

Forschungsbericht 2011

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



Vorwort

Direktor Lehre und Forschung und Ärztlicher Direktor.....	5
---	---

Thema

Angiologie	8
Rheumatologie	12
Gastroenterologie	16
HNO und ARTORG-Forschungszentrum	20
DRG-Begleitforschung.....	24
Infektiologie	28

«Die akademische Forschung auf internationalem Niveau ist das wichtigste Alleinstellungsmerkmal der Universitätskliniken des Inselspitals. Wir müssen deshalb im Hinblick auf die sich rasch verändernde Situation im Gesundheitswesen alles daran setzen, die Forschung zu stärken.»

Prof. Matthias Gugger, Direktor Lehre und Forschung

Vorwort des Direktors Lehre und Forschung und des Ärztlichen Direktors

Die Beiträge im Forschungsbericht 2011 sollen einen nicht auf Vollständigkeit angelegten, sondern exemplarischen Einblick in die riesige Vielfalt der zahlreichen erfolgreichen Forschungsgruppen und -methoden am Inselspital geben. Obwohl hinter den Forschungsergebnissen oft eine zentrale treibende Person steht, führt nur das Zusammenarbeiten im Team mit unterschiedlichen Berufsgruppen zum langfristigen Erfolg. Vermehrt müssen wir in Zukunft darauf hinarbeiten, dass Kontakte zwischen Inselspital-Mitarbeitenden und Forschenden der Grundlagenfächer der Universität erleichtert werden. Zusammenhängende Forschungsflächen verstärken dabei die Interaktionen zwischen den unterschiedlichsten «Forschungskulturen».

Im ersten Beitrag von Prof. Iris Baumgartner und Prof. Nils Kucher geht es um Behandlungspfade und die Erforschung der Wirksamkeit von neuen Therapien bei Thrombosen und Lungenembolien. Beides sind sehr häufige und potenziell gefährliche Erkrankungen. Dabei wurden spitalweit Ablaufschemata definiert und umgesetzt. Sie gewähren ein einheitliches Vorgehen und eine optimale Verzahnung der verschiedenen am Behandlungsprozess beteiligten Disziplinen. Diese Interdisziplinarität findet auch in der Forschung ihren Ausdruck: Prof. Kucher arbeitet als Co-Investigator in der «Swiss National Venous Thromboembolism Cohort» des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) mit deren Principal Investigator Prof. Drahomir Aujesky hier im Hause sehr eng zusammen.

Ziel des zweiten Projekts ist die Suche nach einer neuen Therapie und nach einem besseren Verständnis der rheumatoiden Arthritis. Der Beitrag von Prof. Peter M. Villiger und Dr. Frauke Förger beschreibt, wie zellbiologische und immunologische Veränderungen im Körper Krankheit und Gesundheit unter unterschiedlichen Bedingungen, zum Beispiel während der Schwangerschaft, modulieren. Zell- und Molekularbiologie gehören zu den Eckpfeilern der Forschungsaktivitäten im Inselspital, die häufig von Medizinerinnen und Ph.D. gemeinsam durchgeführt werden.

Der dritte Beitrag zeigt den anspruchsvollen Prozess der translationalen Forschung. Prof. Andrew Macpherson und Dr. Markus Geuking zeigen die grossen Anstrengungen, die es braucht, um von der krankheitsorientierten Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung zu gelangen, auch wenn die ersten Schritte im Labor sehr erfolgreich verlaufen. Die wichtige Rolle der Zellbiologie und der Molekularbiologie, der Immunologie und der Genetik und damit der Komplexität in der heutigen Medizin wird exemplarisch dargestellt.

Der Beitrag der Proff. Marco Caversaccio, Lutz-P. Nolte und Stefan Weber zeigt, dass die interprofessionelle Forschung nicht ausschliesslich zwischen Medizinerinnen und Biologen stattfinden kann. Die Bedeutung der Integration von Ingenieurwissenschaften in die Entwicklung von zukunftsweisenden neuen medizinischen Technologien am Patienten wird aufgezeigt. Bei der Entwicklung von neuen Geräten und Operationsrobotern muss diese Verflechtung sehr eng sein, weil den Medizinerinnen das technische Know-how und den Ingenieuren die konkrete Fragestellung sowie der Zugang zu Patienten fehlen. Eine Gruppe von Bioingenieuren und Mitarbeitenden stärkt unsere Forschung im medizinisch-technischen Entwicklungszentrum ARTORG (Artificial Organ Center for Biomedical Engineering Research).

Im fünften Beitrag können wir die Entwicklung der Pflegeforschung von der Fachentwicklung hin zur kompetitiven, vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) unterstützten Forschung sehen. Wie der Beitrag von Dr. Elisabeth Spichiger und Francis Grand zeigt, wird ein kantonsübergreifender Approach zwischen den drei Deutschschweizer Universitätsspitalern gepflegt. Auch die interprofessionelle Zusammenarbeit wird zunehmend wichtiger. Die formelle Intensivierung der Zusammenarbeit mit dem Institut für Nursing Sciences der Universität Basel wird im Jahr 2012 eine neue Epoche einläuten.

Im letzten Beitrag von Prof. Kathrin Mühlemann und PD Andri Rauch wird aufgezeigt, wie genetische Faktoren sowohl des Menschen als auch der Viren bei der infektiösen Hepatitis C von Bedeutung sind. Die Chancen und Gefahren der richtigen Interpretation von Gentests im Rahmen des heute oft ohne Erklärungen zitierten Schlagworts der personalisierten Medizin werden am Beispiel der speziellen infektiösen Leberentzündung Hepatitis C aufgezeigt. Die Autoren stehen in engem Kontakt zum Hepatologen Prof. Jean-François Dufour, der solche Tests in grossen Therapiestudien mit neuen Medikamenten anwenden kann.



Matthias Gugger

Prof. Dr. med.,
Direktor Lehre und Forschung

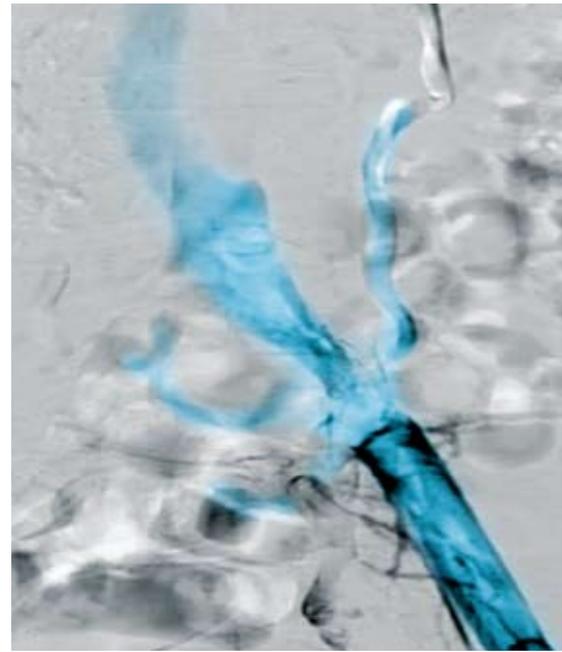


Andreas Tobler

Prof. Dr. med.,
Ärztlicher Direktor,
Stv. des Direktionspräsidenten

«Forschung und Bildung gehören zusammen und sollen ein Feuer entfachen und nicht einen leeren Eimer füllen. In diesem Sinne müssen alle Berufsgruppen, die in den Behandlungsteams beteiligt sind, ihr Wissen und Können mehren, um die Herausforderungen der Zukunft zum Wohle der Patientinnen und Patienten und der Gesellschaft meistern zu können.»

Ulrich von Allmen, Direktor Pflege/MTT



Operationsplanung im Team / Röntgen-Kontrastmitteldarstellung einer Beckenvenen-Thrombose (weisse Aussparungen) / Kathetereingriff einer Lungenembolie.

Dank neuer Ultraschalltechnik in 48 Stunden wieder auf den Beinen

In der Schweiz erleiden pro Jahr etwa 7500 Menschen eine Venenthrombose oder eine Lungenembolie. Die sofortige Behandlung kann lebensrettend sein. Neue Therapien in der Universitätsklinik für Angiologie und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verbessern die Behandlung markant.

Der 76-jährige Erwin Huber hatte zehn Tage nach einer Operation plötzlich Atemnot und erlitt einen Kreislaufzusammenbruch. Die Untersuchungen ergaben, dass beide Lungenarterien von Erwin Huber durch grosse Blutgerinnsel verstopft waren. Eine schnelle Behandlung ist bei solchen Blutgerinnseln entscheidend.*

ge. Da die Blutgefässe in der Lunge vom Herz kommend immer enger werden, bleibt der Embolus früher oder später stecken. Der Patient hat nun eine Lungenembolie. Verstopft ein grosser Embolus ein Lungengefäss, kommt es nicht selten zur Herzschwäche und zum Zusammenbruch des Kreislaufs. Eine unverzügliche Behandlung kann hier zwischen Leben und Tod entscheiden.

Gefährliche Blutgerinnsel

Normalerweise gerinnt das Blut nur in einem verletzten Blutgefäss: Das dadurch entstandene Blutgerinnsel verhindert einen grösseren Blutverlust. Verklumpt das Blut jedoch in einem unverletzten Blutgefäss, so bezeichnet man das als Thrombose. Thrombosen verstopfen diejenigen Gefässe, die das Blut von den Extremitäten zum Herzen zurückführen. Besonders gefährdet für die Bildung von Thrombosen sind Menschen, die sich aufgrund einer Bettlägerigkeit nicht bewegen können (zum Beispiel nach Verletzungen oder Operationen). Als weitere Risiken für die Entwicklung einer Thrombose gelten Tumorkrankheiten, hohes Lebensalter, Herzkrankheiten und bei Frauen die Kombination aus «Pille» und Rauchen. Nicht selten entstehen Thrombosen bei sonst gesunden Menschen ohne erkennbare Risikofaktoren.

Thrombosen entstehen häufig in den grösseren Venen der Beine und des Beckens. Hier verursacht die Thrombose in vielen Fällen einen anhaltenden Blutstau, was zu einer dauerhaften Schädigung des Beines führen kann (postthrombotisches Syndrom).

«Das Inselspital ist in der Behandlung von venösen Thrombosen und Embolien europaweit führend und international anerkannt.»

Prof. Iris Baumgartner, Direktorin und Chefärztin,
Universitätsklinik für Angiologie

Besonders gefährlich für die Patientinnen und Patienten wird es, wenn sich das Blutgerinnsel von der Venenwand ablöst und fortgeschwemmt wird: Unter diesen Umständen wird der Thrombus zum Embolus. Der Embolus «wandert» durch die Venen in Richtung Herz, wird durch die rechte Herzhälfte geschwemmt und landet schliesslich in der Lun-

Klarer Behandlungsablauf – bessere Resultate

Das Inselspital behandelt pro Jahr etwa 300 Personen mit Lungenembolien oder Thrombosen in den Bein- und Beckenvenen (TVT). Die eine Hälfte der Patienten kommt als Notfall ins Inselspital, die andere Hälfte, wie zum Beispiel Herr Huber, entwickelt eine Thrombose oder Embolie als Folge eines Spitalaufenthaltes.

Die schnelle Behandlung von Thrombosen und Lungenembolien erfordert eine optimale Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Disziplinen. Eine Forschergruppe des Inselspitals um Prof. Nils Kucher, Leitender Arzt der Universitätsklinik für Angiologie, hat verschiedene Behandlungspfade erarbeitet, die Tag und Nacht durchgeführt werden können. Um diese Arbeit zu leisten, hat die Spitalleitung vor etwa zwei Jahren für dieses Projekt die finanziellen Mittel zur Verfügung gestellt. Die Ablaufschemata des Inselspitals zur Behandlung von Thrombosen und Embolien sind in Europa einmalig und garantieren einen greifbaren Behandlungsprozess.

Es steht nicht bei jedem Betroffenen zum Vorneherein fest, ob die Auflösung eines Thrombus oder einer Lungenembolie sinnvoll ist. Deshalb entscheiden mehrere Spezialisten für Herz- und Gefässkrankheiten über die Therapiemethode. Je nachdem, ob der Patient zum Beispiel eine lebensbedrohende Lungenembolie oder ein hohes Blutungsrisiko hat, wählen die Spezialisten die passende Behandlungsmethode. Voraussetzungen für das Funktionieren der Behandlungsabläufe sind ein 24-Stunden-Betrieb sowie speziell ausgebildetes Pflege- und Medizinpersonal.

* Name von der Redaktion geändert.

Jeder Patient erhält die optimale Therapie

Auch wenn der Ablauf der Behandlung nach sorgfältiger Untersuchung des Patienten klar ist, so muss noch die ideale Therapiemethode gewählt werden. Grundsätzlich gibt es drei Behandlungsarten:

1. *Infusion mit Medikamenten*, die Blutgerinnsel auflösen können. Diese Medikamente sind nicht für alle Patienten geeignet, da es als Nebenwirkung zu inneren Blutungen kommen kann. Ferner kann ein Thrombus oder Embolus nur bis zu zwei Wochen nach seiner Entstehung medikamentös aufgelöst werden.
2. Für die *operative Therapie*, zum Beispiel einer Lungenembolie, muss die Chirurgin oder der Chirurg den Brustkorb des Betroffenen aufschneiden, um das Blutgerinnsel zu entfernen. Solch ein grosser Eingriff eignet sich jedoch nicht bei allen Patienten.
3. Eine schonende und effektive Methode, einem Thrombus oder Embolus zu Leibe zu rücken, ist der *Kathetereingriff*. Ein dünner Schlauch wird durch das verstopfte Blutgefäss bis zum Thrombus oder Embolus geschoben.

