

Forschungsbericht 2013

 **INSELSPITAL**
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL



Vorwort

Direktor Lehre und Forschung und Dekan Medizinische Fakultät	5
--	---

Thema

Neurologie	6
Orthopädie	10
Kardiologie	14
Physiotherapie	18
Pneumologie	22
Nephrologie	26
Departement Klinische Forschung	30

«Die wissenschaftliche
Qualität und die wissen-
schaftliche Integrität
in der Forschung sind
kompromisslos hoch anzu-
setzen, weil es um unsere
Patientinnen und Patienten
geht.»

Prof. Matthias Gugger, Direktor Lehre und Forschung
Prof. Peter Eggli, Dekan Medizinische Fakultät

Vorwort

Die Breite des Spektrums der Forschung und Innovation im Inselspital wird in den Beiträgen des Forschungsberichts 2013 einmal mehr deutlich:

- Die faszinierende Technik der Optogenetik ermöglicht den Neurologen unter Zuhilfenahme von aufwendigen methodischen Tricks das weitgehend selektive Ein- und Ausschalten von Nervenzellen an lebenden Mäusen. Mit dieser Methode wird in Bern eine neue Ära der Schlafforschung eingeläutet. Der Clinical Scientist, die forschende Ärztin, ist eine bedrohte Spezies, es gibt zu wenig von ihnen.
- Die Orthopäden fördern mit einem attraktiven und zukunftssträchtigen Ausbildungsmodell die «duale» Ausbildung, um den jungen Ärztinnen und Ärzten den Spagat zwischen Forschung und Klinik zu ermöglichen.
- Sollen Anomalien wie ein Loch im Herz (PFO) grundsätzlich repariert werden, nur weil man es kann? Diese philosophische Frage erläutern die Kardiologen. In Studien sollen die Sicherheit und Wirksamkeit des Verschlusses des PFO weiter bewiesen werden.
- Die Physiotherapie hat den Schritt von der empirischen Therapieform hin zu wissenschaftsbasierten Trainingsprogrammen gemacht. In einem transdisziplinären Team werden unterschiedliche Therapiemethoden bei hypermobilen Patientinnen getestet.
- Eine durch die Pneumologen, Thoraxchirurgen und ARTORG-Bioingenieure entwickelte neue Technik erlaubt es, die präklinische Testphase von Medikamenten unter Bedingungen zu testen, die die Physiologie des lebenden Menschen besser nachbilden als Zellkulturen. Die atmende Lunge auf dem Chip erlaubt es, die nur 2 Mikrometer dünne Luft-Blut-Schranke nahezu physiologischen Scherkräften auszusetzen und den Luft- und Blutkontakt realitätsnah zu simulieren. Durch diese Technik können längerfristig Tierversuche eingespart werden.
- Auch die Nephrologen arbeiten mit den ARTORG-Bioingenieuren und der Industrie an einer weltweit neuen Technik: Mittels eines knochenverankerten Langzeitzugangs für die Dialyse wird das vergiftete Blut auch bei älteren Patienten und mit deutlich geringerem Infektionsrisiko gereinigt. Die breite klinische Anwendung wird zurzeit in einer grossen Studie evaluiert.
- Im Departement Klinische Forschung (DKF) können die klinischen Forscherinnen und Forscher aus dem Spitalbereich mithilfe von höchster Methodenkompetenz und neusten Geräten ihre Ideen praktisch umsetzen. Der Technology Drive zwingt zu immer schnellerem Ersetzen von guten Geräten durch noch bessere, was eine finanzielle Herausforderung ist. Die krankheitsorientierte Grundlagenforschung im DKF ist ein Motor für die translationelle Forschung. Die forschenden Ärztinnen und Ärzte bringen zusammen mit den die Core Facilities betreibenden Grundlagenforschern die Erkenntnisse aus dem Labor zum Patienten.

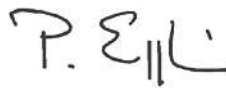
Die Forschung ist immer auf das Wohl der Patientinnen und Patienten ausgerichtet. Die medizinische Forschung im Grundlagenlabor, in der Translationszone zwischen Labor und Krankenbett und am Krankenbett muss immer einer besseren Diagnostik oder Therapie für die Patienten dienen. Entsprechend sind auch die Anforderungen an die wissenschaftliche Qualität und die wissenschaftliche Integrität in der Forschung kompromisslos hoch anzusetzen, weil es um unsere Patientinnen und Patienten geht. Laborleiter und Klinikdirektoren sind unermüdlich darauf bedacht, unseren jungen Kolleginnen und Kollegen die Regeln in der medizinischen Forschung und den Code of Conduct zu vermitteln und vorzuleben. Nur so kann die klinische Forschung am Patienten, mit dem Patienten und für den Patienten die hohe Glaubwürdigkeit erhalten, die beispielsweise für die Patientenrekrutierung in klinischen Studien unerlässlich ist.

Der einzige Innovationsmotor in der Medizin ist die Forschung und wir denken, dass durch Zusammenarbeit über alle Grenzen hinweg auch weiterhin für Patientinnen und Patienten relevante Erkenntnisse gewonnen werden.



Matthias Gugger

Prof. Dr. med.
Direktor Lehre und Forschung

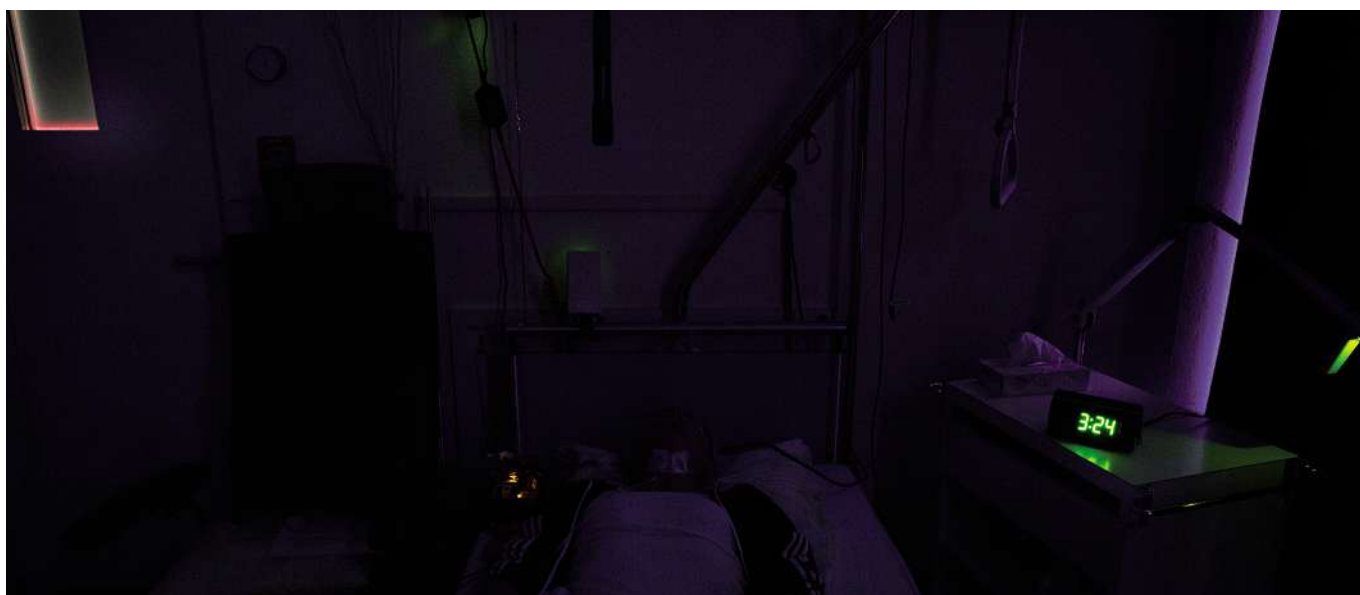


Peter Egli

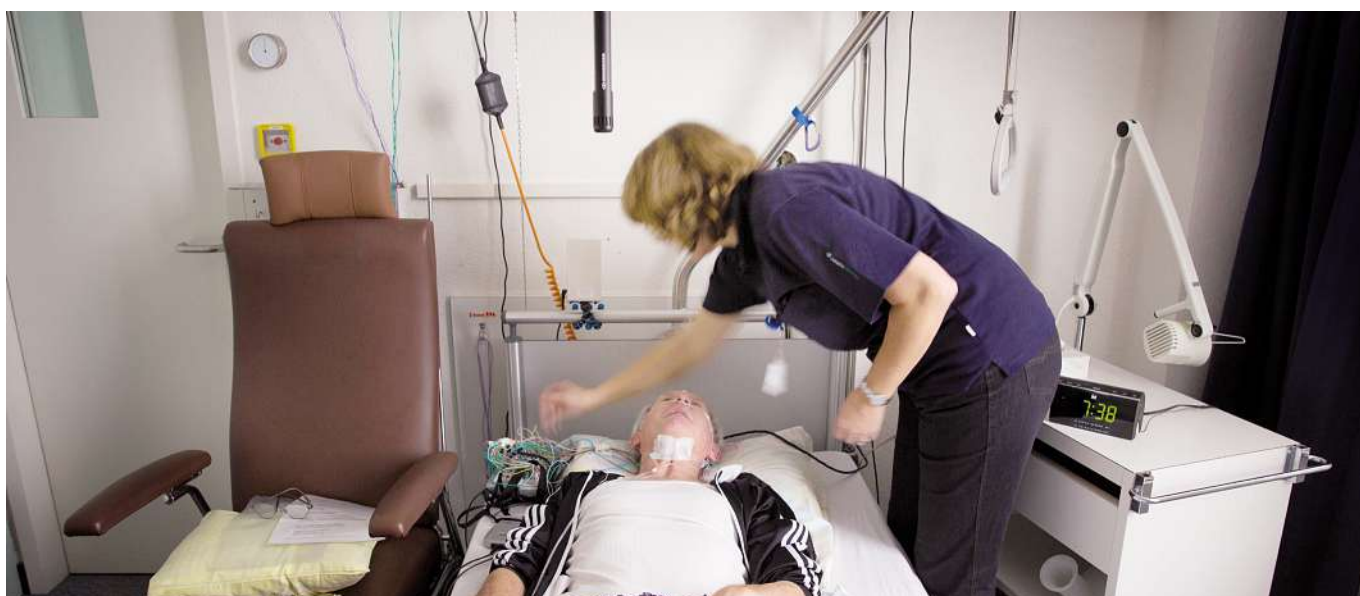
Prof. Dr. med.
Dekan Medizinische Fakultät



23.08 Uhr



3.24 Uhr



7.38 Uhr

Im Schlaflabor kann eine vollständige Schlafaufzeichnung (Video-Polysomnografie) durchgeführt werden: Elektroden/Sensoren messen die elektrische Aktivität des Gehirns und Herzens, Atembewegungen, Atemfluss, Blutgase, Muskelspannung und Bewegungen der Arme und Beine.

Schlafen ist mehr als Faulenzen, Schlafforschung ist mehr als Traumdeutung

Genug Schlaf ist so wichtig für die Gesundheit wie eine vernünftige Ernährung und regelmässige Bewegung. Doch wie viel Schlaf ist genug? Wie verändert sich der Schlaf bei kranken Menschen? Wie arbeitet das Gehirn im Schlaf? Mit solchen Fragen beschäftigt sich das BENESCO-Netzwerk um Prof. Claudio Bassetti, Direktor und Chefarzt der Universitätsklinik für Neurologie im Inselspital.

Die Schlafforschung hat im Inselspital Tradition. Bereits in den 1980er-Jahren entstand ein multidisziplinäres Zentrum für Schlafforschung. Spezialisten aus verschiedenen Forschungsgebieten arbeiten hier an denselben Problemen. Die Wissenschaftler bringen ihr Wissen und ihre Erfahrung mit. Ein Beispiel dafür ist 2013 die Berufung eines Forschers von internationalem Format: Prof. Antoine Adamantidis. Er bringt eine neue Technik – die Optogenetik – von Montreal nach Bern. Damit betritt Bern Neuland in der Schlafforschung.

Mehr Licht im Dunkel

Das Gehirn des Menschen ist äusserst komplex aufgebaut: Es gibt Milliarden von Zellen, die dauernd kommunizieren. Die Neurowissenschaftler verstehen noch nicht genau, was das Gehirn wirklich leistet. Die Optogenetik könnte etwas mehr Licht ins Dunkel bringen. Die Optogenetik kombiniert Optik mit Genetik oder anders gesagt, Laserlicht mit genetischen Eigenschaften von Zellen, um diese präzise zu manipulieren. Der Startschuss dieser Technologie fiel in den 1970er-Jahren durch die Entdeckung von Genen, die natürlicherweise in Bakterien und Algen vorkommen und lichtempfindliche Eiweisse (Proteine) kodieren. In den Zellen dieser Organismen kann der Fluss von elektrischer Ladung durch Zellmembranen mithilfe von sichtbarem Licht reguliert werden. Mit molekularbiologischen Methoden kann man sich diese interessante Eigenschaft auch in anderen Lebewesen zunutze machen.

«Man muss Brücken schlagen zwischen der Grundlagenforschung und der klinischen Anwendung.»

Prof. Claudio Bassetti, Direktor und Chefarzt (Ordinarius),
Universitätsklinik für Neurologie

Zuerst bringt man mit Viren vorbereitetes Erbgut in die Zielzelle – in der Schlafforschung sind das Nervenzellen (Neuronen) von Mäusen. Die genetisch veränderten Zellen bilden daraufhin lichtempfindliche Proteine auf der Zelloberfläche. Die Proteine

dienen als eine Art Türen zwischen dem Inneren und dem Äusseren der Zelle. Durch das Öffnen und Schliessen dieser Türen und das damit verbundene Ein- und Ausströmen von elektrisch geladenen Teilchen werden Nervenzellen aktiviert oder stillgelegt. Weil die Türen nach der Genmanipulation lichtempfindlich sind, können die Wissenschaftler gewisse Nervenzellgruppen mit Lichtimpulsen gezielt ein- oder ausschalten. Weil aktive Nervenzellen auch ihre Nachbarzellen aktivieren und so eine Art Kettenreaktion entsteht, lässt sich auf diese Weise im lebenden Tier die Struktur und Funktion von ganzen Netzwerken von Nervenzellen untersuchen. Die praktische Anwendung der Optogenetik erfordert passende Technologien, womit einerseits die Lichtpulse präzise zu den Zielzellen gebracht werden und andererseits die Reaktionen der abhängigen Zellen genau erfasst werden können. Für Prof. Adamantidis ist einer der faszinierenden Aspekte der Optogenetik, dass die Aktivität von Nervenschaltkreisen durch den Einsatz von Licht mit einer sehr hohen räumlichen und zeitlichen Genauigkeit manipuliert werden kann; dies wäre durch elektrische oder chemische Stimulation niemals möglich. So lassen sich mit der Optogenetik exakt definierte Ereignisse in komplexen biologischen Systemen wie dem Gehirn kontrollieren. Im Moment klappt das in Mäusegehirnen sehr gut. In der Schlafforschung im Inselspital versucht man durch die Manipulation der Hirnzellen von Mäusen zu verstehen, welche Teile des Gehirns für den Schlaf bzw. für das Wachsein bedeutsam sind: Die Ärzte und Wissenschaftler interessiert vor allem, wie stabil der Schlaf- und der Wachzustand ist, wie die Übergänge zwischen den beiden Zuständen kontrolliert werden und welche Zelltypen dabei involviert sind. Prof. Bassetti ist überzeugt, dass solch revolutionäre Techniken nicht in einem Forschungsinstitut fern der Klinik verschwinden dürfen. Sie müssen für die Praxis zugänglich sein.

