Labor. Anhand dieser Zellen untersucht sie die Krankheitsmechanismen – mit dem Ziel, neue Therapien zu finden.

Aufgezeichnet von Mirjam Schwaller, Foto: Valérie Jaquet

Ich habe immer viel gelesen und lese auch heute noch gerne. Es war deshalb naheliegend, dass sich auch meine Dissertation an der Schnittstelle zwischen Literatur und Medizin bewegte: Ich untersuchte Gustave Flauberts Epilepsie, indem ich unter anderem aus seinen Werken und Notizen Rückschlüsse auf seine neurologische Krankheit zog. Das war eine ungewöhnliche Dissertation, aber sie hat meine Faszination für die Komplexität des Gehirns und seiner Erkrankungen verstärkt.

«Hinter jedem Forschungsprojekt steht ein Kind und dessen Leidensgeschichte. Das ist für mich persönlich eine ganz grosse Motivation.» Lucia Abela

Nachdem ich mein Medizinstudium abgeschlossen hatte, machte ich einen Master in Medical Biology und sammelte erste Erfahrungen im Labor. Nach meiner klinischen Subspezialisierung in Neuropädiatrie konnte

ich 2017 mithilfe eines Postdoc-Fellowship des Schweizerischen Nationalfonds nach London ans UCL Great Ormond Street Institute of Child Health gehen. Dort arbeitete ich in einem Team, das sich mit neurogenetischen Bewegungsstörungen befasst, und begann, mithilfe sogenannter «induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSC)» (siehe Infobox auf Seite 27) eine frühkindliche Parkinsonerkrankung zu erforschen.

Die Technik der Züchtung induzierter pluripotenter Stammzellen ist ein grosser Fortschritt, gerade im Gebiet der Neurologie, wo die Untersuchung von Patientengewebe wie etwa Gehirngewebe erschwert ist. Das Problem bei Tiermodellen, etwa Versuchen mit Mäusen, ist oft der unterschiedliche genetische Hintergrund im Vergleich zum Menschen. Mit induzierten Stammzellen hingegen behalten wir die krankheitsverursachenden Mutationen der Patientin oder des Patienten. Die Ergebnisse können damit direkt dem Patienten oder der Patientin zugutekommen.



Dr. med. Lucia Abela, MSc, arbeitet als Forscherin und Oberärztin in der Abteilung Neuropädiatrie am Universitäts-Kinderspital Zürich. Im Rahmen ihrer Forschungsarbeit züchtet sie Nervenzellen im Labor, um an ihnen neurogenetische Krankheiten zu erforschen.

Am Kinderspital Zürich setze ich nun meine Arbeit fort, die ich in London begonnen habe. Ich möchte meinen Fokus vor allem auf neurogenetische und neurometabolische Bewegungsstörungen setzen, also auf angeborene Störungen des Stoffwechsels, die das Gehirn schädigen. Die betroffenen Kinder haben deswegen Entwicklungsbeeinträchtigungen, epileptische Anfälle oder Bewegungsstörungen. Hinter jedem Forschungsprojekt steht ein Kind und dessen Leidensgeschichte. Das ist für mich persönlich eine ganz grosse Motivation.

Es fällt mir schwer zu akzeptieren, dass wir gerade schwer betroffenen Patientinnen und Patienten nur wenige Behandlungsoptionen anbieten können. Oft haben die Kinder sehr seltene Krankheiten, in vielen Fällen hat man noch gar keine spezifischen Therapiemöglichkeiten. Erfreulicherweise ist in den letzten Jahren bezüglich Behandlungen viel passiert, etwa im Bereich Gentherapie. Mit meiner Forschung möchte ich dazu beitragen, dass wir die Krankheiten besser verstehen und in Zukunft vielleicht mehr und wirkungsvollere Therapiemöglichkeiten anbieten können. Das ist der Kern meiner Forschung und das treibt mich an.

«Es fällt mir schwer zu akzeptieren, dass wir gerade schwer betroffenen Patientinnen und Patienten nur wenige Behandlungsoptionen anbieten können. Ich möchte dazu beitragen, das zu ändern.» Lucia Abela

Als ich vor sechs Jahren selbst Mutter geworden bin, hat dies meine klinische Arbeit mit den Patientinnen, den Patienten und deren Familien, aber auch meine Forschung sehr positiv beeinflusst. Die Mutterschaft bringt mehr Emotionen in den Berufsalltag: Ich kann die Sorge der Eltern um ihr Kind nun noch

besser nachvollziehen und gehe mit einem grösseren Verständnis auf die Eltern zu. Ein Nachteil davon ist jedoch, dass es mir schwerer fällt, Abstand zu nehmen. Es ist wichtig, dass ich die Schicksale der Patientenfamilien hier lasse, wenn ich das Kispi verlasse. Oft hilft der Austausch mit meinen Teamkolleginnen und -kollegen, um die emotionale Balance zu behalten.