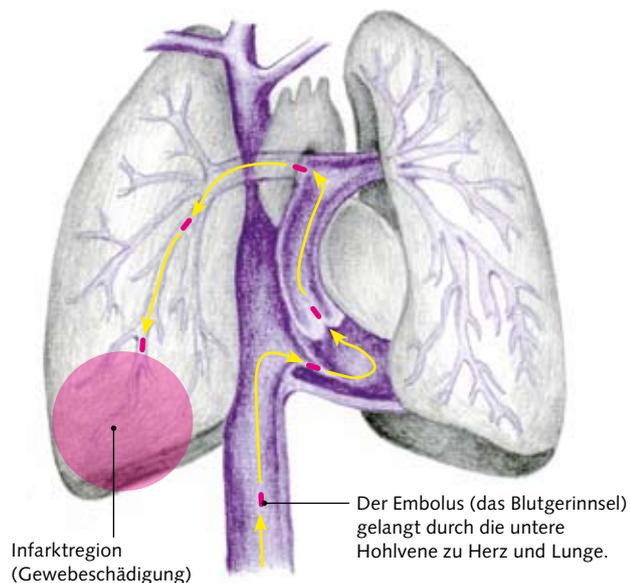
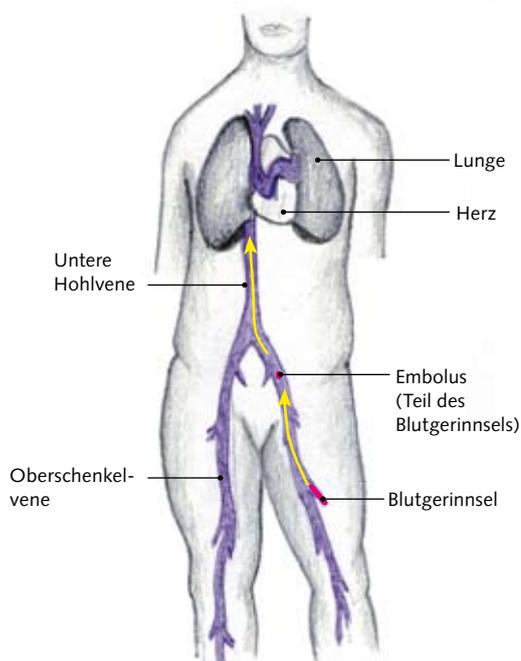
Je nach Methode kann das Blutgerinnsel mechanisch zerkleinert und abgesaugt oder mit Medikamenten vor Ort aufgelöst werden.

Bei der Katheterbehandlung mit lokaler Auflösung des Gerinnsels muss das Medikament gleichmässig im Thrombus oder Embolus verteilt werden. Ein neues, im Inselehospital erfolgreich getestetes Verfahren ermöglicht das Aufweichen des Gerinnsels mittels Ultraschall. Das hat den Vorteil, dass das Medikament tiefer in das Gerinnsel eindringt und so die Auflösungszeit erheblich verkürzt.

Herr Huber wurde im Inselehospital mit dieser Kathetermethode behandelt. Nach etwa 15 Stunden hatten sich Herz- und Lungenfunktion des Patienten erholt und die verstopfte Lungenarterie war wieder durchgängig.

«Durch das Aufweichen des Thrombus mit Ultraschall kann die Dosis der Medikamente deutlich reduziert werden, so dass das Blutungsrisiko vermindert wird.»

Prof. Nils Kucher, Leitender Arzt,
Universitätsklinik für Angiologie



Anatomie einer Lungenembolie.

Schnellere Genesung dank Ultraschall

Nach einer konventionellen Behandlung eines Blutgerinnsels mit Medikamenten (Infusion) liegt der Patient zwischen sieben und zehn Tagen im Spital. Mit der neuen Katheterbehandlung mittels Ultraschall können die meisten Betroffenen bereits nach etwa 48 Stunden nach Hause. Wie funktioniert nun diese neue Therapie?

Die Thrombose hindert das Blut am Fließen und es kommt zu einem Rückstau. Damit das Blut wieder ungehindert fließen kann, muss das Gerinnsel möglichst schnell aufgelöst werden. Die Ärztin oder der Arzt setzt nach einer lokalen Betäubung einen etwa 3 Millimeter langen Schnitt in der Kniekehle oder in der Leiste. Durch diesen Zugang schiebt der Arzt unter Röntgenkontrolle den Katheter, einen dünnen flexiblen Schlauch, durch die Vene bis zum Thrombus. Entlang der Spitze des Katheters befinden sich zahlreiche Ultraschallkristalle und auf der Seite des Katheterschlauches winzige Löcher. Die Energie der Ultraschallkristalle lockert den Thrombus auf, während durch die Löcher im Katheterschlauch ein Medikament kontinuierlich abgegeben wird, das den Thrombus rasch auflöst. Die Ultraschallenergie ist

so gering, dass die Wand des Blutgefäßes keinen Schaden nimmt. Nach etwa 15 Stunden ist das Blutgerinnsel aufgelöst und der Katheter kann entfernt werden. Nach 24 Stunden darf der Patient bereits wieder aufstehen.

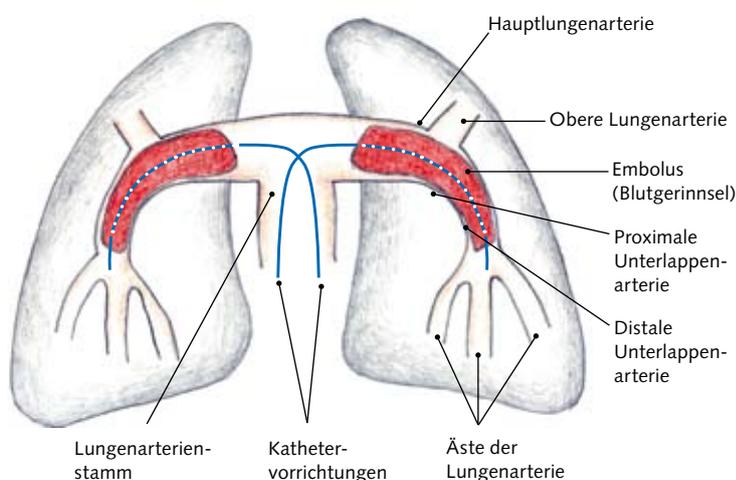
Die Kathetertherapie mit Ultraschall eignet sich nicht nur für Thrombosen, sondern auch für Lungenembolien. Die Lungenembolie von Herrn Huber wurde mit dieser Methode komplett aufgelöst, was einen dauerhaften Herz- und Lungenschaden verhindert hat.

Die Vorteile dieser Kathetertechnik liegen klar auf der Hand:

1. Ein winziger Hautschnitt reicht als Zugang für den Katheterschlauch.
2. Das Blutgerinnsel lässt sich auch mit tiefen Medikamentendosierungen vollständig auflösen: Dies vermindert das Risiko von Neubildungen und von Langzeitkomplikationen wie dem postthrombotischen Syndrom (geschwollene Beine, Schmerzen beim Gehen, dauerhafte Schädigung der Haut).
3. Die Patienten können das Spital bei komplikationslosem Verlauf bereits nach zwei Tagen verlassen.

Die Kathetermethode unter Einsatz von Ultraschall eignet sich für die meisten Betroffenen mit schweren Thrombosen und Lungenembolien. Bei Patienten mit Lungenembolien, die bis ins rechte Herz reichen, oder bei stark erhöhtem Blutungsrisiko ist die chirurgische Entfernung des Blutgerinnsels bisher immer noch die passende Therapiemethode.

Das Team um Prof. Kucher führt im Moment Studien durch, welche die Katheterbehandlung mittels Ultraschall mit anderen Therapiemethoden vergleichen und den positiven Effekt des Ultraschalls bei der Auflösung von Blutgerinnseln klar belegen sollen. In Zukunft könnte die Ultraschallmethode ältere und risikoreichere Therapien vielleicht ersetzen.



Ultraschall-assistierte Auflösungsbehandlung bei akuter Lungenembolie: Schematische Darstellung der Lage von zwei Katheterschläuchen mit Ultraschallkristallen (weisse Punkte) in den Lungenarterien. Die Katheter werden über eine Leistenvene eingeführt und die Katheterspitzen für die Auflösungsbehandlung direkt im Embolus platziert.



Im Forschungslabor der Rheumatologie wird hier mit Hilfe von Zellkulturen die Regulation der rheumatoiden Arthritis (RA) erforscht.

Schwangerschaft bessert rheumatoide Arthritis

Die Gene des Menschen regulieren die biologischen Prozesse im Körper. Ein fein abgestimmtes Konzert von Aktivierung und Hemmung verschiedener Stoffwechselforgänge passt den Organismus an die täglichen Herausforderungen an. Ein beeindruckendes Beispiel hierfür ist die Schwangerschaft: Das Immunsystem der Schwangeren toleriert das Ungeborene als einen immunologischen «Fremdkörper», was als Nebeneffekt zu einer spontanen Besserung der Krankheit führt.

In der Schweiz leiden etwa 50 000 Menschen an rheumatoider Arthritis (früher «chronische Polyarthrit» genannt); drei Viertel davon sind Frauen. Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische Krankheit, welche vor allem die Gelenke der Hände und Füße betrifft. Die Betroffenen leiden unter Schmerzen, Schwellungen und Bewegungseinschränkungen der Gelenke. Die Erkrankung wird durch Störungen im Immunsystem verursacht: Man spricht von einer Autoimmunkrankheit, da sich das Immunsystem gegen körpereigene Zellen und Organe richtet. In den betroffenen Gelenken entsteht eine Entzündung, die – falls unbehandelt – zur Zerstörung von Knorpel und Knochen führt.

«Die spontane Besserung der RA während der Schwangerschaft erlaubt das Erforschen der immunologischen Mechanismen, welche für die Aktivität der RA zuständig sind.»

Prof. Peter M. Villiger, Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik für Rheumatologie,
Klinische Immunologie und Allergologie

Die Behandlung der RA besteht aus einer Kombination verschiedener Medikamente, welche die Entzündung in Schach halten. Da die Krankheit nicht heilbar ist, müssen die Patientinnen und Patienten die Medikamente lebenslang einnehmen. Jüngere Patientinnen mit Kinderwunsch fragen sich, was für Auswirkungen Krankheit und Medikamente auf den Verlauf einer Schwangerschaft haben können.

Eine Krankheit verschwindet

Die 32-jährige Hannah Keller lebt seit fünf Jahren mit der Diagnose rheumatoide Arthritis. Ihre Krankheit begann auf typische Art mit Entzündungen und Bewegungseinschränkungen der Fingergelenke. Bereits ein halbes Jahr nach der Diagnose stellte man erste Gelenkschäden*

fest. Frau Keller nimmt seit zwei Jahren Medikamente (Methotrexat und TNF-Hemmer), welche die Symptome der RA lindern. Frau Keller möchte Kinder und besucht deshalb die Schwangerschaftsrheumatologie-Sprechstunde des Inselspitals. Dort wird sie instruiert, wann sie welches Medikament vor der Planung und dem Beginn einer Schwangerschaft absetzen muss. In der Beratung erfährt sie, dass sie während der Schwangerschaft mit einer Besserung der Krankheit rechnen darf.

Es ist seit längerem bekannt, dass sich bei vielen Frauen mit RA die Krankheit während der Schwangerschaft deutlich bessert. Warum das so ist, untersuchen im Inselspital Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Fachgebietes Rheumatologie und Klinische Immunologie unter der Leitung von Prof. Peter M. Villiger, Chefarzt und Klinikdirektor.

Immunsystem, Schwangerschaft und rheumatoide Arthritis

Das menschliche Immunsystem besteht aus zwei ergänzenden Teilen: dem angeborenen und dem erworbenen. Das angeborene Immunsystem funktioniert, wie der Name andeutet, sofort nach der Geburt und schützt uns gegen zahlreiche Krankheitserreger wie Bakterien und Viren. Das angeborene Immunsystem ist schnell, jedoch nicht besonders präzise. Diesen Mangel gleicht das erworbene Immunsystem aus. Dieses System entwickelt der Mensch während mehrerer Jahre durch Kontakt mit Krankheitserregern. Das erworbene Immunsystem ist im Gegensatz zum angeborenen hochspezifisch und äusserst effektiv. Die erworbene Immunität spielt auch bei der Bekämpfung von Tumorzellen eine entscheidende Rolle.

* Name von der Redaktion geändert.

Für das Immunsystem der angehenden Mutter ist das Ungeborene ein immunologischer «Fremdkörper», da es die Hälfte seiner Gene vom Vater geerbt hat. Zellen des erworbenen Immunsystems müssten das Kind als «körperfremd» erkennen und bekämpfen. Das würde natürlich jede Schwangerschaft sinnlos machen. Damit das Kind ausgetragen werden kann, verändert sich das Immunsystem der Mutter während der Schwangerschaft. Das führt zu folgendem Konflikt: Einerseits darf das mütterliche Immunsystem das Kind nicht attackieren, andererseits muss die Mutter weiterhin gegen Krankheitserreger und Tumoren geschützt werden. In der Schwangerschaft passt sich das Immunsystem an, indem es kompetent in der Abwehr von Infekten und Tumoren bleibt, aber nicht gegen das Kind reagiert.