Was Schlaf mit Hirnschlag zu tun hat

Dass man schlafen muss, um sich zu erholen, ist kein Geheimnis. Ohne Schlaf stellt das Gehirn irgendwann den Betrieb ein. Schlafen ist aber ein aktiver Prozess des Gehirns und nicht einfach eine Bewusstlosigkeit. Einblicke in das schlafende Gehirn sind

auch bei Krankheiten wie dem Schlaganfall nützlich. Ein Schlaganfall (Hirnfarkt) entsteht durch eine Störung der Hirndurchblutung: Ein Teil der Hirnzellen stirbt dabei. Um das geschädigte Hirnareal herum entsteht ein Bereich (Periinfarktregion), der zwar nicht direkt vom Schlaganfall betroffen ist, aber dennoch darauf reagiert. Man hat gesehen, dass dieser Bereich bei der Entstehung des Schlaganfalls wie gelähmt ist. Die erhöhten Werte von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) in der Periinfarktregion sind vergleichbar mit denen des Schlafzustandes. Der Neurotransmitter GABA dämpft die Aktivität von Hirnzellen bei gesunden Menschen im Schlaf. Das scheint bei Hirnschlagpatienten ein Schutzmechanismus des Gehirns zu sein, um den Schaden zu begrenzen. Die Optogenetik ist gut geeignet, um diese noch unbekannten Zusammenhänge zu untersuchen und zu verstehen. Mit der Optogenetik kann man Hirnzellen, die den Neurotransmitter GABA ausschütten, gezielt manipulieren. Die Forschenden setzen dazu Mäuse ein, bei denen sie das Verhalten nach einem Hirnfarkt genau beobachten. Sie versuchen dann, den Bereich um den Infarkt zu beeinflussen, und hoffen, die Erholung des Gehirns nach einem Schlaganfall zu verbessern. Das Neuronen-Netzwerk des Gehirns ist kein starres System, sondern plastisch verformbar und anpassungsfähig. Das lässt sich bei einem Schlaganfall beobachten: Einige Zeit nach dem Infarkt beginnt sich das Gehirn

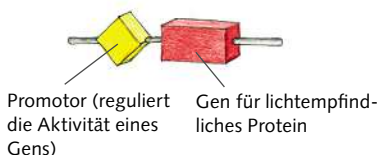
zu reorganisieren. Gesunde Hirnareale übernehmen zum Teil die Aufgaben von zerstörten Arealen. Hier kommt der Schlaf ins Spiel, welcher die Plastizität des Gehirns beeinflusst. Untersuchungen bei Tieren und gesunden Menschen haben gezeigt, dass eine Hirnregion, die tagsüber stark beansprucht wird, in der folgenden Nacht umso weniger Aktivität zeigt. Das bedeutet, dass sich die Hirnregionen – je nach Belastung während des Tages – entsprechend nachts im Schlaf «ausruhen» müssen. Patienten mit Schlaganfall schlafen anders als Gesunde. Im Tiermodell zeigte das Forschungsteam um Prof. Bassetti zum ersten Mal weltweit, dass ein gestörter Schlaf die Erholung nach einem Hirnfarkt verzögert. Als man Versuchstiere mit Schlaf fördernden Mitteln behandelte, erholten sie sich schneller. Auf den Menschen angewendet, könnte dieses Erkenntnis die Betreuung von Hirnschlagpatienten im Spital verändern.

«Die Aktivität von Nervenschaltkreisen kann durch den Einsatz von Licht mit einer sehr hohen räumlichen und zeitlichen Genauigkeit manipuliert werden.»

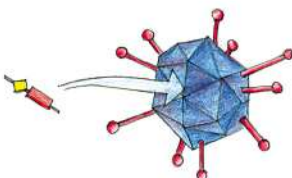
Prof. Antoine Adamantidis, Leiter Zentrum für experimentelle Neurologie (Extraordinarius), Universitätsklinik für Neurologie

Optogenetik in fünf Schritten:

- ① Genetisches Konstrukt (Erbgut) vorbereiten.



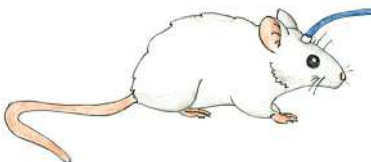
- ② Konstrukt in Virus einschleusen.



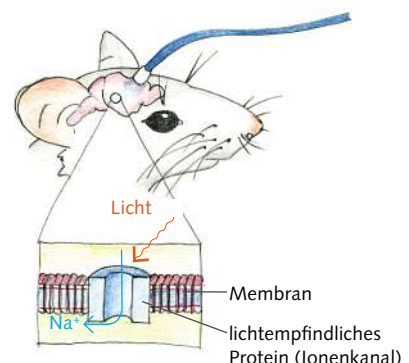
- ③ Viruslösung ins Gehirn des Versuchstiers injizieren > ausgesuchte Nervenzellen bilden daraufhin das lichtempfindliche Protein.



- ④ Optrode (Glasfaserkabel + Elektrode) einsetzen.



- ⑤ Laserlicht-Puls aktiviert das lichtempfindliche Protein > die zugehörige Nervenzelle wird ein- oder ausgeschaltet.



Mit der Optogenetik-Technik können Forschende einzelne Nervenzellen präzise kontrollieren.

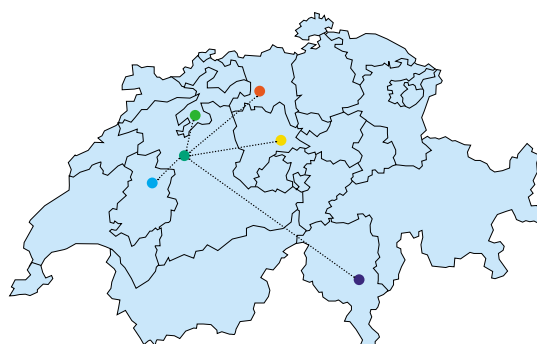
Ein Forschungsnetz namens BENESCO

Im März 2013 gründete Prof. Bassetti zusammen mit Prof. Thomas Dierks, Prof. Kaspar Schindler, Prof. Katharina Henke, Prof. Matthias Gugger, Prof. Roland Wiest, Prof. Urs Albrecht der Universität Freiburg und anderen Forschenden der Universität Bern das BENESCO. BENESCO steht für «Bern Network for Epilepsy, Sleep and Consciousness». Das bedeutet auf Deutsch: «Berner Netz für Epilepsie, Schlaf und Bewusstsein». Es geht um die Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschern und Ärzten in diesen Bereichen. Ein Ziel von BENESCO ist es, den Mediziner*innen einen unkomplizierten Zugang zu Forschungsergebnissen zu bieten und den Forschenden die Probleme aus der Praxis näherzubringen. BENESCO will die Vielschichtigkeit der Medizin von den molekularen Grundlagen über den Menschen bis hin zur Psychologie und Soziologie durchleuchten. Es ist ein Modell, das Wert auf die Details legt, diese aber auch im grossen Zusammenhang sehen will.

Das weite Feld der Schlafforschung

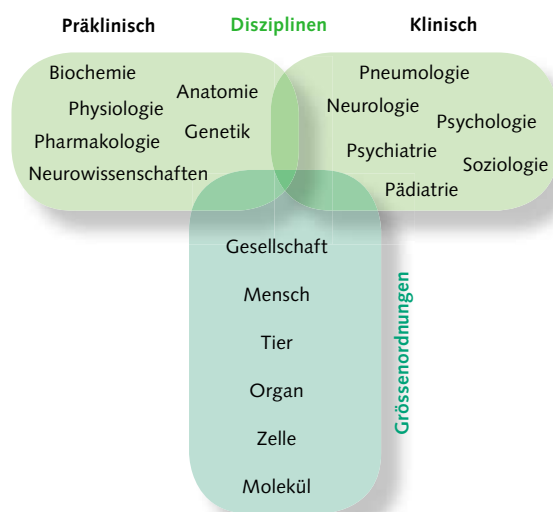
Der Schlaf ist kein neues Forschungsgebiet. Bereits im 17. Jahrhundert beschrieben Wissenschaftler die Beziehungen zwischen neurologischen Krankheiten und Schlaf. Doch erst moderne Untersuchungs-

methoden wie bildgebende Verfahren und aktuell die Optogenetik machen aus der Schlafforschung ein aufstrebendes Forschungsgebiet. Dank der Zusammenarbeit von Forschenden aus verschiedenen Gebieten der Naturwissenschaften können im Inselspital viele spannende Themen untersucht werden. Ein Thema, das die Schlafforscher in Bern interessiert, ist das Restless-Legs-Syndrom. Man schätzt, dass 5 bis 10 % der Bevölkerung darunter leiden. Das Restless-Legs-Syndrom macht sich durch einen unangenehmen Bewegungszwang der Beine bemerkbar. Typischerweise treten die Beschwerden gegen Abend oder nachts auf. Gehen die Patienten umher, bessern sich die Symptome. Bei der Forschung geht es um Diagnose und Therapie sowie um das Verständnis des Syndroms in besonderen Situationen wie in der Schwangerschaft. Eine eigene Studie hat gezeigt, dass um die 12 % der schwangeren Frauen unter dem Restless-Legs-Syndrom leiden. Im Inselspital werden auch seltene Krankheiten erforscht. So zum Beispiel die Narkolepsie (Schlammersucht). Die Symptome dieser Krankheit reichen von extremer Tagesschläfrigkeit bis zum spontanen Einschlafen im Stehen. Da die Ursachen der Narkolepsie noch weitgehend im Dunkeln liegen, gibt es für die Schlafforschung noch viel zu tun. In den nächsten Jahrzehnten werden den Schlafforschern die Themen garantiert nicht ausgehen.



Forschungsnetzwerk BENESCO:

- Bern
- Freiburg
- Solothurn
- Aarau (Barmelweid)
- Luzern
- Lugano



Dimensionen der Zusammenarbeit BENESCO.



13.36.15 Uhr



13.36.21 Uhr



13.38.22 Uhr

Im Anschluss an die Patientensprechstunde Hüft-, Becken- und Tumorchirurgie wird innerhalb des Fachteams diskutiert: Assistenzärzte vertiefen in der Ausbildung ihr Fachwissen durch Fallbesprechungen mit Oberärzten und Professoren.

Assistenzärzte: Ende des Nomadentums?

Auf dem Weg zum Facharzttitle müssen junge Mediziner einige Hürden überwinden. Will ein Assistenzarzt nebst der klinischen Arbeit auch Forschung betreiben, wird die Sache noch aufwendiger. Dabei überstehen junge Ärzte nicht nur lange Arbeitstage und -nächte, sie müssen obendrein alle ein bis zwei Jahre eine Stelle suchen. Dieses Nomadentum braucht viel Durchhaltevermögen und geht auf Kosten des sozialen Umfelds. Für eine junge Familie ist das oft eine Zerreissprobe.

Prof. Klaus-Arno Siebenrock, Direktor und Chefarzt der Universitätsklinik für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie im Inselspital, verlangt von seinen Assistenzärzten kein Nomadentum. Er hat ein innovatives Förderungspaket für interessierte, begabte Assistenzärzte entwickelt. Talentierte junge Mediziner mit der Neigung zu Orthopädischer Chirurgie und akademischem Potenzial werden auf beiden Gebieten gefördert. Die Facharztausbildung durchlaufen die Ärzte innerhalb von sechs bis zehn Jahren. Darin enthalten ist nicht nur die klinische Ausbildung, sondern auch die Forschungstätigkeit.

Der Ausbildungsweg startet mit einer 12- bis 24-monatigen Tätigkeit in der Forschung. In dieser Zeit ist der Arzt noch nicht in den Klinikalltag eingebunden. Er konzentriert sich auf seine Arbeit in der Forschungsgruppe, wo er in ein laufendes Projekt integriert wird. So steht ihm hinreichend Zeit zur Verfügung, um die wissenschaftliche Arbeitsweise zu erlernen. Mit dieser Grundlage kommt der Kandidat in die Klinik und lernt dort das orthopädisch-chirurgische Handwerk. Begleitet wird die praktische Ausbildung durch fortlaufende Forschungsarbeit.

«Warum nicht forschen und behandeln, ohne dass man 200 % arbeiten muss?»

Prof. Klaus-Arno Siebenrock, Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik für Orthopädische Chirurgie

Prof. Siebenrock übernimmt die Verantwortung für die klinische Ausbildung, indem er dafür sorgt, dass die Assistenzärzte genügend Operationen durchführen sowie die erforderlichen Rotationen machen können. Das Ziel ist, dass die talentierten Mediziner ihren Facharzttitle inklusive der Habilitation erhalten – was einem wissenschaftlichen «Ritterschlag» gleichkommt. Prof. Siebenrock hat das Förderungspaket in den letzten Jahren mit Prof. Moritz Tannast entwickelt. Letzterer ist Oberarzt an

der Universitätsklinik für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie. Prof. Tannast war auch der erste Kandidat – quasi der Prototyp –, der die spezielle Ausbildung durchlaufen hat.

Prof. Tannast: der Prototyp

Prof. Tannast und Prof. Siebenrock haben sich vor langer Zeit kennengelernt. Damals war Prof. Tannast ein Student und Prof. Siebenrock Oberarzt. Die Forschung begeisterte Prof. Tannast bereits im Studium. Er wusste schon früh, dass er eine akademische Laufbahn einschlagen wollte. Diese Begeisterung sowie der Kontakt mit Prof. Siebenrock haben zu einem in der Zwischenzeit etablierten Modus der Facharztausbildung in Orthopädischer Chirurgie geführt. Das Ausbildungskonzept aus Forschung und Klinik war zuerst nur eine Idee. Prof. Siebenrock und Prof. Tannast entwickelten aus der Idee mit der Zeit das Ausbildungspaket. In seinem ersten Ausbildungsjahr zum Orthopädischen Chirurgen forschte Prof. Tannast im Inselspital. Diese Zeit der Ausbildung stellte eine Geduldsprobe dar: Ein junger Mediziner, der direkt vom Staatsexamen kommt, möchte endlich klinisch tätig werden. In dieser Art der Ausbildung startet man aber mit ein bis zwei Jahren Forschung. Erschwerend war auch die finanzielle Situation, da ein Forschungsassistent ungefähr halb so viel verdient wie ein Klinikassistent. Die finanziellen Einbussen eines wissenschaftlichen Assistenten waren für ihn kein relevantes Hindernis, um sein Ziel konsequent zu verfolgen. Die gewonnenen Erkenntnisse sowie die nationalen und internationalen Kontakte dürfen als wertvolle Investition in die Zukunft betrachtet werden. Auf das Forschungsjahr im Inselspital folgte ein Auslandsjahr in Boston, wo er seine Forschungsarbeit vertiefte. Den Aufenthalt konnte er dank eines Stipendiums des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) für angehende Forschende finanzieren. In Boston hat Prof. Tannast Kontakte geknüpft, die für ihn heute noch wertvoll sind. Nach dem Forschungsjahr im Ausland war es an der Zeit, die klinische Ausbildung in Orthopädischer Chirurgie zu beginnen.

Für Prof. Tannast ist der Ablauf der Ausbildung – zuerst Forschung, dann Klinik – elementar, wenn jemand eine akademische Karriere anstrebt. Er hatte seine Ausbildung zudem noch durch einen zweiten, vom SNF finanzierten Auslandsaufenthalt in den Vereinigten Staaten komplettiert. Die Früchte seiner Anstrengungen konnte er nun ernten: Prof. Tannast hat vom SNF 2013 die erste Förderungsprofessur für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie erhalten. Dank der Förderungsprofessur hat er die Möglichkeit, zu 50 % in der Klinik in Bern und zu 50 % in der Forschung in Zürich zu arbeiten. Bei seiner Forschung geht es unter anderem um die Entstehung der Hüftgelenksarthrose.