«Die Mutterschaft hat meine klinische Arbeit und Forschung sehr positiv beeinflusst.» Lucia Abela

Ob sich Job und Mutterschaft gut vereinen lassen? Es hat sich sicher viel verändert im letzten Jahrzehnt. Hier am Kinderspital gibt es exzellente Möglichkeiten mit Jobsharing oder Teilzeitstellen. Ausserdem bestehen mehr Kinderbetreuungsmöglichkeiten. Wir konnten glücklicherweise einen Teil der Betreuung durch die Grosseltern mitorganisieren, den anderen Teil übernehme ich beziehungsweise die Kinderkrippe. Einen Teil der Forschungsarbeit kann ich zudem abends oder nachts machen, sodass Zeit für die Kinder bleibt.

Eine weitere Herausforderung ist die Vereinbarkeit von Klinik und Forschung. Einerseits ist die Betreuung der Patientinnen und Patienten dank neuer Therapien anspruchsvoller und zeitaufwändiger geworden. Zudem betreuen wir viele Kinder interdisziplinär, was unsere Fachkompetenz und die Behandlungsqualität der Kinder erhöht, aber auch viel Austausch und zeitliche Ressourcen fordert. Auf der anderen Seite ist auch die Forschung selber komplexer geworden, insbesondere das Einholen von Drittmitteln, etwa zur Finanzierung der kostspieligen Materialien für die Stammzellenforschung, aber auch die rasanten technischen Fortschritte oder die umfangreichen Ethikanträge. Ich arbeite jetzt am Aufbau einer eigenen Forschungsgruppe hier am Kinderspital und wir werden hoffentlich bald mit dem ersten Projekt starten können.

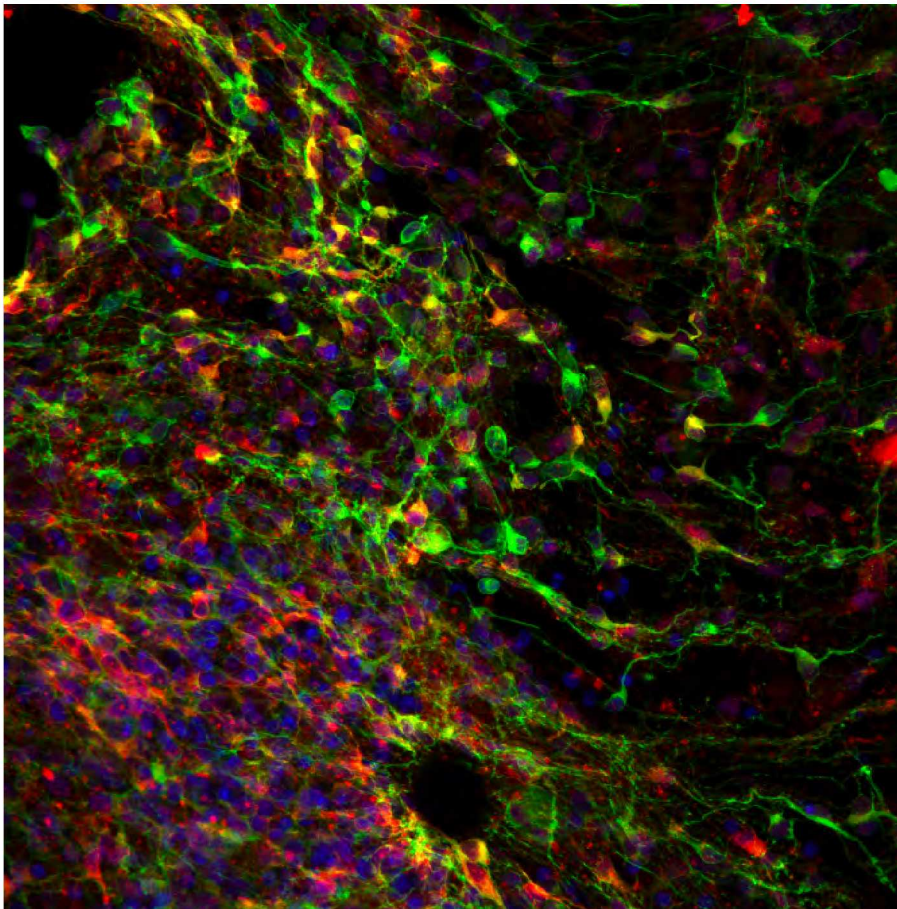
Mein Traum? Mit der Erforschung von Krankheiten, die bis heute ungenügend oder gar nicht behandelbar sind, zur Entwicklung von spezifischen Behandlungsmethoden beizutragen – und damit die Lebensqualität betroffener Kinder und Jugendlicher signifikant zu verbessern. Zum Glück hat die Medizin seit dem 19. Jahrhundert, als Gustave Flaubert seine Romane schrieb, grosse Fortschritte gemacht. Um seine Epilepsie zu behandeln, stünden uns heute diverse Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.