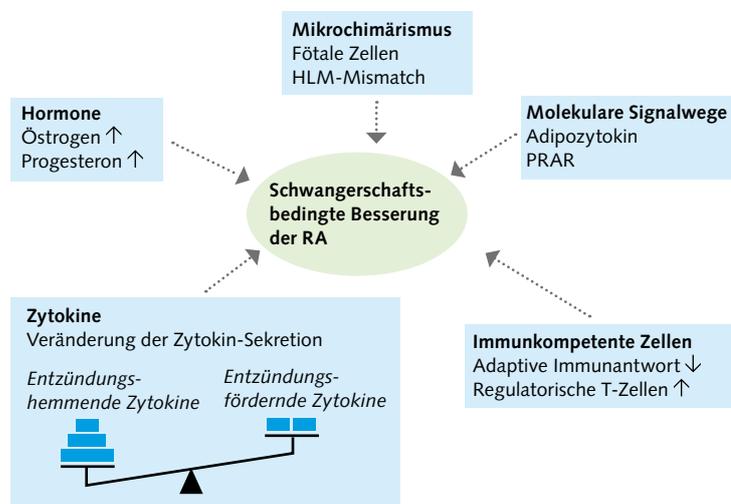
Es gilt als gesichert, dass sich Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis während einer Schwangerschaft bessern. Früher, als es noch weniger wirksame Medikamente gab, «retteten» sich erkrankte Frauen von Schwangerschaft zu Schwangerschaft. Etwa drei Viertel der Patientinnen erleben in der Schwangerschaft eine deutliche Besserung der RA, so dass sie ihre Medikamente absetzen können. Die Patientinnen sind im Verlauf ihrer Schwangerschaft nahezu beschwerdefrei; man spricht von einer Remission der Krankheit. Die Remission hält sich bis etwa sechs Wochen nach der Geburt. Danach stellt sich das Immunsystem auf «Normalbetrieb» um und die RA flammt wieder auf. Häufig zeigt sich die Krankheit nach der Geburt aggressiver als vorher. Die Patientinnen müssen wieder Medikamente einnehmen. Mit der Zeit normalisiert sich die RA auf das Niveau vor der Schwangerschaft. Es ist im Moment noch unklar, warum genau die RA während der Schwangerschaft vorübergehend verschwindet. Das versuchen die Forscher im Inselspital nun herauszufinden.

Schwangerschaft als Modell für neue Therapie der rheumatoiden Arthritis

Die Schwangerschaft ist ein natürliches Modell, mit dem man die Remission der rheumatoiden Arthritis studieren kann. Einfach formuliert, schaltet der Körper der Schwangeren diejenigen Gene aus, die für die Produktion der Abwehrzellen vom Typ T-Lymphozyten (T-Zellen) verantwortlich sind. T-Zellen gehören zum erworbenen Immunsystem und sind wesentlich an der Entstehung der RA beteiligt. Im Gegenzug vermehren sich Abwehrzellen des angeborenen Immunsystems – die Monozyten. Nicht nur die Zahl der T-Zellen und Monozyten wird in der Schwangerschaft verändert, sondern auch deren Aktivität. Diese ganze Umstellung des Abwehrsystems nennen Fachleute einen Zell-Shift.

«Viele der Mechanismen, welche bei der RA in der Schwangerschaft zu einer Besserung führen, sind noch unklar.»

Dr. Frauke Förger, Oberärztin und Leiterin Schwangerschaftsrheumatologie, Rheumatologische Poliklinik



Faktoren, welche bei einer Schwangerschaft eine Besserung der rheumatoiden Arthritis bewirken.

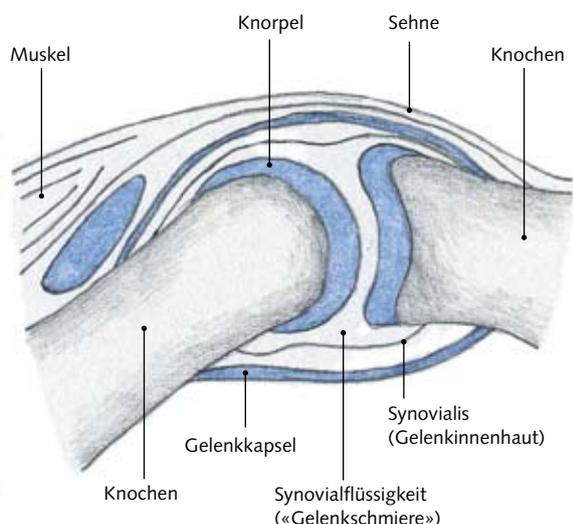
Die Erforschung der einzelnen Schritte dieses Zell-Shifts ist überaus komplex. Basierend auf einer Theorie, testeten die Forscher Unterschiede der Aktivität verschiedener Gene von schwangeren Frauen mit und ohne RA. Besonders aktive und inaktive Gene werden dann zu einem «Pfad» (Pathway) gruppiert. So versucht man zu verstehen, welche Moleküle sich in welchen Zellen verändern. Für die Berner Forscher sind zwei Pathways besonders interessant: der T-Zell- und der Adipozytokin-Pathway. Adipozytokin scheint bei Autoimmunkrankheiten wie der RA eine gewichtige Rolle zu spielen. Es gilt nun zu verstehen, wie sich das Immunsystem während einer Schwangerschaft verändert und welche Faktoren dabei welche Aufgaben übernehmen.

Der Forschungsgruppe im Inselspital geht es darum, den Mechanismus der Krankheit aufzuschlüsseln und so die Grundlagen für die Entwicklung einer neuartigen Strategie zur Behandlung der RA zu liefern. Um diese Arbeit zu leisten, braucht es Patientinnen, die freiwillig bei den Studien mitmachen. Zu diesen Patientinnen gehört auch Frau Keller. Bei der Schwangerschaftsrheumatologie-Beratung erfuhr sie von den Zielen des Berner Forschungsprojektes

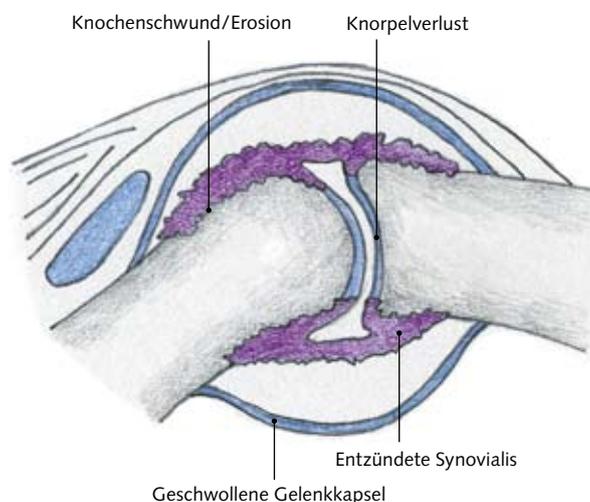
und stimmte einer Teilnahme zu. Während ihrer Schwangerschaft wird bei Frau Keller alle drei Monate Blut für die Studien abgenommen; zuletzt acht Wochen nach der Geburt. In dieser Zeit erhält sie auch Beratung und medizinische Betreuung.

Noch ist die Analyse des genetischen Profils nicht spruchreif

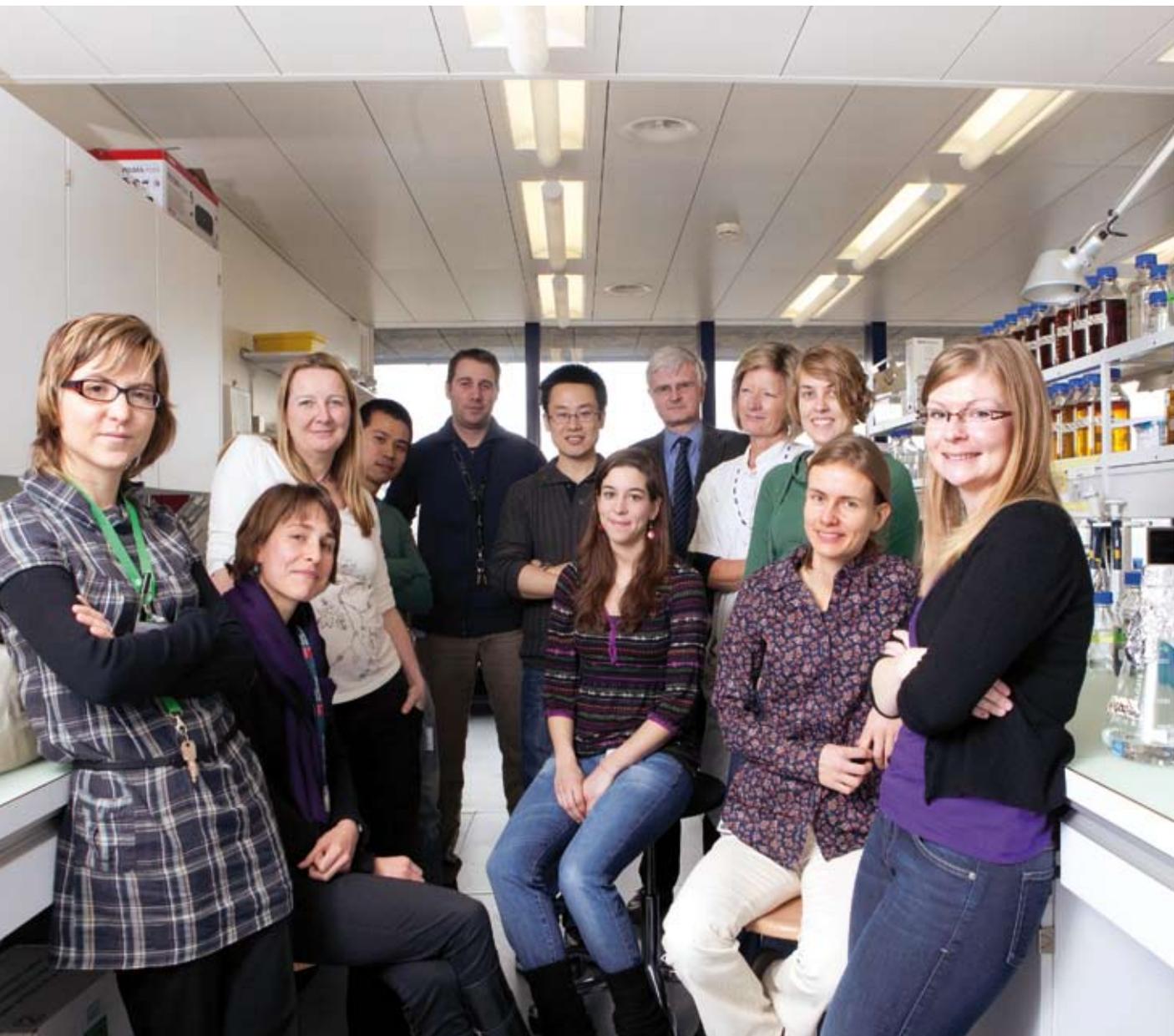
Die Forscher haben bereits Zusammenhänge entdeckt, die bei der Regulation der rheumatoiden Arthritis wahrscheinlich eine Rolle spielen. Wenn diese Erkenntnisse weiter entwickelt werden, besteht die Möglichkeit neuartiger Behandlungen. Sind eines Tages alle Faktoren bekannt, die bei der RA eine Rolle spielen, liesse sich der Ausbruch der Krankheit vermutlich voraussagen und eventuell sogar verhindern. Auch Betroffene, die bereits an RA leiden, werden dank der Kenntnisse ihres Genprofils gezielter behandelt werden können.



Normales Gelenk.



Veränderung des Gelenks bei rheumatoider Arthritis.



Die Forschungsgruppe Gastroenterologie ist den immunologischen und bakteriellen Grundlagen entzündlicher Darmerkrankungen auf der Spur.

Warum nicht alle Menschen an einer chronischen Darmentzündung leiden

Der Mensch lebt seit ewigen Zeiten in einer Symbiose mit Milliarden von Darmbakterien, obwohl das menschliche Immunsystem auf die Abwehr von Bakterien spezialisiert ist. Es stellt sich die Frage, warum uns die Darmbakterien nicht krank machen und das Immunsystem diese Unzahl von «Fremdlingen» toleriert.

Der menschliche Körper besteht insgesamt aus ungefähr 10^{13} Zellen und etwa 10^{14} Bakterien besiedeln den Darm. Das heisst, jeder menschlichen Zelle stehen zehn Darmbakterien gegenüber. Diese Darmbakterien bezeichnet man insgesamt als Darmflora. Bei diesen riesigen Mengen von Bakterien im Darm stellt sich die Frage, warum wir Menschen eine solche Invasion überleben.

Die Darmflora entwickelt sich zwischen Geburt und dem 6. Lebensjahr und verändert sich danach nur unwesentlich. Forscher gehen davon aus, dass es mindestens drei Darmflora-Grundtypen gibt. Ändern sich Ernährung oder Umweltbedingungen, passt sich die Darmflora vorübergehend an. Früher oder später erreicht sie aber immer wieder ihren Ursprungszustand. Sogar nach einer Antibiotikum-Therapie baut sich die Darmflora wieder auf.