Acht junge Mediziner durchlaufen im Moment das innovative Ausbildungsprogramm. Pro Jahr kommt ein Kandidat dazu. Das Förderungspaket hat für die teilnehmenden Ärzte den Vorteil, dass sie nicht alle ein bis zwei Jahre eine Stelle suchen müssen. Das ist auch für die Universitätsklinik ein Gewinn. Prof. Siebenrock ist daran interessiert, lange mit den gleichen Ärzten zu arbeiten, um nicht dauernd neue Mitarbeiter rekrutieren zu müssen. Das Ausbildungspaket enthält neben Forschung und Klinik in der Schweiz ein Forschungsjahr im Ausland. Deshalb reist Dr. Helen Anwander, Forschungsassistentin im Inselspital, Anfang 2014 für etwa eineinhalb Jahre nach Kanada. Sie arbeitet dort an einem Forschungsprojekt zum Thema Knorpelschaden mit.

Dr. Anwander: Forschung im Ausland ist Pflicht

Dr. Anwander steht am Beginn ihrer Ausbildung zur Orthopädischen Chirurgin. Seit einem Jahr forscht sie im Inselspital Bern im Rahmen des Förderungspakets der Universitätsklinik für Orthopädische Chirurgie. Sie packt nun die Koffer, um ab März 2014 für eineinhalb Jahre in Ottawa ihre Forschungsarbeit weiterzuführen. Dort untersucht sie die Möglichkeiten der Frühdiagnose von Knorpelschäden, die später zu einer Arthrose führen können.

Danach kommt sie zurück ins Inselspital, um ihre klinische Ausbildung zu starten. Dr. Anwander sieht den Vorteil des Ausbildungspakets hauptsächlich in der gezielten Förderung der Kandidaten. Will man in der Forschung etwas erreichen, muss man früh damit anfangen. Sie war bereits im Rahmen des Medizinstudiums an Forschungsprojekten beteiligt. Während der Arbeit an ihrer Dissertation steckte sie ihr «Doktorvater» Prof. Chris Bösch mit dem Forschervirus an. Prof. Bösch ist Abteilungsleiter der Magnetresonanz-Spektroskopie und Methodologie am Departement Klinische Forschung (DKF) der Universität Bern.

Da Dr. Anwander nicht nur forschen, sondern auch als Ärztin tätig sein will, kommt ihr das Ausbildungskonzept von Prof. Siebenrock sehr entgegen. Die Voraussetzung, um beim «Doppel» Forschung und Klinik Erfolg zu haben, sind Hartnäckigkeit sowie Freude an Herausforderungen. Auch wenn das Ausbildungspaket Forschung und Klinik ideal kombiniert, müssen die Kandidaten einen Forscherdrang und den Willen zu harter Arbeit mitbringen.

Nach der Forschungszeit beginnt die klinische Ausbildung. Die Assistenzärzte fangen mit grundlegender Chirurgie und Traumatologie an und steigern sich dann bis zur speziellen Orthopädie. Im Verlauf der klinischen Ausbildung bleiben die Assistenten weiterhin in Forschungsprojekte integriert. Die Themen für die Projekte kommen in der Regel aus dem Klinikalltag.

Für ein Universitätsspital ist Forschung, neben Lehre und Klinik, ein elementarer Baustein. Prof. Siebenrock stellt deshalb an sich und seine Mitarbeitenden den Anspruch, wissenschaftlich tätig zu sein, um die Orthopädie voranzubringen. Dazu braucht es motivierte Mitarbeitende, die sowohl handwerklich als auch wissenschaftlich versiert sind. Es ist nicht einfach, solche Menschen zu finden. Prof. Siebenrock versucht, die Kandidaten für das Förderungspaket möglichst früh zu entdecken. Er sucht den Kontakt zu Wahljahrstudenten, die

noch im Studium sind und ein Praktikum in der Orthopädie absolvieren. Tut sich ein Student durch sein Interesse oder aussergewöhnliches Geschick hervor, wird er kontaktiert. In einem Forschungsteam kann er sich dann bewähren und sich später für eine Assistentenstelle mit Förderungspaket bewerben. Im Gegensatz zu amerikanischen Ausbildungsprogrammen garantiert eine Aufnahme ins Team noch keine Habilitation. Ein langfristiges und qualitativ hochstehendes Engagement ist notwendig.

«Das Ausbildungspaket trägt dazu bei, dass Mediziner ihre Arbeit über Jahrzehnte durchhalten, ohne ausgebrannt aufzugeben.»

Prof. Klaus-Arno Siebenrock, Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik für Orthopädische Chirurgie

Michael Künzler: wie das Abenteuer beginnt

Michael Künzler schloss im Jahr 2013 das Studium mit dem Master of Medicine ab. Er ergänzt nun das Medizinstudium mit einem naturwissenschaftlichen Zweitstudium (MD-PhD). Herr Künzler arbeitet auch in einer Forschergruppe an der Musculoskeletal Research Unit der Universität Zürich. Er beschäftigt sich hier mit molekularen Grundlagen im Bereich von Muskelrissen der Schultermuskulatur. Herr Künzler kam im 4. Studienjahr während eines Praktikums auf der Orthopädie des Inselspitals mit dem Förderungskonzept in Kontakt. Prof. Siebenrock fragte den Studenten, ob er sich für Forschung interessieren würde, und bot ihm eine Ausbildungsstelle an. Da sich sowohl Orthopädie als auch Forschung mit den Interessen von Herrn Künzler decken, zögerte er nicht mit der Zusage. Der Plan für seine Ausbildung steht bereits. Auch die Forschung im Ausland ist geregelt: Herr Künzler reist im November 2014 nach Los Angeles, um seine Forschung weiterzubringen. Nach der Rückkehr nach Bern beginnt dann der klinische Teil der Ausbildung zum Orthopädischen Chirurgen.

Wie bereits Prof. Tannast und Dr. Anwender hat auch Herr Künzler das klare Ziel vor Augen, Klinik mit Forschung zu verbinden. Als künftiger «naturwissenschaftlicher Mediziner» sieht er im Ausbildungskonzept von Prof. Siebenrock den idealen Weg, seine Ziele zu erreichen.

Ein Konzept zum Nachahmen

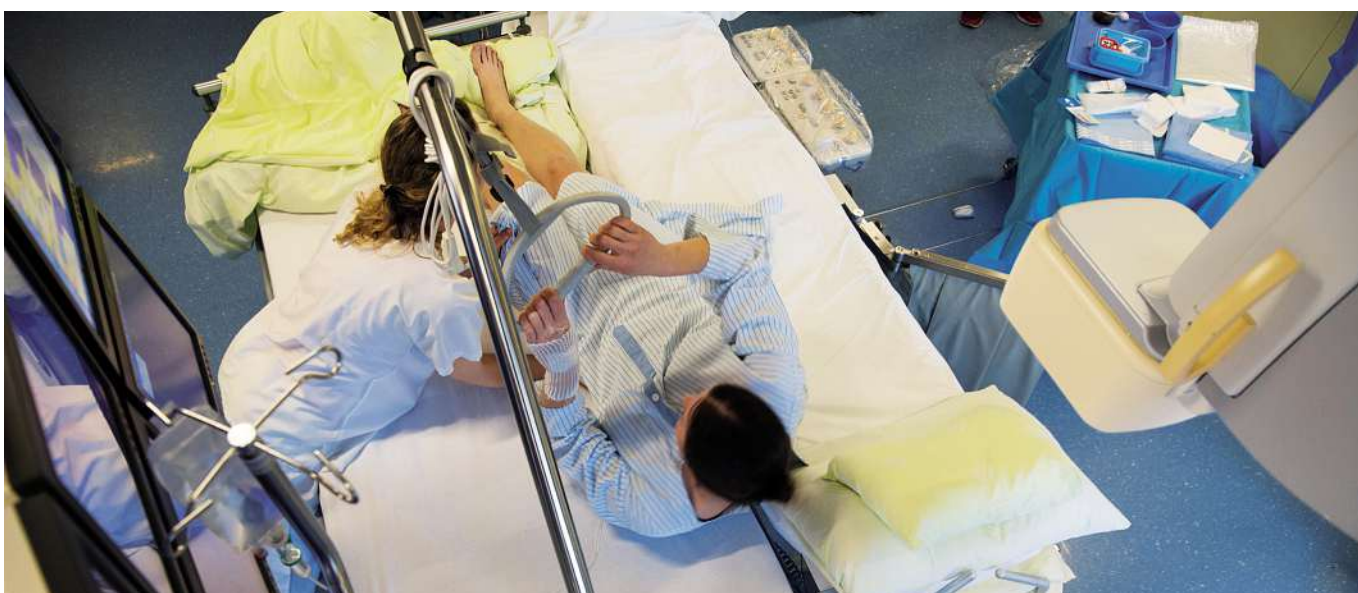
Prof. Siebenrock ist der Ansicht, dass die Assistenzärzte in Zukunft bessere Möglichkeiten haben sollten, Klinik und Forschung zu kombinieren. Dazu braucht es geeignete Stellen für junge Mediziner. Begabte Menschen, die klinisch und forschend tätig sein wollen, brauchen Unterstützung vonseiten der Universitätsspitäler. Das Ausbildungspaket von Prof. Siebenrock könnte auch für andere Fachrichtungen der Medizin gewinnbringend sein. Eine hälftige Teilung der Arbeitszeit zwischen Klinik und Forschung wäre nach der Facharztausbildung ideal. Wird das bereits früh in der Ausbildung angestrebt, so hätte die Forschung bei den Assistenzärzten wahrscheinlich einen höheren Stellenwert, als das heute der Fall ist. Da es sich um Grundlagenforschung und klinische Forschung handelt, könnten Probleme unmittelbar von der Praxis in die Forschung gelangen und die Lösungen ebenso rasch zurück. Ein gut organisiertes sowie verlässliches Ausbildungskonzept garantiert, dass sich junge Ärzte nicht zwischen Klinik und Forschung aufreiben.



9.17 Uhr



9.34 Uhr



Ein persistierendes Foramen ovale (PFO) wird mit einer patientenfreundlichen Methode innerhalb von 20 Minuten verschlossen.

9.42 Uhr

20 Minuten: Zeitung lesen oder Herzeingriff?

Was bedeuten 20 Minuten im Leben eines Menschen? Was lässt sich in 20 Minuten tun? Eine Pendlerzeitung lesen? Kaffee trinken? Die Tagesschau verfolgen? Einen Herzeingriff durchführen? An der Universitätsklinik für Kardiologie im Inselspital Bern befasst man sich häufig mit Letzterem.

Jeder gesunde Mensch besitzt eigentlich zwei Herzen; ein linkes und ein rechtes. Beide Herzen bestehen aus je einem Vorhof sowie einer Kammer. Eine Zwischenwand aus Muskel- und Bindegewebe trennt die beiden Herzen, damit sich das verbrauchte nicht mit dem frischen Blut vermischt. Vor der Geburt sieht das allerdings ganz anders aus.

Ein Loch im Herz, genannt PFO: für Ungeborene normal

Vor der Geburt existiert ein Loch in der Scheidewand der Herzvorhöfe, welches den rechten mit dem linken Vorhof verbindet: Man nennt diesen Durchgang das Foramen ovale. Das Blut fliesst beim Ungeborenen vom rechten direkt in den linken Vorhof und umgeht die noch nicht entfaltenen Lungen. Ohne Foramen ovale könnte ein ungeborenes Kind nicht überleben. Nach der Geburt, beim ersten Schrei des Babys, entfalten sich die Lungen; das Blut fliesst über den Lungenkreislauf. Damit wird das Foramen ovale überflüssig und sollte zuwachsen. Dies geschieht allerdings nur bei 75 % der Menschen. Das heisst, bei jedem vierten Erwachsenen bleibt das Foramen ovale offen. Diese Menschen haben ein persistierendes (= bleibendes) Foramen ovale (PFO). Mit dem PFO und den Problemen, die daraus entstehen können, beschäftigen sich Prof. Bernhard Meier, Direktor und Chefarzt der Universitätsklinik für Kardiologie, und der Assistenzarzt Dr. Fabien Praz im Inselspital seit Längerem intensiv.

«Das Beste, was ich während meiner Karriere gemacht habe, ist, PFO zu verschliessen. Damit habe ich vielen geholfen und kaum jemandem geschadet.»

Prof. Bernhard Meier, Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik für Kardiologie

PFO: von harmlos bis lebensgefährlich

Das PFO verursacht keine Symptome, weshalb es in der Regel gesucht werden muss oder nur zufällig entdeckt wird. Grundsätzlich lässt sich damit

gut leben. Die Betroffenen spüren keine Schmerzen, weshalb viele nichts davon wissen. Menschen mit PFO können problemlos 90 Jahre alt werden. Kommt es allerdings zu Komplikationen, sind tragischerweise häufig Hirnschlag oder Herzinfarkt die ersten Anzeichen eines PFO. Bei Kindern und jungen Menschen bedeutet das PFO noch kaum Gefahr. Erst ab einem Alter von 40 bis 50 Jahren fliesst das Blut «zäher» und es entstehen kleine Gerinnsel (Thrombosen). Bei Menschen ohne PFO können die Lungen diese Minigerinnsel herausfiltern und auflösen. Mit einem PFO gelangen die Gerinnsel manchmal direkt vom rechten in den linken Vorhof und umgehen so den Lungenkreislauf. Vom linken Herzen wird das Blut mitsamt den Thrombosen im Körper verteilt. Die Blutgerinnsel verstopfen dann kleine Blutgefässe im Hirn oder in den Herzkranzgefässen, was Mediziner als embolischen Infarkt bezeichnen. Das hat Folgen: Im günstigen Fall verursachen verstopfte Hirnarterien nur eine vorübergehende Hirnstörung. Im schlimmsten Fall kann ein Mensch daran sterben. Es gibt Anhaltspunkte, dass ein PFO auch verschiedene andere Leiden auslöst oder begünstigt. Eines davon ist die Migräne. Etwa 10 % der Bevölkerung leiden darunter. Bei ungefähr 60 % der Patienten mit Migräne findet man ein PFO. Eine Arbeitsgruppe um Prof. Meier hat dazu zwei Studien mit Migränapatienten durchgeführt: Die Studien weisen darauf hin, dass die klassische Migräne mit dem PFO zusammenhängt. Bei einigen Patienten konnte bewiesen werden, dass sich die Migränesymptome nach dem Verschluss des PFO deutlich besserten. Warum das so ist, liegt noch im Dunkeln. Eine Erklärung geht davon aus, dass chemische Stoffe (etwa der Botenstoff Serotonin), die gewöhnlich in der Lunge neutralisiert werden, durch das PFO direkt im Gehirn landen und eine Migräne auslösen. Prof. Meier empfiehlt die Suche nach einem PFO bei Migränapatienten. Die Chance, dass sich die Migräne nach dem Verschluss des PFO bessert, ist gross. Auch gewisse nicht seltene und nicht ungefährliche Atemstörungen während des Schlafs (Schlafapnoe) verbessern sich häufig durch einen PFO-Verschluss.

Wie findet man ein PFO?

