

# «Sie alle verdienen einen Namen»

Schweine sind uns Menschen physiologisch ähnlich. Deshalb lässt sich an ihnen untersuchen, wie bei einem Unfall abgetrennte Gliedmassen gerettet werden können. Ein solches Forschungsprojekt läuft an der Universität Bern. Ein Bericht aus dem Operationssaal.

Von Nathalie Matter

Wenn jemand zum Beispiel bei einem Unfall eine Hand, einen Unterarm, einen Fuss oder Unterschenkel verliert, haben die Chirurginnen und Chirurgen heute maximal sechs Stunden Zeit, um diese Gliedmasse wieder anzunähen – in einer sogenannten Replantation. Ein länger dauernder Unterbruch der Blutversorgung der amputierten Gliedmasse (Ischämie) führt nach dem Wiederherstellen der Blutzufuhr zu Schäden: Die Gliedmasse schwillt massiv an, was zu einem Absterben der betroffenen Muskeln führt. Es können zudem Entzündungsreaktionen auftreten, die sich im ganzen Körper ausbreiten und im schlimmsten Fall zu einem Multiorganversagen und zum Tod führen.

Das Team um Professor Robert Rieben, Leiter der Gruppe Herz und Gefässe am Department for BioMedical Research (DBMR) der Universität Bern, forscht schon länger erfolgreich auf diesem Gebiet: In Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Plastische und Handchirurgie am Inselspital hat das Team schon vor Jahren eine Methode entwickelt, um traumatisch amputierte Gliedmassen mithilfe der Herz-Lungen-Maschine wesentlich länger am Leben zu erhalten.

## **Zeit gewinnen**

Gleichzeitig arbeitet Riebens Gruppe schon seit einiger Zeit an Substanzen, welche die Blutgefässe während des Unterbruchs der

Blutversorgung schützen und damit Schäden stark vermindern können. In seinem Projekt sollen nun die beiden früher entwickelten Techniken, die eine Verlängerung der Zeitspanne bis zur Replantation von traumatisch amputierten Gliedmassen ermöglichen, kombiniert werden. «Falls das funktioniert, könnten Gliedmassen auch bis zu eineinhalb Tage nach der Verletzung noch replantiert werden», sagt Rieben. «Davon profitieren würden Opfer eines Unfalls oder einer Katastrophe wie etwa eines Erdbebens, oder Kriegsverletzte.»

Für seine Forschung hat Rieben einen prestigeträchtigen Grant aus den USA erhalten, im Rahmen eines «Congressional Directed Medical Research Programs» im Bereich Rekonstruktive Chirurgie. Riebens Projekt war dabei das einzige nicht-amerikanische, das aus insgesamt 119 Eingaben ausgesucht wurde. Das über drei Jahre angelegte Projekt untersucht die Auswirkungen der sogenannten Reper-