Das spezielle Immunsystem des Darms

Die Darmbakterien sind für den Menschen von grossem Vorteil, da sie zum Beispiel bei der Verdauung der Nahrung helfen und wichtige Vitamine liefern. Im Gegenzug ernähren wir die Darmbakterien, indem wir ein nährstoffreiches und wohltemperiertes Habitat (den Darm) zur Verfügung stellen. Mensch und Bakterien leben somit in einer Symbiose. Solange die Bakterien im Darmrohr bleiben, können sie keinen Schaden im Körper anrichten und werden deshalb unter gesunden Umständen vom Immunsystem im Darm toleriert.

«Jeder menschlichen Zelle stehen mindestens zehn Darmbakterien gegenüber.»

Prof. Andrew Macpherson, Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

Das menschliche Immunsystem ist darauf ausgerichtet, Krankheitserreger (Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten) im Körper abzuwehren. Die Darmbakterien werden jedoch in Ruhe gelassen. Wie das genau funktioniert, untersucht ein internationales Forscherteam mit Beteiligung des Inselspitals. Eine Gruppe um Prof. Andrew Macpherson, Klinikdirektor der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Me-

dizin (UVCM) und Chefarzt Gastroenterologie, erforscht dabei die Rolle des Immunsystems im Darm. In Kollaboration mit den Teams der zwei weiteren UVCM-Bereiche Chirurgie (Prof. Daniel Candinas) und Hepatologie (Prof. Jean-François Dufour) untersucht die Forschungsgruppe Gastroenterologie den Effekt der Darmflora auch auf andere Bereiche des Körpers.

Eine dünne Schicht von Epithelzellen und die darüberliegende Schleimhaut des Darms sind die einzigen physikalischen Barrieren, die die Bakterien daran hindern, ins Blut zu gelangen und sich im Körper auszubreiten. Das allein genügt aber noch nicht, um die Darmflora in Schach zu halten. Der grösste Teil aller Immunzellen im Körper befindet sich im Darmgewebe, wo sie ein ausgedehntes Immunnetzwerk bilden. Die Peyer'schen Plaques bilden einen speziellen Teil dieses Netzwerks, da sie direkt unter dem Epithel liegen. In den Peyer'schen Plaques werden unter anderem gewisse Immunzellen dazu angeregt, Antikörper vom Typ IgA (Immunglobulin A) zu produzieren. Bisher vermutete man, dass die Antikörper des Typs IgA lediglich die Schleimhaut bei der Kontrolle der Darmflora unterstützen. Wie man heute weiss, gehen die Funktionen der IgA aber noch weiter: Sie entlasten das Epithel des Darms von Abwehraufgaben, damit sich dieses seinem «Kerngeschäft», der Aufnahme von Nährstoffen, widmen kann. Fehlen die Antikörper, übernimmt die Darmschleimhaut die Kontrolle der Darmflora und vernachlässigt dabei die Verdauung.

Ein weiteres Puzzleteilchen für das Verständnis der Toleranz, die der Mensch seiner Darmflora entgegenbringt, sind die regulatorischen T-Zellen. Auch sie gehören zum Immunsystem des Darms. Die regulatorischen T-Zellen sorgen dafür, dass die riesige Zahl der Bakterien im Darm vom Immunsystem generell toleriert wird. Ein Mangel an regulatorischen T-Zellen führt zu einer Abwehrreaktion des Immunsystems gegen die Darmbakterien, was sich in der Schleimhaut als Entzündungsreaktion zeigt. Solche neuen Kenntnisse über das Immunsystem im Darm könnten die Entstehung chronischer Darmentzündungen wie Morbus Crohn erklären.

Das Loch im Immunsystem

Morbus Crohn gehört zu den häufigsten chronischen Darmentzündungen des Menschen. Die Krankheit verläuft schubweise. Die Patientinnen und Patienten leiden durch ausgedehnte Entzündungen der Schleimhaut des Dün- und des Dickdarms unter enormen Bauchschmerzen und Durchfall. Die meisten Medizinerinnen und Mediziner, die sich mit chronischen Darmentzündungen beschäftigen, stellen sich die Frage: Wie entsteht eine chronische Darmentzündung? Die Ärzte suchen bei Patienten mit dieser Krankheit nach den Mechanismen der Entzündung. Die Forscher im Inselspital fragen sich jedoch: Warum leiden nicht alle Menschen unter einer chronischen Darmentzündung?

Entscheidend für die Balance zwischen den Darmbakterien und dem menschlichen Körper ist die gegenseitige Toleranz und Regulierung. Besteht ein Gleichgewicht von Darmflora und Immunsystem, so fühlt sich der Mensch gesund. Kommt dieses Gleichgewicht durcheinander, können Krankheiten wie Morbus Crohn die Folge sein.

Morbus Crohn ist keine Infektionskrankheit des Darms wie zum Beispiel Cholera oder Typhus, obwohl der Körper des Patienten, wie bei Infektionen üblich, mit einer Entzündung reagiert. Sie wird durch die Zusammenarbeit verschiedener Zellen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems organisiert. Normalerweise liegt der Sinn einer Entzündung darin, gefährliche Krankheitserreger zu bekämpfen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei Patienten mit Morbus Crohn die Immunantwort auf die eigenen Darmbakterien ungewöhnlich heftig ausfällt, aus zum grössten Teil ungeklärten Gründen.

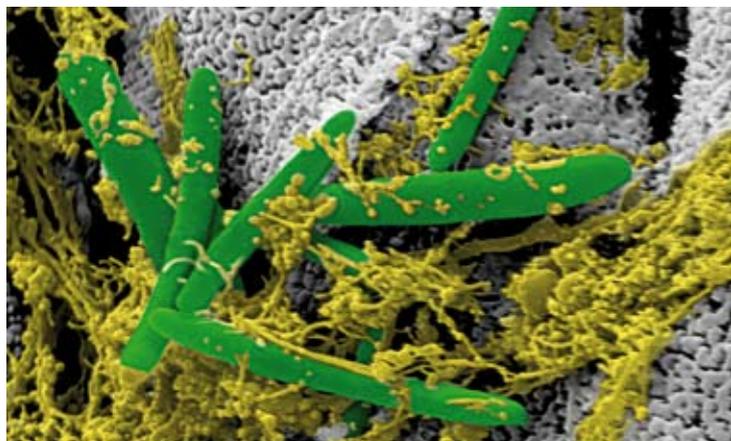
Es ist bekannt, dass mindestens 70 Gene in der Entstehung von Morbus Crohn involviert sind. Bis jetzt kennt man zwei Gene, die eine wichtige Rolle spielen. Die Forscher gehen davon aus, dass es verschiedene Mutationen von ihnen gibt, die einen Einfluss auf die Entstehung der Krankheit haben. Diese «verdächtigen» Mutationen können im Mausmodell simuliert werden. Auf diesem Weg fanden die Forscher heraus, dass bei Morbus Crohn ein Immundefizit vorhanden ist: Die Erkrankten haben quasi ein kleines Loch irgendwo in ihrem Immunsystem. Das Loch ist aber nicht alleine für die chronische Darmentzündung verantwortlich. Erst wenn auch noch

die «richtigen» Darmbakterien vorhanden sind, die dieses Loch im Immunsystem ausnützen und eine Entzündung auslösen, können Krankheiten entstehen. Die Forscher um Prof. Macpherson glauben deshalb, dass Morbus Crohn wahrscheinlich als Folge einer Kombination von Gendefekt, Störung des Immunsystems und Zusammensetzung der Darmflora entsteht. Diese Kombination setzt sich bei jedem Patienten anders zusammen.

Man weiss zum Beispiel, dass bei eineiigen Zwillingen mit genau dem gleichen Gendefekt nicht immer bei beiden Zwillingen die Krankheit ausbricht. Dies liegt sehr wahrscheinlich daran, dass die beiden Zwillinge zwar den gleichen Gendefekt haben, aber nicht die gleiche Darmflora besitzen. Das ist ein klarer Hinweis darauf, dass sowohl die Genetik als auch die Darmflora einen Einfluss auf die Entwicklung der Krankheit haben. Wie bereits erwähnt: Erst die passende Kombination aus Darmflora und Genom des Patienten führt zur Krankheit.

Of Mice and Men

Seit längerem ist klar, dass die Darmbakterien auch bei Gesunden eine Immunreaktion auslösen. Daraus folgt aber normalerweise keine Entzündung. Die Ergebnisse der Forschungen im Inselspital stammen unter anderem aus Versuchen mit Mäusen: Unter strengen Auflagen untersuchen die Forscher am Mausmodell den Stoffwechsel von Darmbakte-



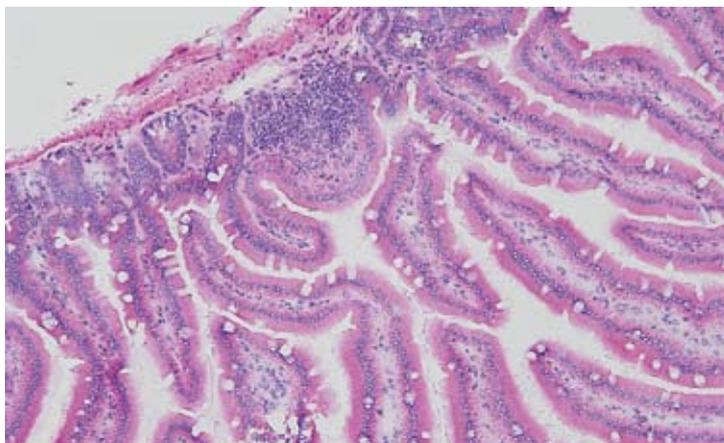
Ein mit dem Elektronenmikroskop aufgenommenes Bild von Darmbakterien (grün) mit Schleimstruktur (gelb) in der Schleimhaut des Colons (grau), das einen Teil des Dickdarms bildet.

rien und deren Zusammenspiel mit dem Immunsystem. Obwohl Mäuse physiologisch relativ weit vom Menschen entfernt sind, dienen die Erkenntnisse aus den Versuchen dem grundsätzlichen Verständnis der Zusammenhänge.

«Wir fragen uns, warum nicht alle Menschen unter einer chronischen Darmentzündung leiden.»

Dr. Markus Geuking, Wissenschaftlicher Oberassistent,
Departement Klinische Forschung, Abteilung
Gastroenterologie

Für die Laborversuche wurde eine vereinfachte Darmflora mit acht verschiedenen Bakterien ausgewählt, die keine Infektionen auslösen. Die Forscher haben den Darm von Mäusen, die keine natürliche Darmflora besitzen, mit der Modelldarmflora kolonisiert. Danach wurde die Reaktion von regulatorischen T-Zellen im Darm und im Körper beobachtet. Die Reaktion fand nur im Darm und nicht in anderen Bereichen des Körpers statt. Durch die Kolonisierung mit der Modelldarmflora wurden die regulatorischen T-Zellen aktiviert. In den darauf folgenden Versuchen schaute man, was passiert, wenn die Aktivierung dieser regulatorischen T-Zellen ausbleibt: Das Immunsystem begann, sich gegen die harmlosen Darmbakterien zu wehren. Mit diesen Untersuchungen konnten die Forscher zeigen, dass

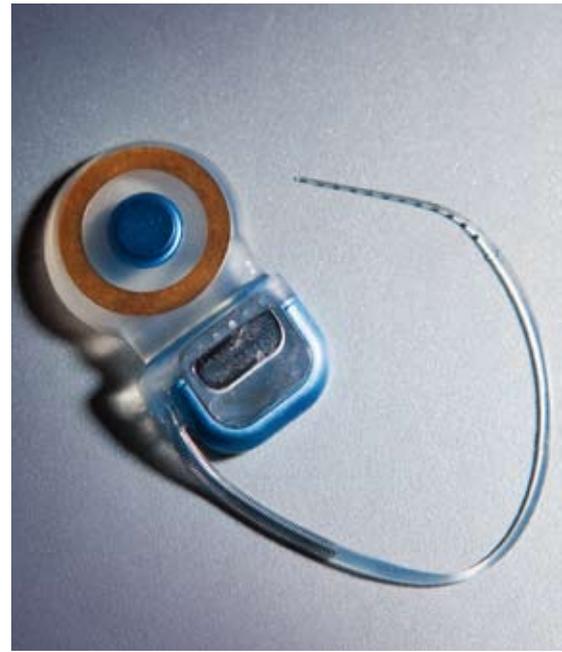


Peyer'sche Plaques im Dünndarm.

sich Immunsystem und Darmbakterien gegenseitig anpassen. Die regulatorischen T-Zellen sind äusserst wichtig für den «Waffenstillstand» zwischen Darmbakterien und Immunsystem. Aus Sicht der Forscher ist es denkbar, dass die regulatorischen T-Zellen in Zukunft eine Therapiemöglichkeit zum Beispiel bei chronischen Darmentzündungen bieten könnten. Die im Mausmodell verwendete Darmflora hat nur wenig Ähnlichkeit mit der menschlichen. Ein Ziel der Forscher ist es, diese Darmflora mit zusätzlichen Bakterienspezies zu ergänzen und somit der menschlichen Darmflora anzupassen. Die Modelldarmflora wurde bislang benutzt, weil sie stabil und sehr gut untersucht ist. Wenn mehr Bakterienarten dazukommen, vermehren sich auch das genetische Material und damit die Wechselwirkungen zwischen Bakterien und Immunsystem. Für die Grundlagenforschung braucht es aber einfache Modelle, die vergleichbar sind.