Grössere PFO lassen sich mit einer äusseren Ultraschalluntersuchung (= Echokardiografie) diagnostizieren. Kleine PFO verpasst man mit dieser Methode aber oft. Wenn der Kardiologe ein PFO sicher ausschliessen will, muss er eine Echokardiografie durch die Speiseröhre machen (Schluck-Echokardiografie), was für den Patienten belastender ist. Die Kardiologen im Inselspital benutzen zusätzlich eine einfache Screening-Methode: An ein Ohr läppchen des Betroffenen wird ein Sauerstofffühler (Oxymeter) geklemmt, der den Sauerstoffgehalt des Blutes misst. Der Patient muss für eine kurze Zeit pressen, wie etwa vor dem Niesen. Ist ein PFO vorhanden, fliesst infolge des Pressens ein wenig sauerstoffarmes Blut direkt vom rechten in den linken Vorhof. Der Sauerstofffühler erkennt das und zeigt einen kurzen Sauerstoffabfall an. Bei Menschen ohne PFO bleibt der Wert konstant. Leider ist die Methode noch nicht zuverlässig genug. Es fehlen eindeutige Referenzwerte. Vorläufig ist es nicht möglich, die gesamte Bevölkerung auf ein PFO zu testen. Dies sollte aber das Ziel sein, denn das PFO ist eine Schwachstelle des Menschen, die problemlos korrigiert werden kann. Prof. Meier und Dr. Praz setzen sich zusammen mit anderen Spezialisten dafür ein, dass die Fachwelt dem PFO mehr Aufmerksamkeit schenkt. Aus ihrer Sicht ist es unverantwortlich, wenn ein Mensch zwischen 30 und 50 Jahren wegen eines bekannten PFO zum Beispiel erblindet, obwohl dies mit einem 20-minütigen Eingriff zu verhindern gewesen wäre.

Verschluss in 20 Minuten erledigt

Auch wenn viele Menschen mit einem PFO problemlos leben, empfiehlt sich ein Verschluss dieses Lochs. Bereits 1994 begann Prof. Meier, mit einer neuen Verschluss-technik zu arbeiten. Er war bei der Entwicklung massgebend beteiligt und hat inzwischen die grösste Erfahrung damit. PFO-Verschlüsse werden nicht nur im Inselspital durchgeführt, sondern weltweit. Allerdings ist die Technik in anderen Zentren meistens komplizierter. In Bern ist man in der Lage, den Eingriff mit einer patientenfreundlichen Methode innerhalb von 20 Minuten ambulant durchzuführen. Anstelle einer Narkose ist nur eine lokale Betäubung

nötig und der Patient kann nach einigen Stunden wieder nach Hause. Komplikationen sind bei diesem Eingriff äusserst selten.

Wie verschliesst man nun ein PFO? Über die grosse Leistenvene schiebt der Kardiologe ein Schläuchlein bis in den rechten Herzvorhof und von dort weiter durch das PFO. Das Schläuchlein dient als Zugangstunnel für den noch zugeklappten Verschlussdoppelschirm (im Inselspital vom Typ «Amplatzer»). Sobald das Schläuchlein das Foramen ovale passiert hat, spannt der Arzt den ersten Schirmteil auf, der sich nun «hinter» dem PFO im linken Vorhof befindet. Zieht der Arzt nun den aufgespannten Schirm an das Foramen ovale heran, kann er den zweiten Schirmteil «vor» dem Loch im rechten Vorhof öffnen. Beide Schirmteile sind durch das PFO hindurch verbunden und schliessen den Durchgang dauerhaft. Der Führungsschlauch wird im letzten Schritt vom Doppelschirm getrennt und aus der Vene gezogen. Mit der Zeit wächst das Herzgewebe über das beständige Schirmmaterial aus Nickel-Titanium. Es geschieht genau das, was direkt nach der Geburt hätte geschehen sollen – das Loch wächst zu! Wird der Eingriff bei einem 20-Jährigen durchgeführt, so sollte er mit den Schirmchen problemlos 90 Jahre oder älter werden können.

«Wir wollen mit Studien die Sicherheit und die Wirksamkeit des PFO-Verschlusses beweisen.»

Dr. Fabien Praz, Assistenzarzt,
Universitätsklinik für Kardiologie

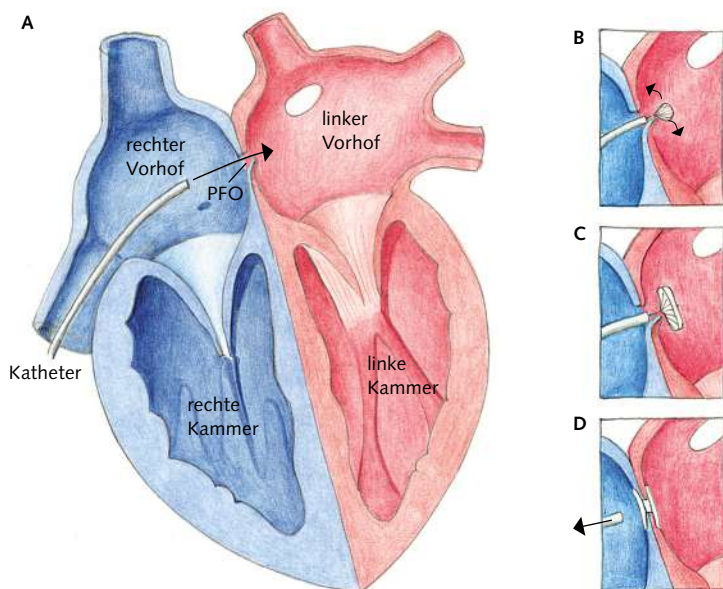
Die Alternative zum Verschluss des PFO ist die lebenslange Therapie mit Blut verdünnenden Medikamenten. Diese bergen das Risiko von Blutungen. Viele Mediziner bevorzugen die Behandlung mit Blutverdünnern, da sie sich scheuen, einen Eingriff am Herzen zu verordnen, obwohl das Nutzen-Risiko-Verhältnis des PFO-Verschlusses besser ist als das eines Blutverdünners. Bereits wurden in Bern über 2000 Patienten mit der «Schirmchen-Technik» behandelt, weltweit sind es schätzungsweise 500 000. Das Inselspital hat seit 1994 eine grosse Datenbank zum Thema PFO-Behandlung aufgebaut. Diese Daten flossen im Jahr 2012 in eine Studie des Insel-

spitals ein, an der auch Dr. Praz mitwirkte. Es ging um den Vergleich zwischen einer Therapie des PFO mit einem Schirmverschluss und der Behandlung mit Blutverdünnern. Die Beobachtungszeit betrug mehr als 10 Jahre. Von den über 300 Studienteilnehmern wurde bei der einen Hälfte das PFO verschlossen. Die andere Hälfte behandelt man mit Blutverdünnern. Die Resultate zeigten einen klaren Vorteil des PFO-Verschlusses: Unter den Teilnehmern in der Gruppe mit einem operativen Verschluss des PFO kam es seltener zu Schlaganfällen oder Todesfällen als in der Medikamentengruppe.

Stellenwert des PFO-Verschlusses: heute und in Zukunft

In Bern hat man die Technik des operativen Verschlusses des PFO vereinfacht und damit risikoarm gemacht. Diese Verschluss Technik taugt deshalb

nicht nur zur Behandlung des PFO nach einem Ereignis (sekundäre Prävention), sondern auch zur primären Prävention. Es ist allerdings schwierig, Herzeingriffe als vorbeugende Massnahme bei Gesunden zu etablieren. Wer will sich schon einem Eingriff unterziehen, wenn er nicht sichtlich krank ist? Es herrscht die irrtümliche Meinung, dass das PFO nur bei jungen Menschen bedrohlich sei. Das führt dazu, dass häufig nur junge Patienten, die einen unerklärlichen (= kryptogenen) Schlaganfall erlitten haben, auf ein PFO untersucht werden. Dies ist aus Sicht von Prof. Meier und Dr. Praz falsch. Das PFO wird immer gefährlicher, je älter und kränker ein Mensch wird. Ab dem 60. Lebensjahr erleidet man wahrscheinlich täglich mehrere winzige Lungenembolien. Enzyme lösen diese kleinen Gerinnsel in der Lunge ohne Folgen auf. Die Betroffenen merken davon nichts. Wenn aber solche kleinen Gerinnsel statt in die Lunge durch ein PFO in das Gehirn gelangen und dort Blutgefässe verstopfen, ist das gefährlich. Die Gerinnsel werden zwar auch im Gehirn aufgelöst, das dauert aber seine Zeit. Das Hirngewebe ist im Gegensatz zum Lungengewebe oft nur von einem einzelnen Blutgefäss versorgt und empfindlich auf Sauerstoffmangel. Auch wenn ein Gerinnsel nach einiger Zeit aufgelöst wird, erholt sich der betroffene Hirnteil nicht mehr. Prof. Meier und seine Kollegen versuchen die Fachwelt seit über 10 Jahren davon zu überzeugen, dass ein PFO auch bei alten und kranken Menschen verschlossen werden sollte. Damit wird eine (wenn auch vielleicht nicht die einzige) Ursache für schwerwiegende Ereignisse wie Hirnschlag oder Herzinfarkt beseitigt. Obwohl es sich beim Verschluss des PFO mit der «Berner Technik» um einen kurzen, sicheren Eingriff handelt, verwechseln ihn noch viele Menschen (medizinische Laien und Fachleute) mit einer Herzoperation. Das ist falsch: Die Prozedur ähnelt eher einem Zahnarztbesuch. Der Patient ist während des Eingriffs wach und kann zuschauen. Nach etwa zwei Stunden kann er nach Hause und am selben Tag auch wieder Sport treiben. Werden diese Tatsachen zur Kenntnis genommen und umgesetzt, bleiben in Zukunft mehr Menschen von Schlaganfällen und Herzinfarkten verschont als heute.



A: Katheter wird unter lokaler Betäubung von der Leiste her in rechten Herzvorhof und durch PFO geführt. Entfaltbarer Doppelschirm (Typ «Amplatzer») wird eingebracht und aus Katheterspitze geschoben.

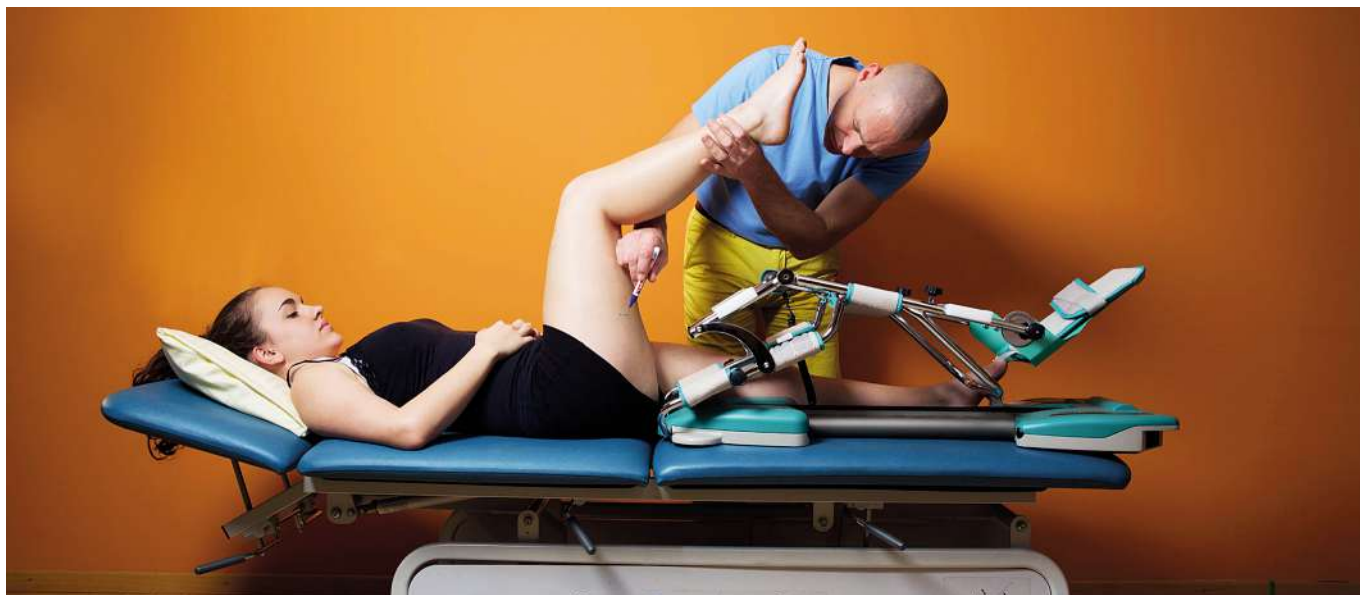
B: Schirm auf der linken Seite der Vorhofscheidewand entfaltet sich.

C: Katheter wird zurückgezogen.

D: Zweiter Schirm entfaltet sich rechts der Scheidewand. Doppelschirm wird vom Katheter abgelöst.

Nun wächst Gewebe darüber. Das PFO ist damit dauerhaft verschlossen.

Prinzip des Schirmverschlusses des PFO.



16.14 Uhr



16.30 Uhr



Vorbereitung einer Studienteilnehmerin für elektromyografische Tests.

16.33 Uhr

Ein Talent, das keines ist

Sprechen Physiotherapeuten von Hypermobilität, meinen sie nicht Menschen, die viel Auto fahren oder dauernd im Zug sitzen. Sie bezeichnen damit Menschen, die beweglicher sind als der Durchschnitt der Bevölkerung. Die Mehrheit der überbeweglichen Menschen lebt problemlos damit. Hypermobilität kann aber auch zu Beschwerden führen.

Je nach Altersgruppe schwanken die Angaben über den Anteil hypermobiler Menschen an der Bevölkerung zwischen 10 und 30 %. Betroffen sind vor allem junge Frauen. Ungefähr die Hälfte der hypermobilen Menschen leidet unter Beschwerden (Symptomen) des Bewegungsapparates: Dazu gehören instabile Gelenke, Verletzungen der Bänder, chronische Schmerzen in Gelenken und Muskeln sowie ein erhöhtes Risiko für eine Abnutzung des Gelenkknorpels (Arthrose). Ursachen und Folgen der Hypermobilität sind bislang nicht ausreichend geklärt. Das motivierte eine Forschungsgruppe um Prof. Lorenz Radlinger, Leiter angewandte Forschung und Entwicklung Physiotherapie der Berner Fachhochschule (BFH) Gesundheit, der Sache nachzugehen. Im Team dabei waren Stefan Schmid und Matthias Stettler (BFH Gesundheit), Gere Luder, Christine Müller Mebes und Ursula Stutz (Institut für Physiotherapie, Inselspital) sowie PD Dr. Hans-Rudolf Ziswiler als ärztlicher Mitarbeiter.

Überbeweglichkeit ist nicht immer gut

Hypermobilität (Überbeweglichkeit) diagnostiziert man heute mithilfe des Beighton-Score: Man bewertet dazu verschiedene Gelenkbewegungen mit Punkten (siehe Grafik Seite 21). Je überbeweglicher die Gelenke, desto höher die Punktzahl. Ab sechs von neun Punkten gilt ein Mensch als überbeweglich. Schaut man sich Schlangenmenschen im Zirkus oder junge Frauen bei der rhythmischen Sportgymnastik an, wird einem klar – diese Menschen liegen jenseits der sechs Punkte im Beighton-Score. Das bedeutet noch nicht, dass die Betroffenen deswegen gesundheitliche Probleme haben.

«In der Physiotherapie beschäftigt man sich meist mit zu wenig Beweglichkeit und selten mit zu viel. Unklar ist, wie man Beweglichkeit gezielt reduzieren kann.»