Forschung mit induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC)

Forschende, die sich mit Krankheiten befassen, die das Gehirn und das Nervensystem betreffen, sind mit der Schwierigkeit konfrontiert, dass sie den Patientinnen und Patienten keine Gewebeprobe des Gehirns entnehmen können. Neuerdings bietet ihnen jedoch die Technik der induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) die Möglichkeit, aus Haut- oder Blutzellen Gehirn- oder Nervenzellen zu züchten. Dabei wird die Entwicklung der Zelle rückgängig gemacht: Die Hautzelle verwandelt sich wieder zu einer undifferenzierten Stammzelle. Sie wird sozusagen «reprogrammiert».

Stammzellen sind pluripotent, das heisst, sie können sich in verschiedene Zelltypen weiterentwickeln, so auch in Nervenzellen. Am Kinderspital Zürich züchten Forschende daraus sogar sogenannte Organoiden: organähnliche Gebilde, etwa unterschiedliche Gehirnregionen. Die Kultivierung dieser Organoiden ist sehr aufwändig und dauert drei bis sechs Monate. Doch der Aufwand lohnt sich: Da die Zellen trotz der Reprogrammierung die genetischen Hintergrundinformationen der Patientin oder des Patienten behalten, liefern sie patientenspezifische Modelle, anhand derer die Forschenden die Krankheitsmechanismen untersuchen können. Dies bildet die Grundlage, um neue Therapien zu entwickeln, die auch anderen Patientinnen und Patienten mit diesen Krankheiten zugutekommen.



Aus Hautzellen einer Patientin oder eines Patienten züchtet Lucia Abela Nervenzellen mit den patienteneigenen genetischen Eigenschaften. Im Bild sind dopaminerge Nervenzellen zu sehen (rot eingefärbt), die in Gehirnarealen vorkommen, welche für die Bewegungs- und motorische Kontrolle wichtig sind. Anhand dieser kann sie die Krankheitsmechanismen untersuchen, ohne dem Kind eine Gewebeprobe des Gehirns entnehmen zu müssen.

Vier Fragen zum Schluss: Silvia Steiner

Interview: Mirjam Schwaller, Foto: Bildungsdirektion Kanton Zürich



Dr. Silvia Steiner (Partei Die Mitte) ist seit 2015 Regierungsrätin und Bildungsdirektorin des Kantons Zürich und seit 2017 Präsidentin der Schweizerischen Konferenz der kantonalen Erziehungsdirektoren. Zuvor war die promovierte Juristin unter anderem als Staatsanwältin und Chefin der Kriminalpolizei tätig und setzte sich bei diesen Tätigkeiten unter anderem für den Kinderschutz ein. Sie ist Mutter zweier erwachsener Kinder.

Frau Steiner, kürzlich hat der Zürcher Regierungsrat das neue Finanzierungsmodell zwischen der Universität und den universitären Spitälern genehmigt. Was versprechen Sie sich von dem Modell?

Das Netzwerk der Universitären Medizin Zürich (UMZH) will erstklassige Forschung und Lehre zum Wohl der gesamten Gesellschaft ermöglichen. Das neue Finanzierungsmodell schafft dafür bessere Bedingungen. Dem Regierungsratsbeschluss gingen jahrelange Verhandlungen voraus, aber heute können wir sagen: Dieser Einsatz hat sich gelohnt! Das System wurde stark vereinfacht und transparenter gemacht, der Spielraum für die Forschung nochmals deutlich erweitert. Ab sofort, also auch für das laufende Jahr

2022, stehen 12,3 Millionen Franken mehr für die Abgeltung für Lehre und Forschung zur Verfügung, insgesamt sind es 114,1 Millionen Franken. Wir schaffen also optimale Rahmenbedingungen, indem wir den Spitälern die Overheadkosten abgeltet. Ab 2023 kommen jährlich 15 Millionen Franken an zusätzlichen Mitteln für die Forschung an den universitären Spitälern hinzu. Damit halten wir die Forschung nicht nur auf dem heutigen hohen Niveau, sondern schaffen auch die Grundlagen für weitere Innovationserfolge.

Wie sehen Sie die Rolle des Universitäts-Kinderspitals Zürich in der UMZH?