Der lange Weg zur medizinischen Anwendung

Bis aus den Versuchen der Forschergruppe im Inselspital eine Therapie gegen chronische Darmentzündungen entsteht, werden noch etwa 20 Jahre vergehen. Basisforschung ist trotz des grossen Zeitrahmens unverzichtbar für den Fortschritt von medizinischen Behandlungen. So wurden zum Beispiel in den Siebzigerjahren die ersten Publikationen über monoklonale Antikörper veröffentlicht, von denen heute Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn und anderen chronischen Entzündungskrankheiten profitieren. Aus diesen Antikörpern stellt man Medikamente her, die gezielt gegen die Entzündungen wirken. Bevor diese Medikamente zur Verfügung standen, mussten etwa 40 % der Patienten mit chronischer Darmentzündung operiert werden. Durch den Einsatz monoklonaler Antikörper können nun viele Operationen vermieden werden. Da solche Arzneimittel in das Immunsystem eingreifen, muss vor der Markteinführung klar sein, wie und wo genau die Substanzen wirken. Die Grundlagenforschung liefert hier wichtige Erkenntnisse über die komplexen Zusammenhänge im Immunsystem. Auch wenn der Weg von der Grundlagenforschung bis zur konkreten Anwendung in der Medizin weit ist, lässt die Motivation der Forscher im Inselspital nicht nach. Es ist vielmehr der Reiz des Unbekannten und Neuen, der diese Menschen antreibt.



Besser sehen und hören: Der ARTORG-Operationsroboter vereinfacht das Einsetzen eines Cochlea-Implantats im Innenohr.

Operationsroboter: des Chirurgen langer Arm

Hören ist ein zentrales Element der menschlichen Kommunikation. Früher hatte Taubheit die Ausgrenzung aus der Gesellschaft zur Folge. Das ist heute nicht mehr so: Dank winzigen Hörgeräten, die direkt im Innenohr platziert werden, hören viele schwerhörige und taube Menschen fast normal. Mit innovativen Operationsmethoden lassen sich die immer kleiner werdenden Hörgeräte schnell und schonend implantieren.

Die Chirurgie hat in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht. Die technischen Entwicklungen führen zu immer kleineren Operationsfeldern. Für die Patientinnen und Patienten bedeutet das schnellere Operationen mit winzigen Haut- und Weichteilschnitten und somit auch geringem Infektionsrisiko. Grundsätzlich geht die Entwicklung der meisten chirurgischen Fachgebiete in Richtung endoskopischer Operationstechnik («Schlüsselloch»-Chirurgie).

Im Inselspital Bern und im ARTORG Center for Biomedical Engineering Research der Universität Bern wird zurzeit unter der Leitung von Prof. Marco Caversaccio, Prof. Lutz-P. Nolte und Prof. Stefan Weber an einer Operationstechnik zur Implantation von winzigen Mini-Hörgeräten (Cochlea-Implantate) geforscht. Hierbei bohrt die Chirurgin oder der Chirurg mithilfe eines Operationsroboters mit Navigationssystem millimetergenau einen Zugang zum Innenohr.

«Nur Chirurgen mit jahrelanger Erfahrung in der konventionellen Operationstechnik können die robotergesteuerte Operation durchführen.»

Prof. Marco Caversaccio, Direktor und Chefarzt,
Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenkrankheiten (HNO), Kopf- und Halschirurgie

Operieren auf kleinstem Raum

Bis ein Mensch einen Ton oder ein Geräusch wahrnehmen kann, braucht es eine aufwendige Verarbeitung der Schallwellen, die an die Ohren gelangen. Zuerst dringt der Schall durch das äussere Ohr zum Trommelfell. Dieses bildet die Grenze zwischen äusserem Ohr und Mittelohr. Hier werden die Schallwellen in mechanische Bewegung umgewandelt und durch das Mittelohr dank winzigen beweglichen Knöchelchen zum Innenohr transportiert. Das Innenohr ist wie ein Schneckenhaus gebaut, das mit Flüssigkeit gefüllt ist. In dieser Hörschnecke (Cochlea) erzeugen die Gehörknöchelchen eine Welle in der Cochlea-Flüssigkeit, was wiederum winzige Sinneshärchen reizt. Von den Sinneshärchen leiten Nerven die Information an das Gehirn und ... wir hören etwas.

Bei Schwerhörigkeit oder Taubheit wird der Schall auf seinem Weg ins Gehirn jedoch behindert. Solange die Nervenleitungen vom Innenohr zum Gehirn intakt sind, kann den Betroffenen ein winziges Hörgerät (Cochlea-Implantat) direkt in das Innenohr eingebaut werden. Bei der herkömmlichen Operation muss zuerst eine grosse Mulde in den Schädelknochen hinter dem Ohr (Mastoid) gefräst werden. Danach eröffnet der Chirurg das Mittel- und das Innenohr und schiebt einen dünnen Schlauch, den Elektrodenträger des Cochlea-Implantats, in das Innenohr. Der Elektrodenträger ist mit einem Stimulatorgehäuse ausserhalb des Ohres verbunden. Dieses Gehäuse leitet die Schallwellen als elektrische Signale direkt ins Innenohr. Von dort werden sie durch den Hörnerv an das Gehirn geleitet und verarbeitet. Das Gehirn des Patienten «übersetzt» die elektrischen Signale in Töne und Geräusche.

Ein heikler Moment bei der Cochlea-Implantation ist der Durchgang durch das Felsenbein, den Teil des Schädels direkt hinter der Ohrmuschel. Auf kleinstem Raum befinden sich zwei Nerven, welche für die Gesichtsmuskulatur (Nervus facialis) und den Geschmackssinn (Chorda tympani) zuständig sind. Zwischen diesen Nerven, die nur wenige Millimeter auseinanderliegen, muss der Chirurg hindurchbohren, um ins Mittelohr zu gelangen. Werden diese Nerven verletzt, können die Gesichtsmuskeln gelähmt und der Geschmackssinn eingeschränkt sein.

Prof. Caversaccio und sein Team wollen nun mit dem neuen ARTORG-Operationsroboter die Implantation eines Innenohr-Hörgerätes vereinfachen.

Innovative Forschung im Inselspital

Robotergesteuerte endoskopische Operationsmethoden sind eine Weiterentwicklung dieser Operationstechniken. Ein Endoskop ist ein dünner Schlauch, in dessen Spitze eine winzige Kamera oder ein Operationswerkzeug eingebaut ist. Der Chirurg steuert von aussen das Endoskop durch den Körper des Patienten und kann zum Beispiel Gewebe entnehmen, einen Tumor entfernen oder ein Blutgerinnsel auflösen. Endoskopische Operationen, die mit Hilfe von Robotern durchgeführt werden, sind nicht neu: Sie werden seit längerem in der Gynäkologie, Urologie sowie in der Viszeral- und der Neurochirurgie benutzt.

Der Einsatz von Robotern in der Hals-, Nasen- und Ohrenchirurgie ist noch Neuland. Das Inselspital ist führend auf diesem Fachgebiet und gehört international zu den Top-5-Instituten, die diese Operationstechnik erforschen und entwickeln. Die Forscher um Prof. Caversaccio haben für diese Arbeit den KTI Swiss Medtech Award 2011 erhalten. Die Forschungsgruppe setzt sich aus Spezialisten verschiedener Disziplinen zusammen. Neben den Ärzten der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten (HNO), Kopf- und Halschirurgie und den Wissenschaftlern des ARTORG Center ist auch ein Hörgerätehersteller in das Projekt einbezogen. Seit fünf Jahren wird die Grundlagenforschung in diesem Bereich mit Mitteln des vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) geförderten Nationalen Forschungsschwerpunktes Co-Me (Computer-Aided and Image-Guided Medical Interventions) sowie der Kommission für Technologie und Information des Bundes (KTI) unterstützt. Ausserdem plant das Team nun die Vorbereitung des Patienteneinsatzes des ARTORG-Operationsroboters zur minimalinvasiven Implantation eines Innenohr-Hörgerätes.

Der Operationsroboter wiegt nur 5 Kilogramm und ist mit einem hochgenauen Navigationssystem ausgerüstet. Um solche neuen Systeme entwickeln zu können, ist die Zusammenarbeit der Forscher aus dem Inselspital und aus dem ARTORG Center mit Fachhochschulen und Firmen aus dem Kanton Bern sehr wichtig.

Per Navi ins Innenohr

Der ARTORG-Operationsroboter ist dank seinem geringen Gewicht und der bescheidenen Grösse in jedem Operationssaal einsetzbar. Der Roboter soll helfen, den Zugang zum Innenohr möglichst klein zu halten und sicher zwischen den beiden Nerven im Mittelohr hindurchzunavigieren. Im Gegensatz zur herkömmlichen Operation hat das Bohrloch lediglich den Durchmesser eines Zündholzes. Das eingebaute Navigationssystem ermöglicht es, die Bewegungen so präzise durchzuführen, dass es während der Operation keine Abweichungen von mehr als 0,5 Millimeter gegenüber der Ideallinie gibt. In aktuellen Laborexperimenten konnte diese Genauigkeit bereits bestätigt werden. Wie präzise das Navigationssystem den Roboter steuern kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Das Navigationssystem wird mit den Daten von hochauflösenden Röntgenbildern «gefüttert» (Digital Volume Tomographie, DVT). Im Moment wird an einer höheren Bildauflösung gearbeitet, was die Navigation noch genauer macht.
- Der Kopf des Patienten darf sich während der Operation keinen Millimeter bewegen. Es gibt in der Neurochirurgie bereits Vorrichtungen zur Fixierung des Kopfes, die auch für die Cochlea-Implantation geeignet wären.
- Innerhalb des engen Bohrloches kann der Chirurg nicht unter Sicht arbeiten, für eine Kamera ist ebenfalls kein Platz. Zurzeit laufen Versuche, ein EMG-basiertes Gesichtsnerven-Monitoring ins Bohrsystem zu integrieren. Dabei wird ein akustisches Alarmsignal ausgelöst, sobald der Bohrer zu nah an den Gesichtsnerv herankommt.
- Beim Auftreten von Problemen muss der Chirurg, der den Operationsroboter steuert, jederzeit in der Lage sein, die Operation konventionell durchzuführen. Es ist keineswegs das Ziel, dass der erfahrene Chirurg durch einen Roboter ersetzt wird. Der Operationsroboter agiert lediglich als präziser Instrumentenhalter, sozusagen als verlängerter Arm des Chirurgen. Sämtliche Entscheidungen während des Eingriffs werden vom Chirurgen und nicht vom Roboter getroffen.

«Auch wenn der Roboter im Vordergrund der Wahrnehmung steht, dreht sich dieses Projekt vor allem um die erreichbare Präzision in klinischen Abläufen.»

Prof. Stefan Weber, ARTORG Center for Biomedical Engineering Research

Die Forschungsgruppe um Prof. Caversaccio muss diese und weitere Faktoren bei der Weiterentwicklung des ARTORG-Operationsroboters berücksichtigen und optimieren. Die robotergesteuerte Insertion von Cochlea-Implantaten wird bislang an menschlichen Schädelmodellen getestet. Prof. Caversaccio rechnet damit, dass der Operationsroboter etwa im Jahr 2013 bei Patienten eingesetzt werden kann. Geeignet für diese Operation sind nicht nur taube und schwerhörige Patienten, sondern auch Menschen mit angeborenen Anomalien des Gehörs. Missbildungen von Ohren, Mittel- und Innenohr sind vor

allein bei Kindern häufige Ursachen einer Taubheit oder Schwerhörigkeit. Die robotergesteuerte Implantation eines Hörgerätes spart etwa einen Viertel der Zeit einer herkömmlichen Operation. Da der Roboter im Vergleich zur herkömmlichen Operation nur ein kleines Loch bohrt, ist es denkbar, dass die Operation aufgrund der geringen Invasivität künftig ambulant durchgeführt werden könnte. Das würde die Spitalkosten deutlich senken.

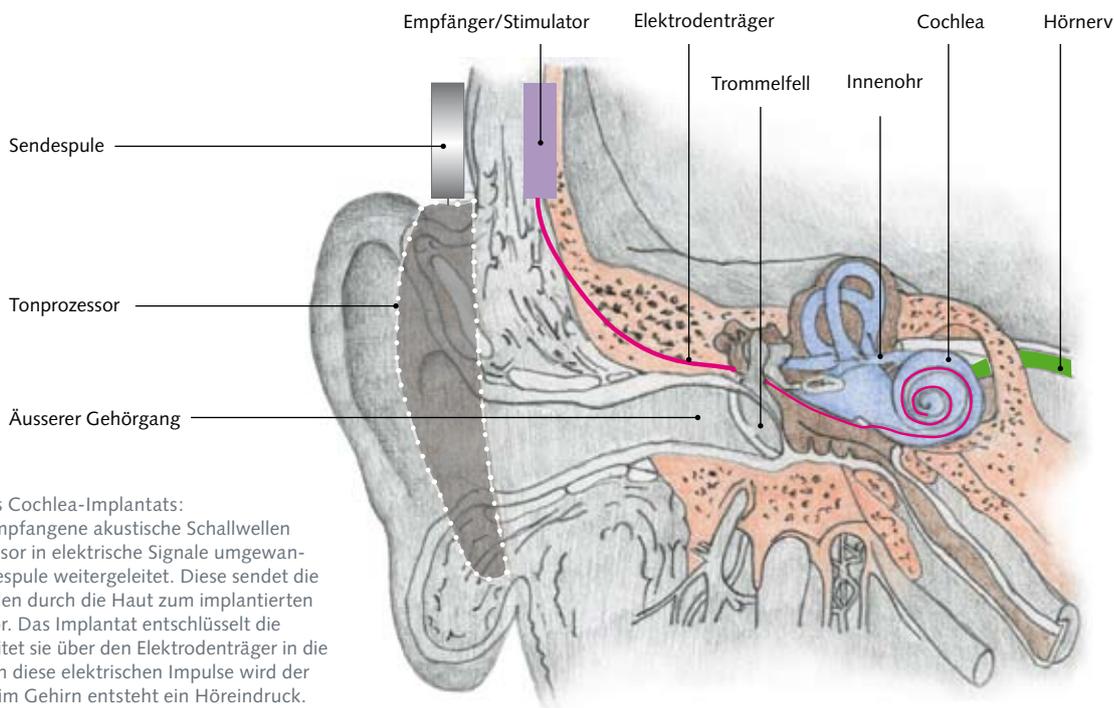
«Dieses Projekt ist ein Paradebeispiel für gelebte translationale Forschung. Unser Ziel ist die Umsetzung der Forschungsergebnisse im Rahmen eines klinischen Kompetenzzentrums für Cochlea-Implantation im Inselspital.»