Gere Luder, Dipl. Physiotherapeut,
Institut für Physiotherapie

Die Forschungsgruppe der BFH und des Inselspitals interessierte sich vor allem für die hypermobilen Menschen mit Beschwerden. Um das Phänomen der Überbeweglichkeit zu verstehen und Beschwerden gezielt zu behandeln, reicht der Beighton-Score nicht aus. Auch Symptome wie Gelenkbeschwerden, Augenprobleme und Hautüberdehnung sind für eine Diagnose nicht zuverlässig genug. Die Forschenden wollten in Studien mit Patientinnen herausfinden, ob es zuverlässigere Merkmale zur Diagnose der Hypermobilität gibt. Dazu untersuchten sie verschiedene Kriterien bei hypermobilen sowie nicht-hypermobilen Frauen.

Die Wissenschaftler beobachteten 195 hypermobile und nicht-hypermobile Frauen während sechs Monaten. Die Teilnehmerinnen füllten während der Beobachtungszeit regelmässig einen Fragebogen aus, der Auskunft über Beschwerden und körperliche Aktivität im Alltag gab. Von den 128 überbeweglichen Frauen klassifizierten die Forschenden 56 als hypermobil mit Beschwerden. Die angegebenen Beschwerden betrafen am häufigsten Knie, Rücken und Schultergelenk und traten als Schmerzen beim Gehen, treppabsteigen oder Heben von Gewichten auf.

Wie man sich einem Problem nähert

Um die Hypermobilität besser zu verstehen, untersuchten die Wissenschaftler Kraft und Gleichgewicht der überbeweglichen und nicht-überbeweglichen Frauen. Wie aktiv ein Muskel bei einer Bewegung ist, lässt sich mittels Elektromyografie (EMG) messen. Die EMG misst die elektrische Spannung, die in einem aktiven Muskel herrscht. Die Forschenden leiteten ein EMG von sechs Beinmuskeln der Studienteilnehmerinnen ab und sahen, dass es während des Stehens im Gleichgewicht auf einem Bein keine Unterschiede zwischen den überbeweglichen und den normal beweglichen Frauen gab. Die Wissenschaftler zogen daraus den Schluss, dass sie zukünftig die Testmethoden hinsichtlich Beanspruchung während Gleichgewichtsmessungen verändern müssen.

Die Forschenden untersuchten ferner die Aktivität der Beinmuskeln beim Gehen. Die Resultate belegten nun deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Überbewegliche Frauen aktivieren verschiedene Muskeln des Ober- und Unterschenkels beim Gehen stärker als Frauen ohne Überbeweglichkeit. Man vermutet, dass auf diese Weise das hypermobile Kniegelenk im Verlauf der Standphase des Beins stabilisiert wird. Das birgt möglicherweise das Risiko einer erhöhten Belastung der Kniegelenke. Nach einigen Jahren könnte sich daraus eine Arthrose entwickeln. Die Untersuchungen beim Gehen zeigten keine Unterschiede zwischen überbeweglichen Frauen mit und ohne Beschwerden.

Ein weiterer Test sollte klären, ob es Unterschiede zwischen diesen Frauengruppen gibt, wenn sie die gelenkstabilisierenden Strukturen wie Muskeln und Bänder nicht aktiv, sondern nur passiv benutzen. Dazu überprüften die Wissenschaftler die Beweglichkeit zwischen Unter- und Oberschenkel im Kniegelenk. Sie zogen den Unterschenkel mit einer definierten Kraft nach vorne und schauten, um wie viele Millimeter sich der Unterschenkel abheben liess (Tibiätranslation, siehe Foto). Das Resultat war bei diesem Test eindeutig: Hypermobile Frauen, die an Symptomen leiden, zeigten die grösste Abweichung. Das Gewebe der Knieregion ist bei diesen

Frauen deutlich flexibler als bei den anderen Studienteilnehmerinnen. Da der Widerstand des Gewebes geringer ist als bei den nicht-hypermobilen Frauen, muss die Muskulatur der Beine möglicherweise Mehrarbeit leisten, um das Knie im Alltag zu stabilisieren.

Treppauf, treppab

Die bisherigen Tests belasteten die Muskeln und Gelenke der Studienteilnehmerinnen noch zu wenig. Deshalb liessen die Wissenschaftler die Frauen treppauf und treppab steigen. Diese Untersuchung hatte zum Ziel, die Unterschiede der Muskelaktivität zwischen den Frauen mit und ohne Hypermobilität klarer zu erkennen. Überbewegliche Frauen zeigten in den EMG eine verminderte Aktivierung verschiedener Beinmuskeln, verglichen mit den nicht-überbeweglichen. Man geht davon aus, dass es sich dabei um eine Schonhaltung handelt, da beim Treppensteigen deutlich höhere Kraftspitzen als beim Gehen auftreten. Die Unterschiede zwischen den hypermobilen Frauen mit und ohne Symptome sowie den nicht-hypermobilen Frauen waren allerdings gering. Die Kenntnisse aus den Untersuchungen fliessen nun in ein Trainingsprogramm für überbewegliche Frauen.

Interdisziplinär zum Erfolg

Die Resultate der Studien mit den hypermobilen Frauen liefen darauf hinaus, dass ein gezieltes Krafttraining allfällige Beschwerden lindern könnte. Um diese Möglichkeit zu testen, rekrutieren die Forschenden für ein Folgeprojekt 50 überbewegliche Frauen aus den vorgängigen Untersuchungen. Die Studie läuft seit Mitte 2012 und dauert voraussichtlich bis Ende 2015. Das Ziel der Wissenschaftler ist es, den Effekt eines Krafttrainings auf die Hypermobilität präzise zu erforschen. Reduzieren sich die Beschwerden bei den hypermobilen Frauen mit Symptomen dank des Krafttrainings? Ist ein Krafttraining als Therapiemethode überhaupt



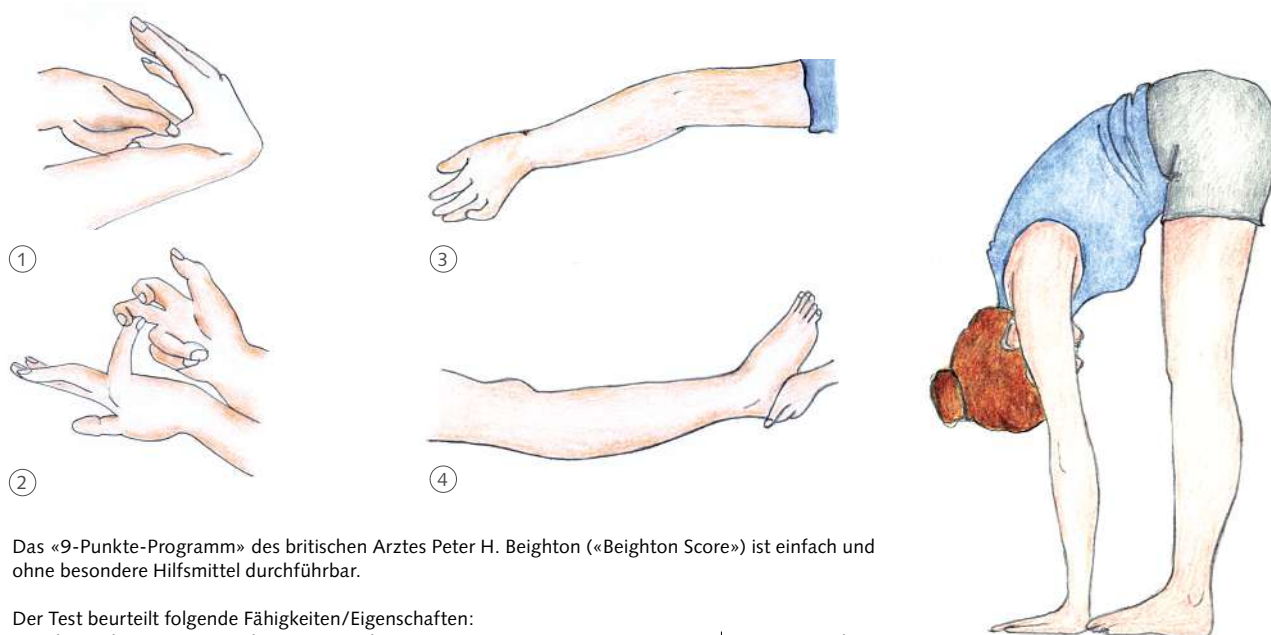
Tibiätranslation: Messung der Verschiebbarkeit des Unterschenkels und der dazu notwendigen Kraft.

durchführbar? Diese und weitere Fragen soll die Studie beantworten. Dieses aufwendige Projekt ist ein erfreuliches Beispiel für interdisziplinäre Zusammenarbeit. So sind in den beschriebenen Studien Physiotherapeuten, Sport- und Bewegungswissenschaftler sowie Ärzte aus der Praxis und Wissenschaft beteiligt.

«Interessant am Projekt ist die Zusammenarbeit zwischen Physiotherapeuten, Bewegungswissenschaftlern und Ärzten.»

Prof. Lorenz Radlinger,
Leiter angewandte Forschung und Entwicklung
Physiotherapie, Berner Fachhochschule (BFH)
Gesundheit

Das Institut für Physiotherapie des Inselspitals und die BFH Gesundheit betreiben gemeinsam ein gut ausgerüstetes Bewegungslabor. Die Messungen für die Studien konnten dort unter idealen Bedingungen durchgeführt werden. Das Bewegungslabor bietet viele Möglichkeiten: Diese reichen von der Elektromyografie über Kraftmessungen und Bewegungsanalysen bis hin zur Leistungsanalyse. Sport- und Bewegungswissenschaftler liefern für Projekte vor allem die technischen und methodologischen Kompetenzen. Die Physiotherapeuten und Mediziner achten zusätzlich auf den klinischen Bezug. Auch die Nachwuchsförderung kommt nicht zu kurz: Drei Mitglieder der Forschungsgruppe haben mit Teilauswertungen der Studien ihre Masterarbeiten verfasst. Solch umfangreiche Projekte bieten damit auch eine ideale Plattform für akademische Qualifikationen.



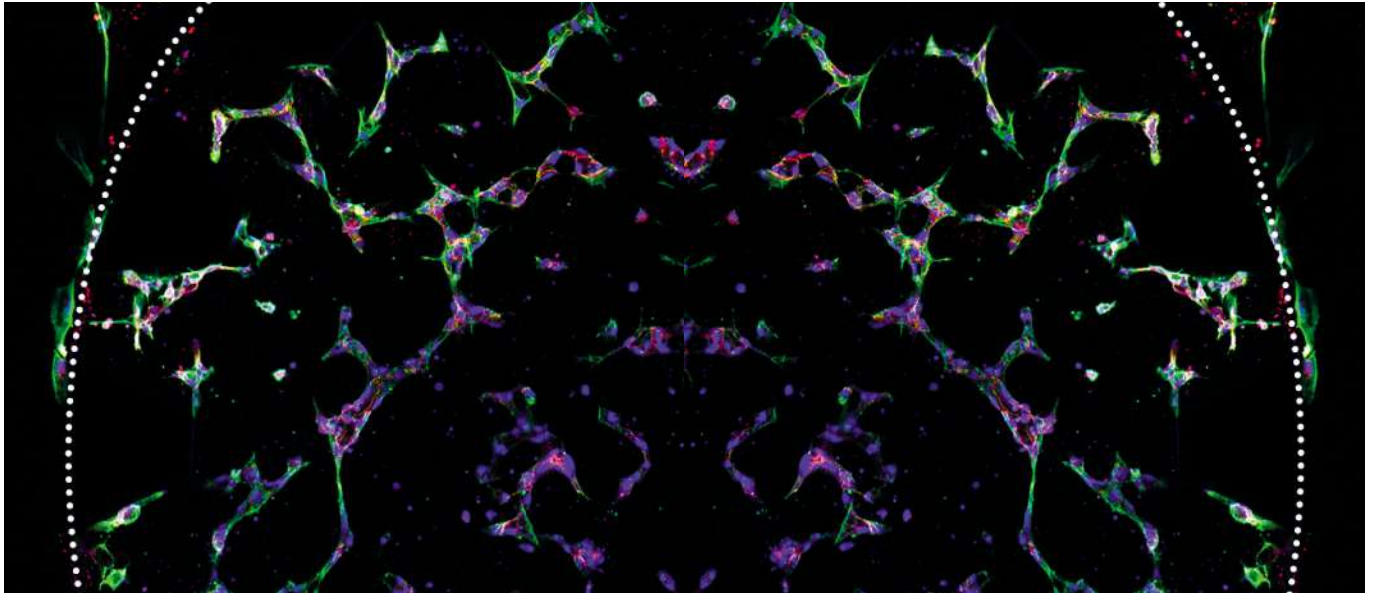
Das «9-Punkte-Programm» des britischen Arztes Peter H. Beighton («Beighton Score») ist einfach und ohne besondere Hilfsmittel durchführbar.

Der Test beurteilt folgende Fähigkeiten/Eigenschaften:

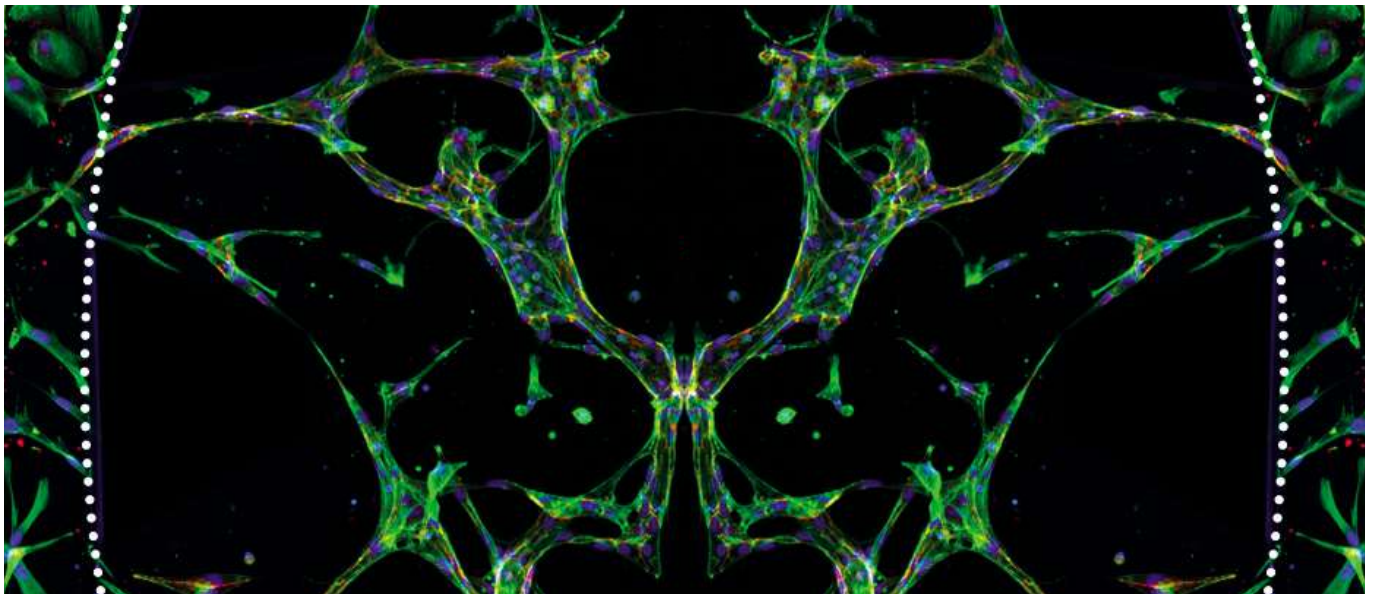
1. Anlegen des Daumens an die Innenseite des Unterarms	je Seite 1 Punkt
2. Aufstellen des kleinen Fingers auf 90° (mithilfe der anderen Hand)	je Seite 1 Punkt
3. Überstreckbarkeit des Ellbogens nach hinten um $\geq 10^\circ$	je Seite 1 Punkt
4. Überstreckbarkeit des Kniegelenks nach hinten um $\geq 10^\circ$	je Seite 1 Punkt
5. Handflächen können bei gestreckten Knien auf den Boden aufgelegt werden	1 Punkt

Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 9. Ab 6 Punkten liegt eine generelle Hypermobilität vor.