Mir ist es ein Anliegen, dass schwer kranke oder verunfallte Kinder bestmöglich versorgt werden. Dazu braucht es einerseits die notwendigen Kliniken mit den entsprechenden Ressourcen, andererseits eine Forschung, welche – unter Berücksichtigung ethischer Fragen – die Grenzen des Möglichen bei der Heilung der Kinder laufend erweitert. Das Universitäts-Kinderspital Zürich mit dem Forschungszentrum für das Kind bietet beides und spielt damit seine ganz spezifische und sehr wichtige Rolle innerhalb der UMZH. Ich erlebe das Kinderspital als sehr engagierte und innovative Kraft innerhalb unserer universitären Medizin. Ganz besonders freut mich, dass dieses Engagement Kindern und ihrem familiären Umfeld zugutekommt.

Viele Forschende sind gleichzeitig in der Klinik tätig und damit beruflich stark gefordert. Eines Ihrer zentralen Themen, nämlich die Vereinbarkeit von Beruf und Familie, ist deshalb auch hier sehr wichtig. Bestehen

von kantonaler Seite Pläne, wie Mütter und Väter besser unterstützt werden könnten?

Wir brauchen ein Umfeld, welches das Ausbalancieren von Beruf und Familie ermöglicht. Gleichzeitig sollen alle Kinder die Chance bekommen, sich ihren Fähigkeiten entsprechend zu entfalten und zu bilden. Als Bildungsdirektorin setze ich mich dafür ein, dass alle Familien die nötigen Rahmenbedingungen vorfinden, um ihr Familienleben so zu gestalten, wie sie es für richtig halten. Ein

«Ich bin zuversichtlich, dass das Kinderspital weiterhin wegweisend für die hochspezialisierte Kindermedizin sein wird und seine hervorragende Reputation noch ausbauen kann.» Silvia Steiner

wichtiges Instrument dazu sind Tagesschulen. Sie vereinfachen die Vereinbarkeit von Familie und Beruf und bringen auch den Kindern Vorteile, indem sie soziales Lernen und die Integration fördern. Als Bildungsdirektion ermuntern wir Gemeinden, auf die Tagesschule umzusteigen, unterstützen sie beim Aufbau und beraten bei organisatorischen und rechtlichen Fragen. Zudem haben wir eine Vorlage in die Vernehmlassung geschickt, die den Zugang zu Krippenplätzen im Kanton Zürich weiter erleichtern soll. Bei all diesen Themen geht es letztlich auch um Chancengerechtigkeit.

Das Kinderspital wird am neuen Standort in der Lengg ein prominentes Gebäude für Forschung und Lehre erhalten. Welche Entwicklung wünschen Sie sich in Sachen Innovation und Vernetzung für das Kinderspital Zürich am neuen Standort?

Ich freue mich jetzt schon auf die Eröffnung des neuen Standortes, der auch für die UMZH einen weiteren bedeutenden Entwicklungsschritt darstellt. In Ergänzung zum bereits bestehenden Campus Balgrist entsteht damit ein weiterer wesentlicher Bestandteil des Forschungsclusters Lengg. Der neue Standort des Kinderspitals führt Forschung, Lehre und Praxis an einem einzigen Ort zusammen. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse können rasch und direkt in die klinische Behandlung einfließen. Gleichzeitig werden sowohl die Kliniken als auch die Räume für Forschung und Lehre auf dem neusten Stand der Technik sein. Das ist ein grosser Gewinn.

Vor diesem Hintergrund bin ich zuversichtlich, dass das Kinderspital weiterhin wegweisend für die hochspezialisierte Kindermedizin sein wird und seine hervorragende Reputation noch ausbauen kann – was sich trotz der aktuellen Hindernisse in der europaweiten Forschungszusammenarbeit auch bei der Vernetzung positiv bemerkbar machen wird. Der neue Standort eröffnet für Lehre und Forschung in unserem Kanton Zürich und darüber hinaus also neue Perspektiven – genauso wie das Kinderspital Kindern und Eltern Perspektiven gibt, die auf wirksame Behandlungen hoffen, um Leben zu retten und Leiden zu mildern.



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.



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.uzh.ch/spenden-fzk

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.



Alina steht fest im Leben – mit zwei unterschiedlichen Beinen

Die 10-jährige Alina lebt mit einem Lymphödem. Ihr rechtes Bein war fast doppelt so dick wie das linke. Dank einer spektakulären Operation hat sich die Schwellung stark verbessert und dem Mädchen geht es heute gut. Ohne Forschung wäre dieser Eingriff nicht möglich gewesen.

Lesen Sie die ganze Geschichte hier:
<https://www.kispi.uzh.ch/news-events>