Prof. Lutz-P. Nolte, Direktor, ARTORG Center for Biomedical Engineering Research

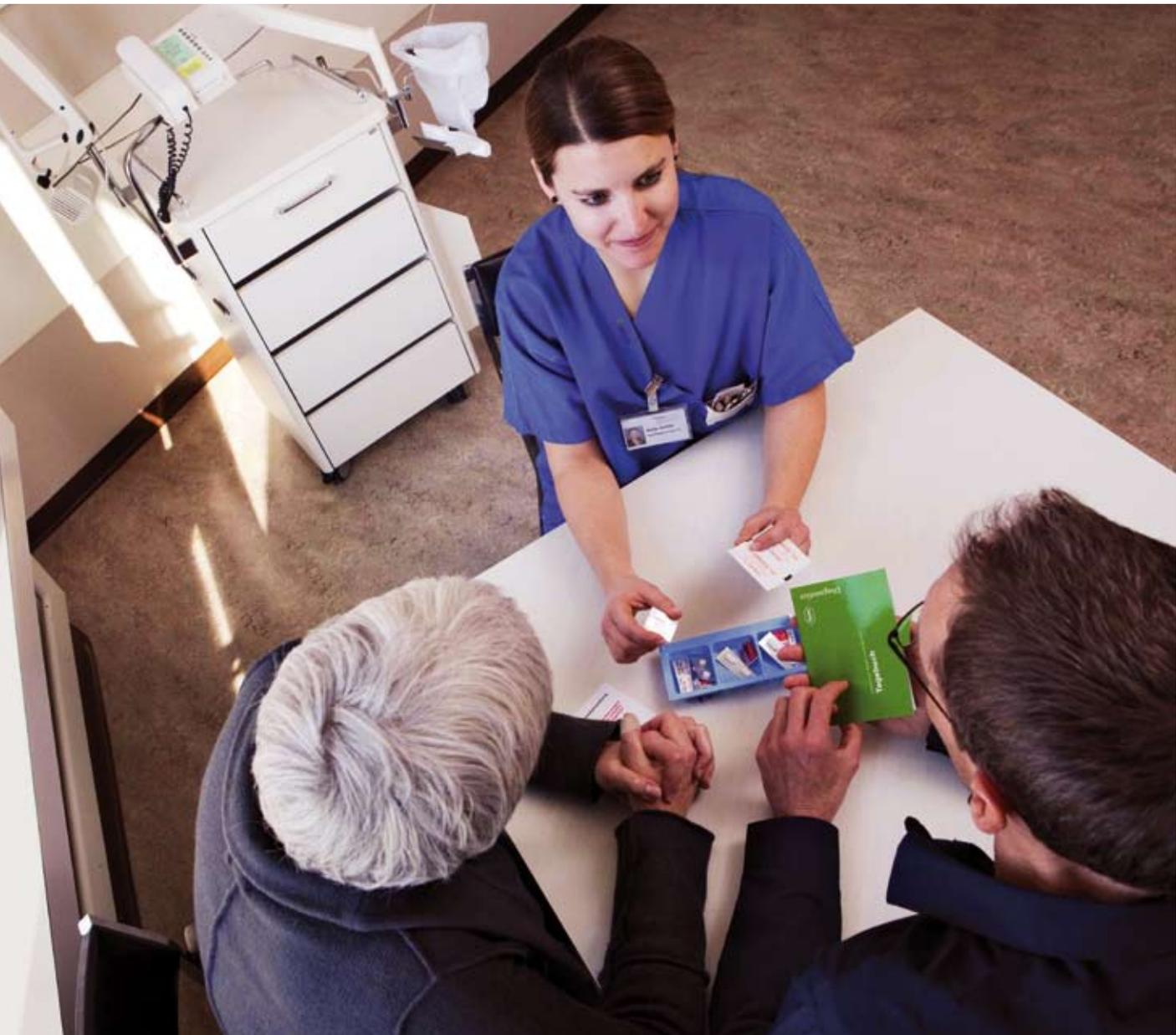
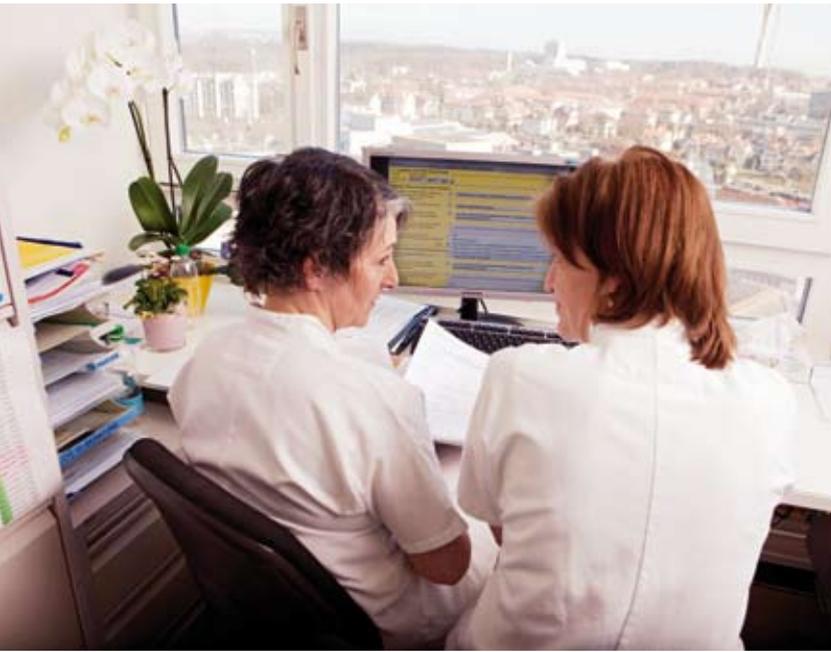
Blick in die nahe Zukunft

Bevor der ARTORG-Operationsroboter etwa im Jahr 2013 im Inselspital zur Anwendung kommt, müssen noch einige administrative Hürden genommen werden. 2012 sind die Einreichung einer Pilot-

studie bei der Ethikkommission und die Anmeldung des Systems beim Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) geplant. Anschliessend an jede Operation mit einem menschlichen Schädelmodell öffnen die Forscher die Schädelknochen, um zu sehen, wie genau der Roboter den Kanal gebohrt hat und ob die Nerven im Mittelohr verletzt wurden. Diese Nachuntersuchungen werden mit bildgebenden Verfahren dokumentiert. Diese Dokumentation ist grundlegend für die Vorstellung der Operationsmethode bei der Ethikkommission und der Swissmedic. Erst wenn die Operation mit dem Roboter perfekt funktioniert, kommt die Methode bei Patienten zum Einsatz. Sollte sich die Implantation eines Hörgerätes mit der Robotertechnik durchsetzen, könnte das auch die Technik der Innenohr-Hörgeräte verändern. Aus diesem Grund sind verschiedene Hersteller von Hörimplantaten an diesem Projekt interessiert. Die Forscher gehen davon aus, dass die schonende und schnelle Operationstechnik für den Patienten Verbesserungen sowie Einsparungen für das Gesundheitswesen bringen wird. Dieser Nachweis wird künftig im Rahmen grösserer multizentrischer Studien zu erbringen sein. Nicht zu vergessen ist die Möglichkeit, dass aus diesem Projekt der Entwicklung neuer Operationstechniken weitere Projekte hervorgehen, die ohne diese Vorarbeit nie entstanden wären.



Funktionsweise eines Cochlea-Implantats:
Über ein Mikrofon empfangene akustische Schallwellen werden im Tonprozessor in elektrische Signale umgewandelt und an die Sendespule weitergeleitet. Diese sendet die Signale per Radiowellen durch die Haut zum implantierten Empfänger/Stimulator. Das Implantat entschlüsselt die Informationen und leitet sie über den Elektrodenträger in die Cochlea weiter. Durch diese elektrischen Impulse wird der Hörnerv stimuliert – im Gehirn entsteht ein Höreindruck.



Die Auswirkungen von SwissDRG auf Pflegekontextfaktoren werden in einem SNF-Projekt evaluiert.

Einfluss der DRG-Finanzierung auf Pflegekontextfaktoren

Die DRG-Begleitforschung ermittelt ein System zur Überwachung des Einflusses der DRG-Finanzierung auf die Rahmenbedingungen der Pflege in Schweizer Akutspitälern. Das Inselspital macht aktiv mit.

Mit der Einführung von SwissDRG (Swiss Diagnosis Related Groups Fallpauschalen) per 1. Januar 2012 gilt für alle Schweizer Spitäler ein neues Finanzierungssystem: In der Praxis bedeutet SwissDRG, dass jede Patientin und jeder Patient nach Haupt- und Nebendiagnosen, Therapie, Alter und Geschlecht einer Fallgruppe zugeordnet wird und die Leistungen des Spitals mit einer entsprechenden Pauschale abgegolten werden. Angestrebt wird das Optimieren von Prozessen mit entsprechender Kostenreduktion, um damit zu einem wirtschaftlich tragbaren Gesundheitssystem beizutragen.

«Dank einer methodischen Datenerhebung und -auswertung erhalten Leitungspersonen dringend nötige Grundlagen zum Steuern von Entwicklungsprozessen in der Pflege.»

Dr. Elisabeth Spichiger, Studienleiterin
«DRG Begleitforschung Pflege», Direktion Pflege/MTT

Aus anderen Ländern sind nach der Einführung von DRG unterschiedliche und zum Teil konträre Entwicklungen in der Pflege bekannt. Mehrere Studien zeigten, dass Mortalität und Patientenzufriedenheit unverändert blieben.¹ Andere Studien dagegen berichteten von eher negativen Auswirkungen²: Eine amerikanische Literaturstudie³ besagt zum Beispiel, dass die grössere Leistungsdichte und die Komplexität einerseits höhere Anforderungen an die Kompetenzen der Pflegefachpersonen stellen und andererseits die Zeit zur Weiterentwicklung der Pflege reduzieren. In der Folge sanken Pflegequalität sowie Patientensicherheit und -zufriedenheit, während Komplikationsraten und Mortalität anstiegen. Pflegefachpersonen sahen sich zunehmend mit Situationen konfrontiert, in denen sie ihren beruflichen und ethischen Ansprüchen gegenüber Patienten nicht mehr gerecht werden konnten.

Die verschiedenen Studien aus dem Ausland lassen also keine einheitlichen Schlüsse zu für die Auswirkungen der DRG-Finanzierung auf den Pflegebereich. Die Einführung von SwissDRG könnte unter Umständen zu einer Veränderung der für die Pflege notwendigen Rahmenbedingungen (Pflegekontextfaktoren) führen und so Pflegequalität und -ergebnisse beeinflussen.

«DRG Begleitforschung Pflege» im Inselspital

Pflegekontextfaktoren sind relevante Parameter, welche das Erbringen der Pflege als Dienstleistung wesentlich beeinflussen. Dazu gehören beispielsweise Pflegekomplexität, Arbeitsbelastung, Autonomie der Pflegenden und Zufriedenheit mit der Stelle. Um in der Schweiz auch in Zukunft eine kompetente Pflege anbieten zu können und die Qualität zu sichern, sind Pflegekontextfaktoren und deren Einfluss auf Pflegequalität und Patientenresultate durch ein kontinuierliches Monitoring zu messen und zu dokumentieren. Es gilt, die Auswirkungen von SwissDRG im Spitalalltag aufzuzeigen. Dafür werden Kennzahlen vor und nach der Einführung von SwissDRG benötigt, die einen Vergleich mit dem früheren System erlauben. Zu diesem Zweck entwickelte eine Gruppe unter der Leitung des Instituts für Biomedizinische Ethik der Universität Zürich das Sinergia-Forschungsprojekt «Assessing the impact of Diagnosis Related Groups (DRG) on patient care and professional practice: an interdisciplinary approach», das auch beim Schweizerischen Nationalfonds (SNF) Unterstützung fand. Angestrebt wird mit dem Projekt der Aufbau eines umfassenden Evaluations- und Monitoringsystems, das die Auswirkungen der DRG-Einführung in ethischer, rechtlicher und sozialer Hinsicht untersuchen will. Ein Teil dieses Sinergia-Forschungsprojektes ist

¹ Braun, B., Müller, R. (2006). Versorgungsqualität im Krankenhaus aus der Perspektive der Patienten. In Zentrum für Sozialpolitik ZeS, Bremen (Ed.). Schwäbisch Gmünd: GEK, Gmünder ErsatzKasse, Bereich Gesundheitsanalyse.