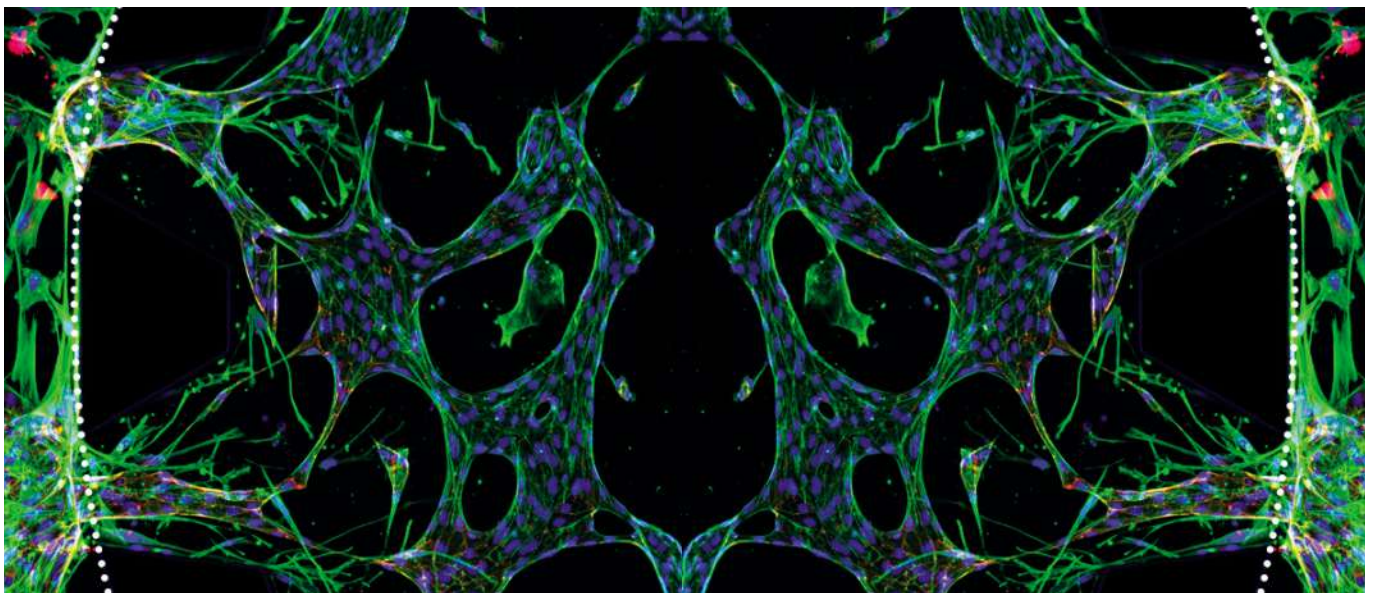
Selbsttest zur Feststellung der Überbeweglichkeit (Hypermobilität).



Tag 3



Tag 5



In der naturnahen Mikroumgebung («Lung on Chip») bilden sich endotheliale Mikrokapillaren aus, wie man sie in der Lunge findet.

Tag 7

Der atmende Chip

Ein neues Medikament durchläuft verschiedene Entwicklungsphasen, bis es die Behörden für den Verkauf zulassen und Menschen es einnehmen dürfen. Ein frühes Stadium der Entwicklung ist die präklinische Phase: Forschende testen Wirkstoffe an Zellkulturen oder Tieren. Beide Testmethoden bleiben lediglich Annäherungen an die Funktionen des menschlichen Körpers. Ideal wäre eine Testmethode, welche die Physiologie des Menschen exakt nachbildet. Eine Forschungsgruppe des Inselspitals und des ARTORG Center verfolgt dieses Ziel seit drei Jahren.

Herkömmliche Zellkulturen bestehen aus einem einschichtigen «Rasen» einer einzigen Zellsorte. Solche Zellkulturen sind ein statisches System. Im Gegensatz dazu ist ein menschliches Organ ein dynamisches System: Da wird durchblutet, bewegt, kommuniziert, gestorben und regeneriert. Um so ein System zu imitieren, benötigt man verschiedene Zellsorten, die wie ein «echtes» Organ zusammenarbeiten. Da die Bedingungen in gebräuchlichen Zellkulturen nicht denjenigen in einem Lebewesen entsprechen, braucht es oft noch Tierexperimente. Im Tiermodell können die Forschenden untersuchen, wie sich ein Wirkstoff in einem lebenden Organismus verhält. Tierversuche stellen ebenfalls nur eine Annäherung an die menschliche Physiologie dar. Die Lösung wäre ein winziges Organsystem, auf dem man nicht nur Substanzen testen, sondern auch Krankheiten simulieren und verstehen könnte.

zwischen Prof. Geiser und dem Physiker Prof. Olivier Guenat entstanden. Er ist Leiter der Abteilung Lung Regeneration Technologies am ARTORG Center der Universität Bern. Mit den beiden Wissenschaftlern traf enormes Wissen aus der Lungenmedizin auf grosse Erfahrung in Mikrofluidik. Die Idee einer künstlichen Lunge auf einem Chip verdichtete sich bald zu mehreren Forschungsprojekten. Seit dem Start im Jahr 2010 macht das Projekt ordentliche Fortschritte. In wöchentlichen Projektbesprechungen diskutieren die Forschenden die Resultate und besprechen das Vorgehen. Die Diskussionen helfen den Physikern, die medizinischen Probleme zu verstehen, sowie den Medizinerinnen, die technischen Herausforderungen zu erkennen. Nach etwa drei Jahren Forschungs- und Entwicklungsarbeit halten die Wissenschaftler nun ein erfolgsversprechendes Modell in den Händen.

Von der Idee zur Realität

Prof. Thomas Geiser, Direktor und Chefarzt der Universitätsklinik für Pneumologie im Inselspital, stellte sich vor einigen Jahren die Frage: «Kann man eine funktionierende Minilunge aus Zellkulturen bauen?» Der Ursprung der Idee, eine Minilunge zu bauen, lag im Mangel an Spenderorganen in der Schweiz. Für kranke Nieren und Herzen gibt es künstliche Alternativen zu einem Spenderorgan, nicht so für die Lungen. Sie lassen sich nicht durch eine Maschine ersetzen. Prof. Geiser und seinen Kollegen war klar, dass das Projekt «Minilunge» nur in Kooperation mit anderen Wissenschaftlern Wirklichkeit werden kann. So ist die Partnerschaft

Lung on Chip

Die menschlichen Lungen übernehmen die Aufgabe, Sauerstoff (O_2) aus der Atemluft ins Blut und Kohlendioxid (CO_2) aus dem Blut in die Ausatemluft zu bringen. Um das zu leisten, braucht es Millionen von Lungenbläschen (Alveolen) sowie winzige Blutgefässe (Kapillaren). Zwischen den luftgefüllten Alveolen und den blutgefüllten Kapillaren bewegen sich die beiden Atemgase O_2 und CO_2 durch mehrere Zellschichten (Luft-Blut-Schranke). Die Strecke, welche die Atemgase überwinden müssen, beträgt etwa 2 Mikrometer. Das entspricht gerade mal zwei Millionstel eines Meters. Die Forschenden des Inselspitals und des ARTORG Center machten sich daran, genau diese Konstruktion nachzubauen: die atmende Lunge auf dem Chip («Lung on Chip»). Es handelt sich um ein Mikrofluidiksystem, das aus haarfeinen Kanälen besteht. In den Kanälen werden Lungenzellen auf beiden Seiten einer Membran angesiedelt, die der Luft-Blut-Schranke einer menschlichen Lunge gleichkommen. Auf der einen Seite des Zellverbandes ist Luft, auf der anderen Seite eine Flüssigkeit, welche das Blut imitiert. Um auch die Atmung in der Chip-Lunge zu simulieren, wird mithilfe eines Vakuums die Membran bewegt. Die Zellen der Chip-Lunge bewegen sich im selben Rhythmus wie

«Mit der Chip-Lunge können viele Tierversuche eingespart werden. In Zukunft werden verschiedene Organe auf einem einzigen Chip zur Verfügung stehen, um die systemischen Wirkungen von Medikamenten zu beobachten.»

Prof. Olivier Guenat, Leiter Lung Regeneration Technologies, ARTORG Center for Biomedical Engineering Research, Universität Bern

die Alveolen bei einem atmenden Menschen. Dieses System kommt der menschlichen Atmung sehr nahe. Normale Lungenfunktionen, Lungenkrankheiten, aber auch die Wirkung von Medikamenten lassen sich mit der Chip-Lunge viel besser erforschen, als das mit herkömmlichen Zellkulturen der Fall ist. Die Zellen im Mikrofluidiksystem stammen zurzeit noch aus standardisierten Zellkulturen. Die Forschenden verfolgen nun das Ziel, diese Zellen durch Patientenzellen zu ersetzen. Die Entwicklung der Chip-Lunge geht klar in Richtung personalisierte Medizin.

Gesunde und kranke Lungen verstehen

Krankheiten wie die Vernarbung der Lungen (chronische Lungenfibrose) könnten mit der Chip-Lunge wesentlich besser verstanden werden. Man vermutet zurzeit, dass die Vernarbung infolge einer abnormalen Wundheilung entsteht. Das führt mit den Jahren zu einem Verlust der Lungenfunktion, der nicht mehr zu korrigieren ist. In den Mikrokanälen der Chip-Lunge siedeln die Forschenden Lungenzellen an, die sie danach «vernarben» lassen. Durch die Mikrokanäle strömen dann Substanzen an den Zellen vorbei, die eventuell eine Vernarbung verhindern könnten. Den Prozess der Heilung können die Forschenden direkt beobachten. Für Patientinnen und Patienten mit einer Lungenfibrose könnten diese Untersuchungen eines Tages die Heilung bedeuten. Ein anderes Forschungsgebiet für den Einsatz der Chip-Lunge ist der Einfluss von Luftschadstoffen auf das Lungengewebe. Bei jedem Atemzug atmen wir winzige Schmutzteilchen ein. Manche davon, wie die im Zigarettenrauch, schädigen die Lungen dauerhaft. Solche Schmutzteilchen könnte man in die Chip-Lunge geben und beobachten, was mit den Lungenzellen passiert. Nehmen die Lungenzellen die Partikel auf? Wie werden sie danach verarbeitet und wie verändern sie die Zellen? Solche sowie viele weitere Fragen liessen sich mit Tests in der Chip-Lunge beantworten. Die Pharmaforschung verwendet nach wie vor einschichtige Zellkulturen. Damit wird die Wirkung von potenziellen Medikamenten getestet. Diese Systeme sind aber weit entfernt von der menschlichen Physiologie. Darum braucht die Forschung ein Prüfsystem, das menschliche Organe perfekt imitiert. Mit der Chip-Lunge können

Wissenschaftler eine Vielzahl von Substanzen erproben. Die Zellen reagieren auf die zu prüfenden Stoffe wie eine Minilunge. In der Chip-Lunge lassen sich zum Beispiel auch Tumorzellen ansiedeln. Damit könnte man Krebsmedikamente in nützlicher Frist auf ihre Wirksamkeit prüfen. Bei dieser Anwendung gilt es zu verhindern, dass aufgrund der Resultate aus den Tests mit der Chip-Lunge falsche Therapieentscheidungen getroffen werden. Deshalb muss das Mikrofluidik-System seine Alltagstauglichkeit zuerst beweisen. Bevor man es breit einsetzen kann, müssen die Forschenden noch viel Arbeit investieren.

«Die «Lung on Chip»-Technologie hat eine grosse Zukunft vor sich: nicht nur zum Verständnis von verschiedenen Lungenkrankheiten, sondern auch für die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten!»

Prof. Thomas Geiser, Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik für Pneumologie

Hin zur personalisierten Medizin

Ein Problem im ärztlichen Alltag ist der unterschiedliche Erfolg medikamentöser Therapien bei Patienten, die an derselben Krankheit leiden. Behandelt ein Arzt zwei Patienten mit demselben Medikament, so kann es sein, dass der eine Patient gesund wird und der andere krank bleibt. Das hat mit der genetischen Vielfalt der Menschen zu tun. Heute ist es üblich, dass ein Arzt die Medikamente für die Patienten aufgrund von Erfahrungen auswählt. Ob eine Behandlung wirkt, weiss allerdings niemand im Voraus – man behandelt und schaut, ob die Krankheit verschwindet. Durch das Warten und Beobachten verstreicht oft wertvolle Zeit. Ideal wäre eine Behandlung, die auf jeden Patienten massgeschneidert wird – die personalisierte Medizin. Personalisierte Medizin bedeutet, dass man zum Beispiel Medikamente bereits vor der Therapie an kranken Zellen des Patienten individuell prüft. Im Fall einer Lungenkrankheit würde man einige Lungenzellen des Patienten in der Chip-Lunge wachsen lassen. So entsteht ein Modell der kranken Lunge des Patienten. Der Arzt würde zuerst an diesem Modell testen, welches Medikament am besten wirkt, und könnte

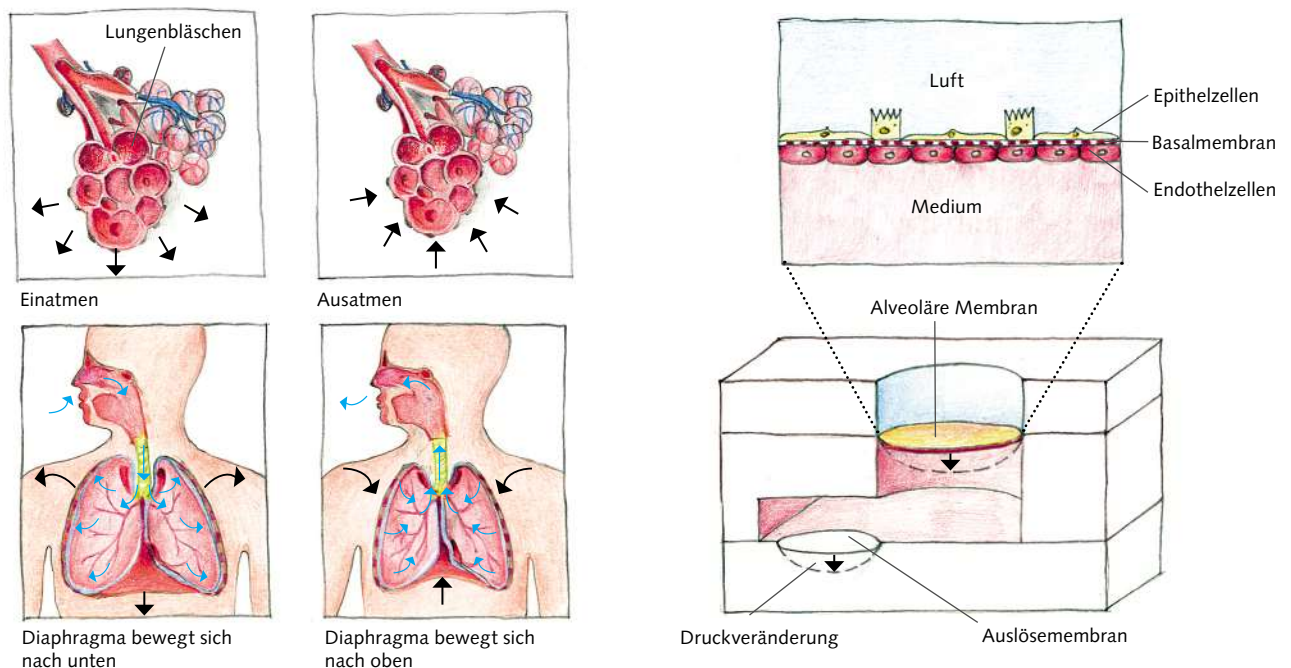
somit dem Patienten die ideale Therapie verordnen. Bei Patienten mit einer chronischen Krankheit wie der Lungenfibrose steht genügend Zeit zur Verfügung, um mögliche Therapien sorgfältig zu testen. Dasselbe gilt auch für Lungenkrebs: Es ist besser, Zeit für die Tests zu investieren, um dann die Behandlung mit den effektivsten Medikamenten zu starten. Ob eine Chemotherapie wirksam ist oder nicht, sieht man heute erst nach mehreren Wochen bis Monaten. So eine Verzögerung kann für den Patienten ein böses Ende nehmen. Dank der Chip-Lunge könnte der Arzt bereits nach wenigen Tagen bis maximal zwei Wochen wissen, ob ein Medikament wirkt. Dieser Ansatz wird in enger Zusammenarbeit zwischen Prof. Guenat und einer Forschungsgruppe unter der Leitung von Prof. Ralph Alexander Schmid, Direktor und Chefarzt der Universitätsklinik für Thoraxchirurgie, verfolgt.

The Future is bright

Forschende der Universitätskliniken für Pneumologie und Thoraxchirurgie im Inselspital sowie des ARTORG Center arbeiten bereits mit verschiedenen

Stammzellen. Diese könnten in Zukunft bei Patienten mit einer zerstörten Lunge (zum Beispiel einer Raucherlunge) als Therapie eingesetzt werden. Erste Resultate der Experimente zeigen, dass Stammzellen bei der Heilung solcher Krankheiten helfen können. Mikrofluidik-Systeme könnten bei der Erforschung von Stammzelltherapien grundsätzlich eine bedeutende Rolle spielen.

Eine Weiterentwicklung der Chip-Lunge stellt der Multi-Organ-Chip dar. Das ist ein Chip, auf dem einige Miniorgane als System arbeiten; gerade so wie die Organe im menschlichen Körper. Auf einem Chip würden zum Beispiel Lungen, Herz und Nieren zusammenarbeiten. Das wäre ein enormer Fortschritt für das Verstehen von gesunden sowie kranken Organsystemen. Bis das allerdings Wirklichkeit wird, dürften noch einige Jahrzehnte verstreichen. Schon fast wie Science-Fiction hört sich der nächste Schritt an: Wenn man in der Lage wäre, mehrere Organe zusammen auf einem Chip funktionieren zu lassen – wie weit sind wir dann entfernt vom «Man on Chip»? Die technischen Voraussetzungen und die Materialien für solche Modelle stehen bereit.



Der Natur nachempfunden: Ähnlichkeit der Atemmechanik in der Lunge (Kontraktion des Diaphragmas) und der Auslösemechanik in der «Lung on Chip».



8.32 Uhr



11.42 Uhr



Hämodialyse: Beim Blutreinigungsprozess werden Schadstoffe und Stoffwechselabbauprodukte aus dem Blut des nierenkranken Patienten entfernt.

12.53 Uhr

Wird die Dialyse zur Kopfsache?

Seit den 1960er-Jahren ist das Inselspital Bern ein bedeutendes Zentrum für die Dialyse in der Schweiz. Wie eine Kooperation des Inselspitals mit dem ARTORG Center der Universität Bern und der Firma Cendres + Métaux SA aus Biel nun zeigt, ist Bern auch heute noch führend. In enger Zusammenarbeit entwickelten Mediziner und Wissenschaftler den «Bone Anchored Port»: den weltweit ersten, knochenverankerten Langzeitzugang für die Dialyse.

Bei gesunden Menschen übernehmen die Nieren die Aufgabe, das Blut von Schadstoffen zu reinigen. Versagen die Nieren den Dienst, bleiben die Schadstoffe im Körper und «vergiften» die Betroffenen. Patienten mit einem dauerhaften (chronischen) Nierenversagen sind deshalb auf eine Blutreinigung (Dialyse) angewiesen. Das maschinelle Verfahren nennt man extrakorporale Hämodialyse: Einfach erklärt, handelt es sich um eine Blutreinigung ausserhalb des Körpers (extrakorporal) durch eine Dialysemaschine.

Vor 1950 waren Patienten mit einem chronischen Nierenversagen selten zu retten. Die ersten Dialysen wurden zu Beginn der 1950er-Jahre durchgeführt, jedoch nur bei Patienten mit vorübergehendem (akutem) Nierenversagen. Etwa 10 Jahre später hat das Inselspital eine moderne Dialysemaschine angeschafft, mit der man auch chronisch Nierenerkrankte behandeln konnte.

Warum ein neuer Zugang für die Dialyse?

Das «vergiftete» Blut eines Nierenerkrankten fliesst während der Blutreinigung aus dem Körper hinaus, durch die Dialysemaschine hindurch und gereinigt zurück. Das bedeutet, es braucht einen dauerhaften Zugang zum Blutkreislauf. Der klassische Zugang für die Dialyse ist eine arteriovenöse Fistel: Es handelt sich um eine Verbindung zwischen einer Arterie und einer Vene, die bei Dialysepatienten von einem Arzt erstellt wird. Die arteriovenöse Fistel befindet sich meist am Unterarm des Patienten. Vor allem bei älteren Betroffenen ist eine solche Fistel kaum machbar, weil der Zustand ihrer Blutgefässe dies nicht mehr zulässt. In solchen Fällen versuchen die Mediziner eine Fistel am Oberarm, eine künstliche Verbindung zwischen Arterie und Vene (Shunt) oder, wenn auch das nicht funktioniert, einen Katheter (Kunststoffschlauch) durch eine Vene am Hals oder unterhalb des Schlüsselbeins einzulegen. Katheter haben allerdings ein sehr hohes Infektionsrisiko. Für die Berner Ärzte war klar, dass sie nach einer Alternative suchen müssen. Die zündende Idee entstand im Jahr 2008 bei einem interdis-

ziplinären Gespräch zwischen Prof. Felix J. Frey und Prof. Rudolf Häusler. Prof. Frey war damals Chefarzt der Nephrologie und Prof. Häusler Chefarzt der Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten (HNO).

Was Schwerhörigkeit mit Nierenversagen zu tun hat

Die Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten (HNO), Kopf- und Halschirurgie des Inselspitals ist ein führendes Zentrum für Cochleaimplantate: Das sind Hörgeräte, die direkt mit dem Innenohr verbunden werden. Ein HNO-Chirurg bohrt dazu hinter dem Ohr ein Loch in den Schädelknochen und führt eine Elektrode bis ins Innenohr. Aussen am Schädelknochen montiert er einen winzigen Sender. Bemerkenswert daran ist, dass diese Patienten praktisch nie ein Problem mit Infektionen bekommen, obwohl sie ein kleines Loch im Schädel haben. Diese Information liess die Nephrologen (Nierenspezialisten) aufhorchen.

Das Projekt namens BAP war geboren. Das neue System namens «Bone Anchored Port» (BAP) ist ein Produkt der Zusammenarbeit zwischen den Universitätskliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten (HNO), Kopf- und Halschirurgie und für Nephrologie, Hypertonie und Klinische Pharmakologie des Inselspitals, dem ARTORG Center der Universität Bern sowie der Firma Cendres + Métaux SA aus Biel. Am Projekt sind viele Menschen beteiligt: aufseiten des Inselspitals vor allem Chefarzt Prof. Dominik E. Uehlinger und Direktor/Chefarzt Prof. Bruno Vogt aus der Nephrologie, PD Dr. Andreas Arnold und Direktor/Chefarzt Prof. Marco Caversaccio aus der HNO sowie der Gefässchirurg PD Dr. Matthias Widmer. Vom ARTORG Center war Prof. Christof Stieger, damals Leiter der Forschungsgruppe Artificial Hearing Research, mit dabei. Die Entwicklung des BAP wurde vom Bund im Rahmen von KTI-Projekten unterstützt. Die KTI (Kommission für Technologie und Innovation) fördert Projekte, die in ein marktfähiges Produkt münden sollen. Im ersten KTI-Projekt entwickelten die Mediziner des Inselspitals zusammen mit den Spezialisten der Firma Cendres + Métaux SA im ARTORG Center einen

Prototyp des BAP. Die erste Version entsprach nicht ganz den Vorstellungen der Forschenden, weshalb sie das Design in einem zweiten KTI-Projekt aktualisierten. Der neue BAP ist nun bereit für die Anwendung. Bevor es allerdings soweit ist, muss der neue Dialysezugang noch in einer klinischen Studie getestet werden. Diese Studie startet in diesem Jahr im Rahmen des dritten KTI-Projekts. Die Ethikkommission und das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) haben die Studie bereits bewilligt.

Wie der «Bone Anchored Port» funktioniert

Bei einem herkömmlichen Dialysezugang wird ein Katheter durch eine Vene im Hals oder unterhalb des Schlüsselbeins schräg nach unten in den rechten Herzvorhof geführt. Am äusseren Katheterende schliesst man mehrmals pro Woche die Dialysemaschine an. Dieser «offene» Zugang ist eine stetige Quelle für Infektionen. Beim neuen «Bone Anchored Port» (BAP) verläuft der Katheter vollständig im Körper. Das ist möglich, weil der Katheter in einem «Kästchen» hinter dem Ohr versenkt wird.

Der BAP besteht aus einer Grundplatte und einem Innengehäuse, welche während der Operation miteinander verschraubt werden. Die Grundplatte fixiert der HNO-Chirurg mit Schrauben am Schädelsknochen hinter dem Ohr. Das Herzstück des BAP sind die Ventile. Das Hauptventil ist mit einem Ein- und einem Ausgang versehen: Durch den einen gelangt das Blut in die Dialysemaschine und durch den anderen fliesst das gereinigte Blut zurück in den Körper des Patienten. Das zweite Ventil (Subventil) verschliesst den Katheter, wenn das Hauptventil ausgetauscht werden muss. Das ist aus hygienischen Gründen nach etwa 12 Dialysebehandlungen notwendig. Um Infektionen, Blutaustritt oder Luft Eintritt zu verhindern, gibt es noch eine zusätzliche Barriere – die Verschlusskappe. Das ist ein Schraubverschluss aus Kunststoff, der das Innere des BAP vor Schmutz und Beschädigungen schützt. Das Dialysepersonal wechselt die Verschlusskappe nach jeder Behandlung aus. Bevor der BAP am Schädel montiert wird, legt ein Gefässchirurg den Katheter

ein. Er schiebt das eine Ende des «Plastikschlauchs» durch die Halsvene nach unten bis in den rechten Herzvorhof. Von der Eintrittsstelle (Mitte Hals) wird das andere Ende des Katheters unter der Haut nach oben zum Ohr geschoben und später am Ventilgehäuse fixiert. Hinter dem Ohr schraubt der HNO-Chirurg die Grundplatte des BAP am Schädelsknochen an. Alle anderen Teile des BAP sind nicht angeschraubt und problemlos austauschbar.

«Die Nephrologen können von der grossen Erfahrung der HNO-Chirurgen profitieren, die am Schädelsknochen perkutane Stecker für knochenimplantierte Hörgeräte verankern.»

Prof. Dominik E. Uehlinger, Chefarzt, Universitätsklinik für Nephrologie, Hypertonie und Klinische Pharmakologie

Die Vorteile des BAP

Welche Vorteile hat nun der BAP gegenüber einem herkömmlichen Katheterzugang? Bisher führte man den Katheter für den Anschluss an die Dialysemaschine häufig durch eine Vene unterhalb des Schlüsselbeins in den rechten Herzvorhof. Das bedeutet, dass der Schlauch in einem Winkel von etwa 90° zum Herz führt. Das birgt die Gefahr der Wirbelbildung im Blutstrom, was zu Blutgerinnung und damit zu Verstopfung des Katheters führen kann. Die Lage des Katheters beim BAP ist dagegen «kurvenfrei». Das Blut fliesst gleichmässig und verklumpt nicht. Ein weiterer Vorteil des geraden Verlaufs des Katheters ist der bessere Fluss in die Dialysemaschine und zurück. Die Ärzte sind auch überzeugt, dass der BAP das Infektionsrisiko für Dialysepatienten reduziert. Beim Standardzugang durch eine Vene ragt ein Ende des Katheters aus dem Körper heraus, was das Risiko für Infektionen erhöht. Anders beim BAP: Hier führt der Katheter direkt in das Ventilkästchen und hat keinen Kontakt mit der Aussenwelt.

Bevor einem Dialysepatienten ein BAP eingesetzt werden kann, braucht es einige Abklärungen.

Die Knochendichte des Schädels ist von Mensch zu Mensch verschieden. Um sich einen Überblick über Knochenform und -dicke sowie die geeignete Stelle für die Implantation zu verschaffen, wird zuerst eine Computertomografie (CT) des Schädels angefertigt. Daraus erstellt der Computer eine «Knochenkarte», aus der ersichtlich ist, an welchen Stellen genügend Knochen vorhanden ist, um den BAP anzuschrauben. Diese Karte dient dem Chirurgen auch zur Wahl der passenden Schraubenlänge. Nebst der Knochendicke untersucht man vor Einlage des Katheters auch die Blutgefässe. Da der Katheter aus anatomischen Gründen nur auf der rechten Körperseite gerade verlaufen kann, muss man sicher sein, dass die Venen der rechten Halsseite «fit» genug sind. Nach den Abklärungen wird der Patient für vier bis fünf Tage hospitalisiert. Die Operation ist ein interdisziplinärer Eingriff von Ärzten der Nephrologie, HNO-Chirurgie und Gefässchirurgie. Der BAP wird in einer einzigen Operation fixfertig montiert.

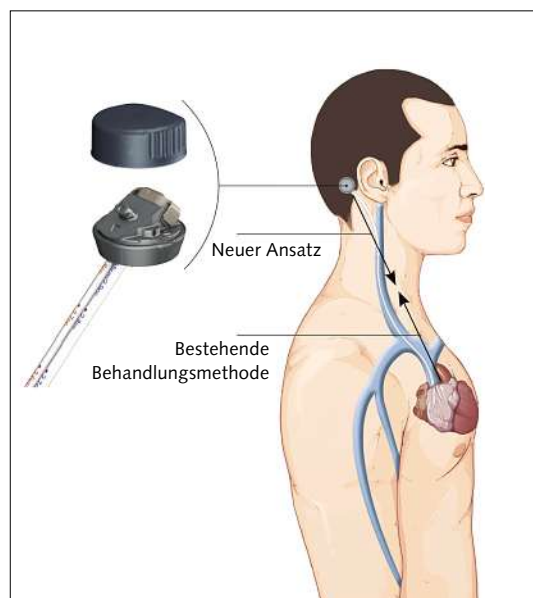
Der neue Dialysezugang kommt vorerst nur für chronisch Nierenkranke infrage, die keinen herkömmlichen Zugang vertragen oder keinen wollen. Schätzungsweise wird das im Inselspital bei jedem zehnten neuen Patienten der Fall sein.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit: mehr als die Summe der Teile

Die Nephrologen konnten bei der Entwicklung des «Bone Anchored Port» von der grossen Erfahrung der HNO-Chirurgen profitieren. Sie haben beobachtet, dass das Infektionsrisiko am Kopf grundsätzlich geringer ist als im Rest des Körpers. Ab den 1990er-Jahren bis heute implantierten die Berner HNO-Ärzte etwa 400 knochenverankerte Hörgeräte. Nur in wenigen Fällen musste ein Implantat wegen einer Infektion entfernt werden. Dies hat die Mediziner motiviert, solche Implantate als infektarmen Zugang zum Körper weiterzuentwickeln. Daraus entstand die Idee des BAP. Damit eine Idee zur Marktreife führt, braucht es einige Anstrengung: Swissmedic muss den BAP bewilligen, bevor man Patienten damit ausstatten kann. Des Weiteren sind Studien nötig, die belegen, dass der BAP einen Vor-

teil gegenüber den herkömmlichen Dialysezugängen bringt. Die erste Studie startet im Frühjahr 2014 im Inselspital. Die Forschenden möchten danach noch weitere Zentren in der Schweiz und Deutschland in die Studie einbeziehen. Dafür braucht es natürlich ein Ausbildungskonzept, um Ärzten anderer Spitäler die Methode näherzubringen. So ein Konzept mit detaillierten Unterlagen sowie Lernvideos bestehen bereits. Die Methode der BAP-Montage ist quasi ein Paket, das von einem Team eines anderen Spitals problemlos übernommen werden kann. Ob das Ausbildungskonzept funktioniert, überprüfen die Berner Ärzte ebenfalls innerhalb der Studie.