Kahn, K. L., Rogers, W. H., Rubenstein, L. V., Sherwood, M. J., Reinisch, E. J., Keeler, E. B. et al. (1990). Measuring quality of care with explicit process criteria before and after implementation of the DRG-based prospective payment system. *Journal of the American Medical Association*, 264(15), 1969–1973.

² Aiken, L. H. (2008). Economics of nursing. *Policy, Politics, and Nursing Practice*, 9(2), 73–79.

Kramer, M., Schmalenberg, C. (1987). Magnet hospitals talk about the impact of DRGs on nursing care – Part I. *Nursing Management*, 18(9), 38–42.

³ Norrish, B. R., Rundall, T. G. (2001). Hospital restructuring and the work of registered nurses. *Milbank Quarterly*, 79(1), 55–79, IV.

das Projekt «Monitoring des Einflusses der DRG auf Pflegekontextfaktoren in Schweizer Akutspitälern», kurz «DRG Begleitforschung Pflege»⁴, an dem sich das Inselspital aktiv beteiligt.

Ziel der Studie ist die Entwicklung eines Monitoringsystems zur kontinuierlichen Überwachung des Einflusses von SwissDRG auf einzelne Pflegekontextfaktoren. Dabei wird von folgenden Annahmen ausgegangen: 1. Durch die Einführung von SwissDRG werden mehrere Pflegekontextfaktoren beeinflusst und diese Faktoren wiederum wirken sich direkt oder indirekt auf Pflegequalität und pflegesensitive Patientenergebnisse aus. 2. Die eingesetzten Messinstrumente sind ausreichend zuverlässig, valide und handhabbar, um sie für ein kontinuierliches Monitoring einzusetzen. Mit der Studie

- wird ein erstes Monitoring von Pflegekontextfaktoren durchgeführt und damit werden Ausgangsdaten vor Einführung von SwissDRG erhoben,
- wird der Einfluss von Pflegekontextfaktoren auf Pflegequalität und Patientenergebnisse untersucht,
- werden Zusammenhänge zwischen Pflegekontextfaktoren, Pflegequalität und Patientenergebnissen dargestellt,
- werden Erfahrungen von Pflegefachpersonen mit den gegebenen Pflegekontextfaktoren beschrieben und
- werden Resultate mit denjenigen der anderen Substudien des Sinergia-Projektes verglichen.

Methodisch handelt es sich um eine Evaluationsstudie mit einem Mixed Methods Design. Zuerst werden quantitative Daten zu Pflegekontextfaktoren und Patientenergebnissen mittels einer Querschnitterhebung erfasst. Auf Seite der Patienten werden beispielsweise Daten zur Aufenthaltsdauer, Komplexität der Pflege, zu Stürzen und Dekubitus erhoben, auf Seite der Pflege zum Beispiel Daten zum Skill-/Grademix, zum Führungsverhalten, zur Arbeitszufriedenheit und -belastung, zu moralischem Stress sowie zur Pflegequalität. Diese Daten werden mit deskriptiver und schliessender Statistik analysiert. Dabei werden die Daten in Abhängigkeit des Skalenniveaus und der Verteilung untersucht und auch multiple Regression sowie Varianzanalyseverfahren angewandt. Je nach Datenart und Datenlage kom-

men nicht parametrische Verfahren zum Einsatz. Anschliessend werden qualitative Daten mittels Fokusgruppeninterviews gesammelt. Diese Daten werden systematisch und regelgeleitet zusammengefasst unter Anwendung inhaltsanalytischer Methoden.

Stand des Projektes

Während einer Vorbereitungsphase wurde, gestützt auf Literatur und eine am Universitätsspital Basel bereits durchgeführte Untersuchung, ein konzeptuelles Modell mit entsprechenden Messinstrumenten entwickelt. Für zwei Konzepte dieses Modells («moralischen Stress» und «Komplexität der Pflege») gelang es nicht, geeignete Instrumente zu finden. Deshalb wurden diese neu entwickelt und in einer Pilotstudie am Universitätsspital Zürich getestet. Die quantitativen Daten wurden von Oktober bis Ende Dezember 2011 in den fünf teilnehmenden Spitälern erhoben. Dabei wurden alle in der Pflege am Bett tätigen diplomierten Pflegefachpersonen und ihre direkten Vorgesetzten über die Studie informiert und gebeten, an einer Online-Umfrage teilzunehmen. Zusätzlich wurden Daten aus der Spitalstatistik erhoben, zum Beispiel zum Skill-/Grademix, und in den Kliniken wurde während eines Monats bei allen Patienten die Komplexität der Pflege eingeschätzt.

Durchführung der Studie im Inselspital

Was bedeuten die Teilnahme an der Studie und das Erheben der quantitativen Daten konkret für das Inselspital? Dr. Elisabeth Spichiger, Studienleiterin im Inselspital und Mitglied der Steuergruppe, sowie Francis Grand, Studienmitarbeiter und Mitglied der Projektgruppe, waren bereits ab Herbst 2010 in die Vorbereitungen eingebunden. Die Projektgruppe ist für die eigentliche Durchführung der Studie zuständig und setzt sich aus Mitarbeitenden aller beteiligten Spitäler zusammen.

⁴ «DRG Begleitforschung Pflege» ist ein gemeinsames Forschungsprojekt des Zentrums Klinische Pflegewissenschaft des Universitätsspitals Zürich, der Abteilung Klinische Pflegewissenschaft des Universitätsspitals Basel und des Bereichs Fachentwicklung und Forschung, Direktion Pflege/MTT des Inselspitals, Universitätsspital Bern. Das Kantonsspital Winterthur und die Betriebe der Solothurner Spitäler AG arbeiten ebenfalls mit. Das Projekt wird neben dem SNF durch den Käthe-Zingg-Schwichtenberg-Fonds, die Gottfried und Julia Bangarter-Rhyner-Stiftung sowie die Olga Mayenfisch Stiftung mitfinanziert.

Die möglichen Auswirkungen von SwissDRG sind für alle Kliniken ein sehr aktuelles Thema und das Erfassen von Ausgangsdaten vor der Einführung wurde als methodisch wichtig eingeschätzt. Entsprechend gross waren das Interesse für die geplante Studie und die Bereitschaft zur Teilnahme.

«Die Studie stösst auf grosses Interesse und Bereitschaft zur Teilnahme, da die möglichen Auswirkungen von SwissDRG für alle Kliniken ein sehr aktuelles und kontroverses Thema sind.»

Francis Grand, wissenschaftlicher Mitarbeiter,
Direktion Pflege/MTT

Ab Oktober wurden klinikweise alle Pflegefachpersonen von der Studiengruppe angeschrieben und gebeten, sich an der Online-Befragung zur Studie zu beteiligen. Parallel zur Online-Umfrage schätzten in den Kliniken spezifisch geschulte Pflegefachpersonen während eines Monats bei über 2700 neuereintretenden Patienten die Komplexität der Pflege ein.

Von der Messung zur Integration

Nach einer ersten Auswertung der quantitativen Daten im Frühjahr 2012 werden diese im Sommer mittels Fokusgruppeninterviews ergänzt. Das bedeutet, dass Pflegefachpersonen aufgrund erster Ergebnisse zu ihren Erfahrungen bezüglich Pflegekontextfaktoren befragt werden. Ihre Aussagen sollen zum Interpretieren der quantitativen Ergebnisse genutzt werden. Pro Spital werden vier Fokusgruppeninterviews durchgeführt: je zwei mit Pflegefachpersonen, die primär am Bett tätig sind, sowie je eines mit Stationsleitenden und Pflegeexpertinnen. Für das Inselspital werden im Jahr 2012 Subanalysen der quantitativen Daten auf Spitalebene und, soweit möglich, auf Ebene von Departementen und Kliniken durchgeführt. Diese Ergebnisse werden spitalintern in anonymisierter Form präsentiert und den Departementen und Kliniken auf Wunsch zur Verfügung gestellt. Im Herbst und Winter 2012 werden quantitative und qualitative Daten weiter ausgewertet und integriert. Anlässlich einer Konferenz zum Forschungsprojekt im November 2012 werden erstmals Ergebnisse breit kommuniziert. Ab 2013 sollen das Monitoringsystem und die dazugehörigen Messinstrumente für die Integration in die betriebliche Organisation zur Verfügung stehen.

Patientenbeispiel zur Illustration der Rahmenbedingungen Pflege (Pflegekontextfaktoren)

Zwei betagte Patienten mit der Diagnose chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Lungenentzündung (Pneumonie) werden gleichzeitig ins Spital eingeliefert.

Patient A lebt schon lange mit der COPD und kennt sich sehr gut aus mit den nötigen Therapien wie Turbohalern (spezielle Geräte, um Wirkstoffe zu inhalieren) und verschiedenen Tabletten. Er ist verheiratet und seine Frau unterstützt ihn zu Hause im Alltag und bei den Therapien.

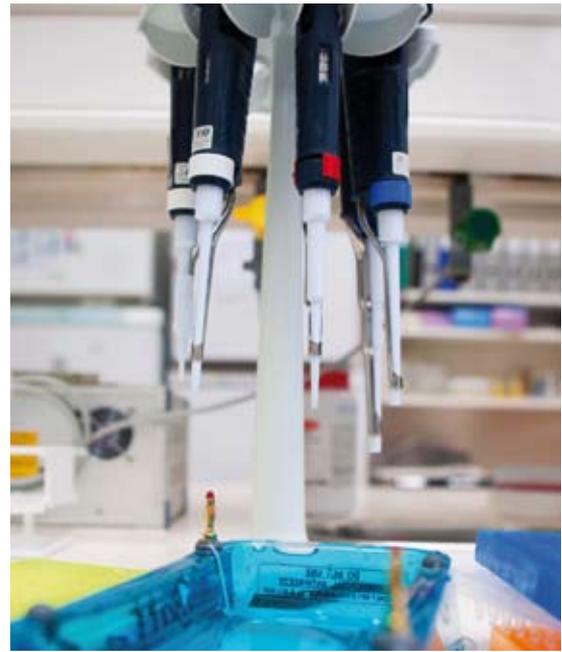
Patient B wurde bisher nicht dauernd für die COPD therapiert. Er muss zuerst den Umgang mit den zwei unterschiedlichen Turbohalern erlernen und genau instruiert werden, wann welche Therapie durchzuführen ist, welche Tabletten zu nehmen sind und was bei Atemnot zu tun ist. Patient B ist alleinstehend und hat keine Unterstützung durch Angehörige zu Hause.

Um die Therapie zu Hause sicher und erfolgreich durchzuführen, benötigt Patient B wegen den unter-

schiedlichen Krankheits- und Lebensumständen einen 1–2 Tage längeren Spitalaufenthalt als Patient A. Dies ist problemlos möglich, solange die beteiligten Fachpersonen sich beim Entscheid zur Entlassung in erster Linie vom Bedarf von Patient B leiten lassen und die für beide Patienten zutreffende Fallpauschale als durchschnittlich vorgesehene Vergütung für diese Patientengruppe verstehen.

Lassen sich Fachpersonen jedoch zu stark von finanziellen Überlegungen leiten und verbinden sie die für Patient A und B zutreffende Fallpauschale fälschlicherweise mit einer dadurch vorgegebenen Aufenthaltsdauer, können sie unter moralischen Druck geraten: zum Beispiel dann, wenn Patient B aus rein finanziellen Gründen zu früh entlassen werden soll, obwohl er die nötige sorgfältige Instruktion noch nicht erhalten hat und seine Therapie nicht korrekt umsetzen kann.

Mit dem geplanten Monitoring kann zukünftig überprüft werden, ob allenfalls undifferenziert angewendete Fallpauschalen zu negativen Rahmenbedingungen in der Pflege, zum Beispiel zu einem erhöhten moralischen Stress, beitragen.



Im Forschungslabor der Infektiologie werden genetische Grundlagen des Verlaufes und des Therapieansprechens der Hepatitis-C-Infektion entschlüsselt.

Massgeschneiderte Behandlung der Hepatitis C

Eine Hepatitis-C-Infektion kann spontan ausheilen oder sich zu einer chronischen Krankheit entwickeln: Der Verlauf ist zu einem grossen Teil in den Genen des Virus und des infizierten Patienten festgelegt. Die genetischen Varianten des Virus kennt man seit längerem. Diejenigen Gene, die beim Menschen über den Verlauf und das Therapieansprechen «entscheiden», wurden nun ebenfalls entdeckt. Mit diesem Wissen lässt sich die Behandlung für jeden Patienten optimal anpassen.

Der 55-jährige Thomas Meyer ist seit über zwanzig Jahren HIV-positiv. Die HIV-Infektion konnte bisher durch Medikamente gut kontrolliert werden. Im Jahr 1998 kam jedoch eine Leberentzündung (Hepatitis) dazu. Die Ursache war eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 4. Die übliche Therapie mit Interferon-alpha und Ribavirin musste wegen einer Hautreaktion abgebrochen werden. Es folgten acht Jahre, in denen nur eine HIV-Therapie, aber keine Behandlung der HCV-Infektion durchgeführt wurde. Im Jahr 2010 ergaben Untersuchungen bei Herrn Meyer, dass sich die Lebererkrankung deutlich verschlimmert hatte. Die Leber reagierte auf die Infektion mit einer ausgeprägten Vernarbung (Leberzirrhose), was die Funktionen des Organs stark beeinträchtigte. Die behandelnden Ärzte diskutierten daraufhin mit Herrn Meyer die Möglichkeiten einer erneuten Therapie. Der Therapieentscheid war schwierig, da eine Hepatitis-C-Behandlung bei einer Leberzirrhose zu schweren Nebenwirkungen führen kann.*

Es gab folgende Fragen zu klären:

1. Soll das Risiko einer weiteren Behandlung überhaupt eingegangen werden?
2. Wird Herr Meyer diesmal auf die Therapie ansprechen?