Um ein innovatives Projekt wie den BAP auf die Beine zu stellen und ihm auch das Laufen beizubringen, braucht es viel Begeisterung, Durchhaltevermögen und eine Vision. Alle Beteiligten des BAP-Projektes bringen diese Voraussetzungen mit. Dank der Zusammenarbeit zwischen Nephrologen, HNO-Chirurgen, Technikern und Ingenieuren wird eine belastende Prozedur wie die Hämodialyse für Patienten in Zukunft etwas angenehmer.



Ansicht eines montierten «Bone Anchored Port» (BAP) am Schädel. Quelle: Cendres + Métaux SA, Biel



10.42 Uhr



12.53 Uhr



In der «Lounge» des DKF trifft Praxis auf Forschung.

18.36 Uhr

Bessere Forschung durch Zusammenarbeit

Das Departement Klinische Forschung (DKF), ein «Gemeinschaftswerk» der Universität Bern und des Inselspitals, stellt Forschenden beider Einrichtungen Labors, Geräte sowie Know-how zur Verfügung. Da das DKF auf Inselspitalboden steht, gibt es eine fruchtbare Nähe zwischen Forschung und medizinischer Praxis. Forschungsideen und -resultate haben kurze Wege.

In der Forschung arbeiten Mediziner und Naturwissenschaftler immer häufiger mit aufwendigen Methoden, die teure und komplexe Geräte erfordern. Ein modernes Stichwort zu diesem Trend: «Omics». Damit beschreiben Wissenschaftler zum Beispiel umfangreiche Untersuchungen von Genen (Genomics) oder Eiweissen (Proteomics). Es geht dabei um die Analyse zahlloser, zusammengehörender Elemente wie eben Eiweisse oder Gene. Dank dieser Analysen entdecken Forschende heutzutage die Ursachen von Krankheiten, die früher unbekannt waren. Auch neue Therapien entwickeln sich aus diesen Analysen. Da Experimente mit Genen wie auch Eiweissen riesige Datenmengen produzieren, braucht es eine ausgeklügelte Bioinformatik.

Eine fortschrittliche, funktionierende Infrastruktur für die Forschenden verschlingt heute viel Geld und benötigt immer mehr Spezialisten. Um diese Ressourcen zu bündeln, unterhalten die Universität Bern und das Inselspital das Departement Klinische Forschung.

«Geräte, die heute auf dem neuesten Stand sind, muss man in zwei Jahren austauschen.»

Prof. Hugues Abriel, Direktor DKF und Gruppenleiter Ionenkanalkrankheiten, Departement Klinische Forschung (DKF), Universität Bern

Nähe ist wichtig

Der Direktor des Departementes Klinische Forschung (DKF), Prof. Hugues Abriel, erklärt die Position seiner Einrichtung als «Forschungsdepartement der Universität Bern für das Inselspital». Zahlreiche Räume des Departementes stehen auf dem Boden des Inselspitals. Die Menschen, die im DKF arbeiten, zählen teils zur Universität Bern, teils zum Inselspital.

Zu den Hauptaktivitäten (Core Activities) des DKF gehören die Tätigkeiten der 47 unabhängigen Forschungsgruppen, die sich aus fast allen Bereichen der biomedizinischen Forschung zusammensetzen. Das geht von A wie Angiologie, wo neue Therapien von Blutgefässverschlüssen ausgetüftelt und erprobt werden, bis zu V wie Viszeralchirurgie, wo die Regeneration der Leber erforscht wird. Auch zentrale Einrichtungen (Core Facilities) für moderne Forschungstechnologien sowie Tierversuche gehören zum DKF. Die Core Facility Genomics zum Beispiel bietet Forschungsgruppen ihr Wissen an, damit diese ihre Genuntersuchungen effizient durchführen können. Die Unterstützung reicht von der Beratung zum Studiendesign über die Umsetzung von Experimenten bis zur Datenanalyse. Eine andere Einheit (Clinical Trials Unit) beschäftigt sich mit klinischen Studien an Patientinnen und Patienten. Sie unterstützt zum Beispiel klinische Versuche sowie epidemiologische Studien. Nicht zuletzt findet man im DKF auch eine Station für experimentelle Chirurgie.

Ein Bereich, der immer wichtiger wird, ist die Bioinformatik. Moderne Untersuchungsgeräte liefern Unmengen an Daten, die ohne Auswertung brachliegen würden. Deshalb braucht es Bioinformatiker. Die Supporteinheit Bioinformatics wurde seit ihrem Start vor etwa drei Jahren zügig ausgebaut, da die Nachfrage aus der Klinik und der Forschung stetig steigt. Im Moment arbeiten die Bioinformatiker vor allem auf den Gebieten der Genomics und Proteomics.

Die Nähe des DKF zum Inselspital erlaubt den Mediziner*innen, Probleme aus der Praxis direkt in die Forschungseinrichtung zu bringen. Ein aktuelles Beispiel: Mehrere Mitglieder einer Familie leiden an Herzrhythmusstörungen, die womöglich genetisch bedingt sind. Der behandelnde Arzt weiss jedoch nicht, welche Gene betroffen sind. Die Abteilung Genomics des DKF besitzt die Einrichtungen, um das ganze Erbgut der Familie zu untersuchen und so

den Gendefekt zu lokalisieren. Da diese Tests noch nicht in die Routine der Laboruntersuchungen des Inselspitals eingeflossen sind, spielt die Zusammenarbeit zwischen Spital und DKF hier eine tragende Rolle. So finden neue Untersuchungsmethoden früher oder später ihren Weg in den Spitalalltag.

Forschung steht nach wie vor im Vordergrund

Obwohl das Departement Klinische Forschung als Dienstleister für das Inselspital arbeitet, steht die freie, unabhängige Forschung klar im Vordergrund. Das Ziel der Forschenden ist es, neue Kenntnisse über den gesunden und den kranken Menschen zu erlangen. Dieses aktuelle Wissen findet mitunter eines Tages den Weg in den klinischen Alltag von Ärzten. Im Gegenzug liefern Ärzte Ideen für Forschungsthemen, die sich auf praktische Probleme beziehen. Somit dient das DKF auch als Plattform für Forschung, die sich aus der Praxis heraus ergibt. Mediziner, die sich eines Forschungsthemas annehmen, sorgen für den finanziellen Hintergrund und stellen die Forschungsgruppe. Das DKF stellt Labors, Geräte sowie sein Know-how zur Verfügung, was für eine einzelne Forschungsgruppe schlicht zu aufwendig und zu teuer wäre. Alle Forschungsteams am DKF arbeiten dabei unabhängig und selbstständig. Einige Geräte des DKF können die Forschenden selber bedienen. Andere Apparate hingegen, wie zum Beispiel das Massenspektrometer, sind ausserordentlich kompliziert und empfindlich. Hier helfen die Spezialisten des DKF, damit die Forschungsarbeiten zügig vorankommen.

Eine wichtige Aufgabe der Core Facilities des DKF ist es, mit dem technologischen Fortschritt in der Wissenschaft Schritt zu halten. Geräte, die heute neu sind, gehören in einigen Jahren bereits zum alten Eisen. Hier zeigt sich der Vorteil einer zentralen Stelle für die klinische Forschung: Nicht jedes Forschungsteam muss sich dauernd Geld für neue Geräte und Methoden beschaffen. Besonders rasante Entwicklungen sieht man in der Sequen-

zierungstechnologie: Apparate, die aktuell eine halbe Million Franken kosten, entsprechen in einigen Jahren bereits nicht mehr den Anforderungen der modernen Forschung.

Die Core Facilities stellen zum Beispiel auch ungewöhnliche Mäuse für Tierexperimente zur Verfügung. Man nennt so ein Tier «Clean Mouse». Das bedeutet, dass diese Mäuse absolut keimfrei sind. Im hochreinen Labor der Clean Mouse Facility im DKF können Forschende mithilfe dieser Tiere das Immunsystem ungestört beobachten. Die Forscher brauchen deshalb weniger Labormäuse als früher. Eine vergleichbare Einrichtung gibt es sonst nirgends in der Schweiz.

Was die Zukunft bringt

Prof. Abriel sieht für die Zukunft im Allgemeinen und für das Departement Klinische Forschung im Speziellen eine vermehrte Technisierung der Forschung. Das fordert gleichzeitig eine Spezialisierung in immer kleinere Teilgebiete. Das wiederum erzeugt mehr und detailliertere Forschungsergebnisse, die einer Auswertung bedürfen. Deshalb bekommt die Bioinformatik in Zukunft einen hohen Stellenwert innerhalb von Forschungsprojekten. Im Moment hinkt die Datenauswertung der Datenproduktion noch etwas hinterher. Es fehlen vor allem Spezialisten, welche die Daten interpretieren können.

«Was heute noch Grundlagenforschung ist, wird in zehn Jahren «Mainstream» sein.»

Prof. Hugues Abriel, Direktor DKF und Gruppenleiter Ionenkanalkrankheiten, Departement Klinische Forschung (DKF), Universität Bern

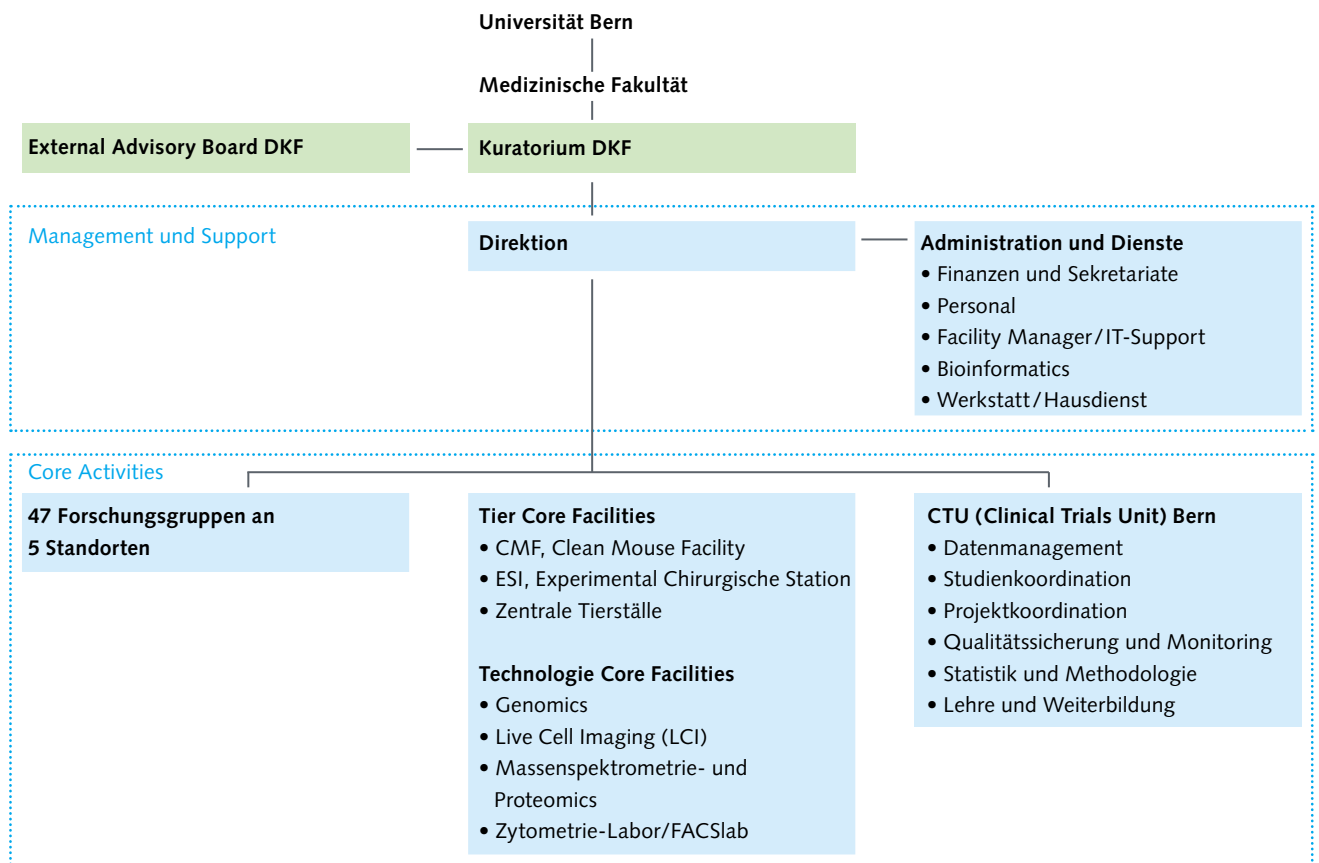
Forschende produzieren zwar immer grössere Datenberge, können diese aber gleichzeitig mit immer weniger Gewebematerial und weniger Versuchstieren erheben. Das ist ebenfalls ein Resultat der ausgefeilten technischen Möglichkeiten. Der klassische Forscher, der im weissen Kittel über einem Gewebepreparat am Labortisch arbeitet, wird wohl aussterben. Die «Omics» nehmen immer mehr Forschungsterrain ein. Für die Patienten wird das von Vorteil sein: Klinische Forschung kann direkt mit menschlichem Gewebe arbeiten, was klarere Resultate bringt, die wiederum zu neuen Therapien und Diagnosemethoden führen können.

Prof. Abriel fasst die Besonderheiten des DKF wie folgt zusammen:

- Das DKF nimmt Ideen aus dem ärztlichen Alltag in die Forschung auf.
- Die Nähe vom DKF zum Inselspital senkt die Hemmschwelle für die Umsetzung klinisch relevanter Forschung.
- Die Qualität der Forschung wird gesteigert.
- Die Forschung im DKF ist näher an den Patienten, als das in anderen Forschungseinrichtungen der Fall ist.

Organigramm

Departement Klinische Forschung (DKF)



Impressum

Herausgeber
Inselspital, Universitätsspital Bern, 3010 Bern, www.insel.ch

Konzept und Redaktion
Bereich Kommunikation und Marketing, Inselspital

Konzept und Realisation
Push'n'Pull · Deutschweiz, Corporate Design & Corporate Publishing

Fotos
Marco Zanoni
Kreation Fotografie und Grafik, Inselspital

Produktion
Rub Graf-Lehmann AG, Bern

© Inselspital, Universitätsspital Bern



Inselspital
Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
www.insel.ch

ZL 10065980