«Genetische Studien können wichtige Einblicke in Verlauf und Behandlung der Hepatitis C liefern.»

PD Andri Rauch, Oberarzt,
Universitätsklinik für Infektiologie

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) gehört zu einer Gruppe von Viren, die sich am liebsten in der Leber einnisten. Im Gegensatz zu anderen Hepatitis-Viren, die häufig spontan beseitigt werden, verursacht das HCV bei 70–80 % der Patientinnen und Patienten eine chronische Leberentzündung und bei einigen Jahre später eine Leberzirrhose. Behandelt man die Betroffenen mit der Standardtherapie (pegyliertes Interferon-alpha und Ribavirin), so beobachtet man immer wieder Patienten, die auf die Therapie nur ungenügend oder gar nicht reagieren. Warum ist das so?

Die Gene entscheiden

Vom Hepatitis-C-Virus (HCV) sind sechs genetische Varianten (Genotypen) bekannt. Sie werden von 1 bis 6 durchnummeriert. Während die Prognose bezüglich Therapieansprechen für die Betroffenen bei einer Infektion mit HCV 1 und 4 eher ungünstig ist, sprechen die Viren mit den Genotypen 2 und 3 deutlich besser auf die übliche Therapie an. Weil das Ansprechen auf die Behandlung auch bei Infektion mit demselben HCV-Genotypen stark variiert, wurde seit längerer Zeit vermutet, dass die Genetik des Patienten ebenfalls eine wichtige Rolle dabei spielt, ob eine Therapie erfolgreich ist oder nicht.

Seit etwa 2008 identifizierten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und den Varianten einer bestimmten Genregion (IL28B-Gen, Interleukin-28B-Gen). PD Andri Rauch, Oberarzt der Universitätsklinik für Infektiologie, konnte zusammen mit Forschern der schweizerischen HIV- und HCV-Kohortenstudien nachweisen, dass dieses IL28B-Gen sowohl die spontane Viruselimination als auch das Therapieansprechen entscheidend beeinflusst. Eines der Ziele dieser Forschung ist die personalisierte Behandlung von Betroffenen mit Rücksicht auf deren Risikofaktoren und genetische Voraussetzungen.

Therapie nach Mass

Man weiss heute, dass zwischen 20–30 % aller HCV-infizierten Menschen spontan, das heisst ohne Therapie, gesund werden. Bei den anderen 70–80 % der Patienten entwickelt sich eine chronische Entzündung der Leber. In vielen Fällen müssen solche HCV-Infektionen behandelt werden, um eine dauerhafte Schädigung der Leber zu verhindern. Obwohl es wirksame Medikamente gegen die HCV-Infektion gibt, hat die Behandlung längst nicht bei allen Patienten Erfolg. Der Therapieerfolg

* Name von der Redaktion geändert.

hängt stark von den genetischen Varianten des menschlichen IL28B-Gens ab. Das IL28B-Gen codiert im Zellkern menschlicher Körperzellen das Eiweiß Interferon-lambda. Interferon-lambda wirkt in der Leber und unterstützt das Immunsystem bei der Bekämpfung des Hepatitis-C-Virus. Noch ist unklar, ob die genetischen Varianten des IL28B die Aktivität oder die Menge an Interferon-lambda beeinflussen.

Vom IL28B-Gen existieren verschiedene genetische Varianten (Genotypen), die sich jeweils nur durch einen «Buchstaben» im genetischen Code unterscheiden. Diese Buchstaben sind im menschlichen Erbgut (Deoxyribonucleic acid, DNA) chemische Substanzen (Basen), die festlegen, welche Merkmale ein Mensch besitzt. Im Fall des IL28B-Gens entscheiden verschiedene Abfolgen von Basen darüber, ob der betreffende Mensch eine HCV-Infektion gut oder schlecht überstehen kann. Patienten mit einer HCV-Infektion vom Typ 2 oder 3 und der günstigen IL28B-Variante (Kombination der genetischen Buchstaben C/C; C = Cytosin) werden häufig von alleine gesund und reagieren auch sehr gut auf die HCV-Therapie. Im Gegensatz dazu verläuft die HCV-Infektion bei Menschen mit einer HCV-Infektion vom Typ 1 oder 4 und der ungünstigen genetischen IL28B-Variante (Basen T/T; T = Thymin) meist chronisch und das Therapieansprechen ist schlecht. Dazwischen liegen die Patienten mit der Genvariante C/T.

Die Forschungsergebnisse zeigen, dass bei Betroffenen mit einer Hepatitis-C-Infektion sowohl der Virustyp als auch die genetische Variante des IL28B den Verlauf der Krankheit mit und ohne Therapie bestimmen. Für den behandelnden Arzt sind diese Kenntnisse eine wertvolle Entscheidungshilfe. Das gilt vor allem für Hochrisikopatienten wie Herrn Meyer, der an einer Leberzirrhose und zusätzlich an einer HIV-Infektion leidet.

Bei welchen Patienten soll man nun einen Gentest durchführen?

Gentest erleichtert die Entscheidung für oder gegen eine Therapie

Seit mehr als zehn Jahren kann man die genetischen Typen des Hepatitis-C-Virus bei Infizierten bestimmen; das ist heute Routine. Der Test für die Varianten des IL28B-Gens eines Patienten ist relativ neu. Obwohl der Test «nur» etwa 200 Franken kostet und die Resultate innerhalb einer Woche verfügbar sind, wird der IL28B-Gentest im Insepsital nur bei ausgewählten Patienten durchgeführt.

Es geht bei der Bestimmung der genetischen Voraussetzung nicht darum, Patienten als hoffnungsvolle oder hoffnungslose medizinische Fälle zu identifizieren. Es geht auch nicht darum, Betroffene mit einer ungünstigen Kombination des HCV-Typs und der genetischen Veranlagung nicht zu behandeln. Der Gentest soll für die Ärztin oder den Arzt vielmehr als Entscheidungshilfe bei Hochrisikopatienten dienen. Bevor zu einem Gentest geraten wird, muss der behandelnde Arzt bereits die Therapieoptionen festlegen und mit dem Patienten besprechen. Dem Betroffenen muss klar sein, dass der Gentest kein Beweis, sondern lediglich ein Hinweis darauf ist, wie sich die HCV-Infektion mit und ohne Therapie entwickeln wird.

Da bei Herrn Meyer eine komplizierte Situation mit fortgeschrittener Lebererkrankung und einer erfolglosen Vorbehandlung vorlag, beschlossen die behandelnden Ärzte zusammen mit ihm, das IL28B-Gen zu testen. Zum Glück gehörte Herr Meyer zu den Menschen mit der günstigen IL28B-Genvariante. Er hatte trotz des ungünstigen HCV-Genotyps 4 gute Chancen, auf eine Behandlung anzusprechen. Wäre bei Herrn Meyer eine andere Variante des IL28B-Gens gefunden worden, hätte man ihn im Rahmen einer Studie mit neuen, noch wenig erprobten Medikamenten behandeln müssen.

2010 entschlossen sich Herr Meyer und die Ärzte, nochmals eine Therapie der Hepatitis C zu beginnen. Aus Erfahrung wusste Herr Meyer, dass die zu erwartenden Nebenwirkungen der Medikamente unangenehm sein können. Da bei der günstigen Variante des IL28B-Gens die Chancen auf eine erfolgreiche Therapie bei etwa 50 % liegen, willigte er in die Therapie ein. Die Behandlung begann im Dezember

2010 und dauerte 48 Wochen, während denen Herr Meyer mit pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin behandelt wurde. Bereits einen Monat nach Therapiebeginn waren im Blut keine Hepatitisviren mehr nachweisbar. Da auch sechs Monate nach Therapieabschluss keine Viren mehr im Blut gefunden wurden, kann von einer Heilung der HCV-Infektion ausgegangen werden.

Ein weiterer Schritt hin zur personalisierten Medizin

Die medizinische Forschung entdeckt laufend neue genetische Varianten, die einen entscheidenden Einfluss auf Entstehung, Verlauf und Therapie von verschiedenen Krankheiten haben. Diese Erkenntnisse fließen in Zukunft vermehrt in die Entwicklung von Methoden zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten. Diese Tendenz hin

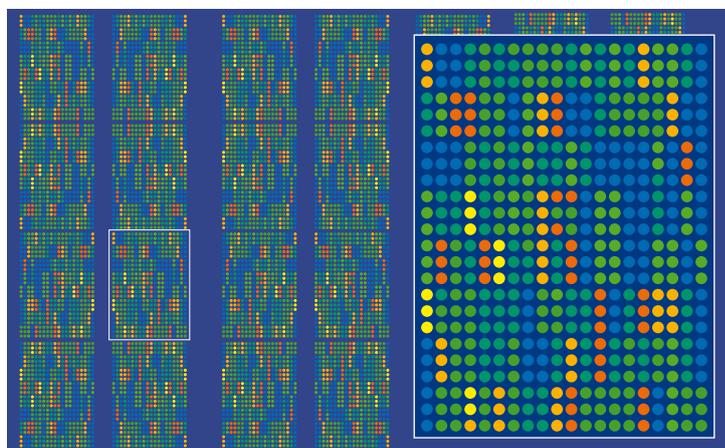
«Gentests, die einen Einfluss auf die Therapie von Krankheiten haben, werfen immer auch ethische Fragen auf.»

PD Andri Rauch, Oberarzt,
Universitätsklinik für Infektiologie

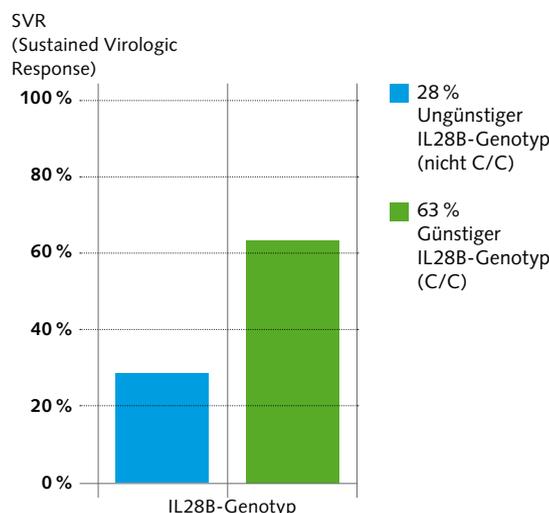
zur personalisierten Medizin ist eine Chance, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von medizinischen Behandlungen individuell anzupassen. Es ist auch ein möglicher Weg, die immensen Gesundheitskosten zu senken oder zumindest zu kanalisieren. Durch die genetische Typisierung von Patienten kann die wirksamste Therapie gewählt und der Therapieerfolg realistisch eingeschätzt werden. Zusätzlich lassen sich in manchen Fällen Nebenwirkungen von Medikamenten individuell voraussagen, was die Gefahr eines Therapieabbruchs vermindert.

Die Entdeckung des IL28B-Gens bei der Therapie von Hepatitis C hat ein neues Forschungsgebiet eröffnet. Aus den Untersuchungen der Gene haben die Forscher viel über die Entstehung der HCV-Infektion und über deren Therapie gelernt.

Gentests, die einen Einfluss auf die Therapie von Krankheiten haben, werfen natürlich auch ethische Fragen auf. Auf keinen Fall dürfen Patienten aufgrund ihres Genoms diskriminiert werden. Dies ist auch der Grund, warum solche Gentests, die Rückschlüsse auf den Therapieerfolg geben können, noch zurückhaltend angewendet werden. Entscheidend ist, dass der behandelnde Arzt alle verfügbaren Informationen berücksichtigt und zusammen mit dem Patienten die optimale Behandlungsstrategie wählt.



DNA-Chip: In der Studie wurden mithilfe von speziellen Trägermaterialien (DNA-Chips) 500 000 variable Positionen innerhalb des menschlichen Genoms untersucht. Die verschiedenen Farben repräsentieren unterschiedliche genetische Varianten (Genotypen).



Dauerhaftes Ansprechen auf die Therapie (SVR) in Abhängigkeit vom IL28B-Genotyp.

«Das Problem der Finanzierung der Weiterbildung der Assistenzärztinnen und Assistenzärzte hat die Politik viel zu spät erkannt. Wir befürchten, dass eine politisch tragbare Kompromisslösung resultiert, die für die Universitätsspitäler nicht sachgerecht sein wird.»

Dr. Urs Birchler, Direktionspräsident

Impressum

Herausgeber

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

Konzept und Redaktion

Fachstelle Kommunikation und Medien Inselspital

Konzept und Realisation

Push'n'Pull · Deutschweiz, Corporate Design & Corporate Publishing

Fotos

Marco Zanoni

FotoGrafikZentrum Inselspital

Beat Haenni, Microscopy Imaging Center, Universität Bern

Melissa Lawson, Abt. Gastroenterologie, Dep. Klinische Forschung, Universität Bern

Illustrationen

Push'n'Pull · Deutschweiz, Corporate Design & Corporate Publishing

Produktion

Rub Graf-Lehmann AG, Bern

© Inselspital, Universitätsspital Bern



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

ZL 10059502