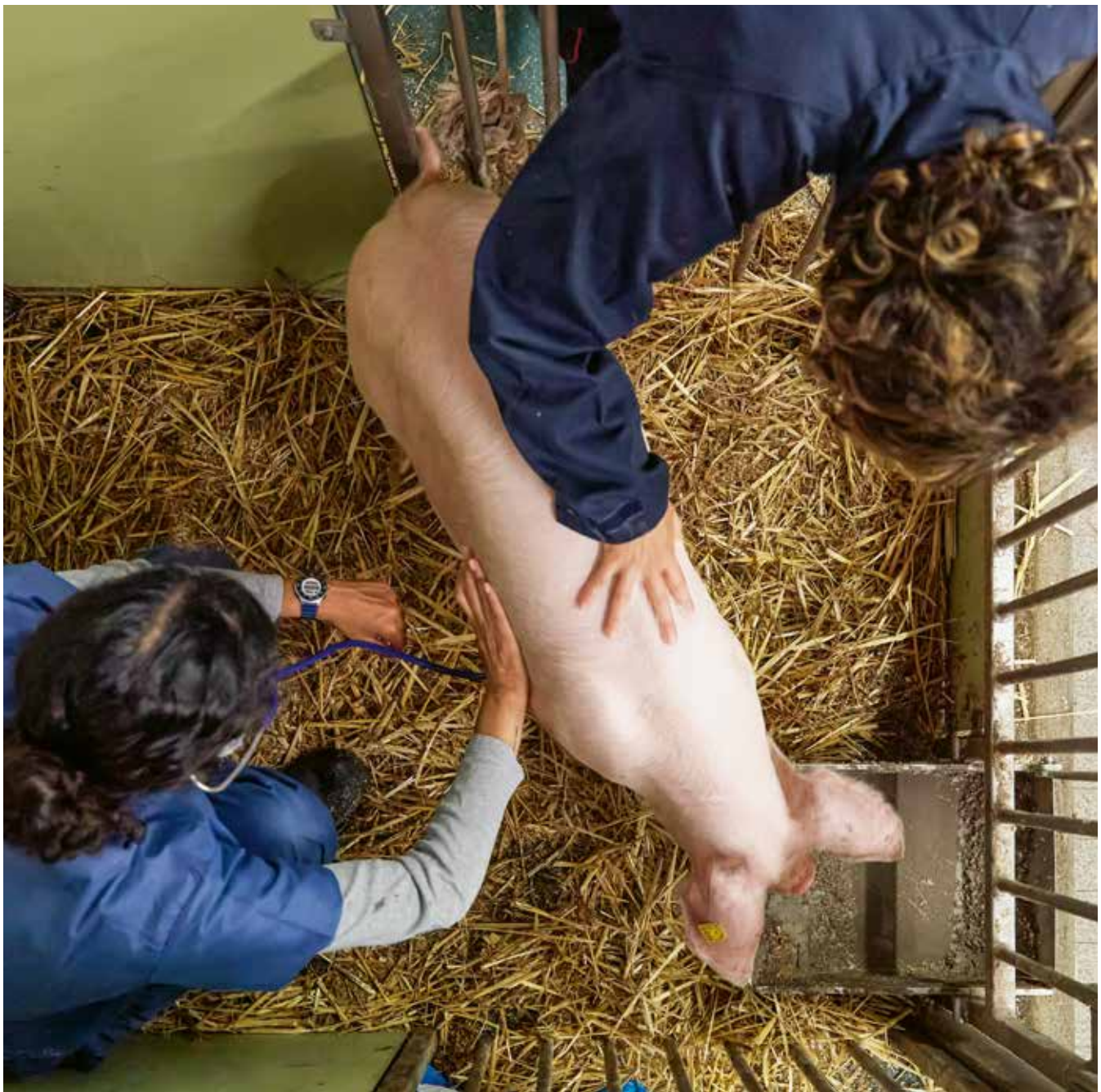
**«Profitieren würden Opfer eines Unfalls oder einer Katastrophe.»**

Robert Rieben

fusion, des Wiederanschlusses an den Blutkreislauf, bei abgetrennten und ischämischen Gliedmassen. Während im Labor weiter Grundlagenforschung mit Zellkulturen durchgeführt wird, basiert dieses Projekt auf Tierversuchen. Als Modell für menschliche Körper und Gliedmassen dienen Schweine. Denn das Bein eines Schweins wird, wie beim Menschen auch, hauptsächlich von einer grossen Arterie und zwei Venen durchblutet und reagiert nach einer Replantation sehr ähnlich.

## **Zuchtschwein im OP**

Aktuell testet das Team von Rieben die entwickelte Methode am Schwein und vergleicht die Resultate mit denen von Tieren aus einer Kontrollgruppe, die nicht mit der neuen Methode behandelt werden. Dabei wird die Situation eines Unfallopfers in einem entlegenen Gebiet nachgestellt: einem Zuchtschwein wird unter Vollnarkose ein Bein amputiert und die Blutzufuhr während neun Stunden unterbrochen. Nach diesem Zustand der Ischämie wird das Bein wieder an den Blutkreislauf angeschlossen und angenäht, also replantiert. Dabei werden die entstehenden Reperfusionsschäden des am Ende der Ischämie eigentlich noch gesunden Gewebes untersucht. Bei diesem sogenannten Akutexperiment wird das Schwein am Ende eingeschläfert, wacht also aus der Narkose nicht mehr auf. «Der Tod im Rahmen dieser Ex-



**Daniela Casoni (rechts) bei der Untersuchung des Schweins am Tierspital Bern.**

perimente dürfte für die Tiere wesentlich weniger Stress bedeuten als ein Lebensende im Schlachthof», sagt Rieben.

Damit das Schwein über die gesamte Dauer des Experiments in einem stabilen Zustand bleibt, schläft und zu keiner Zeit Schmerz verspürt, braucht es viel Erfahrung in der Anästhesie. Deshalb werden die Experimente von Dr. med. vet. Daniela Casoni geleitet, Veterinär-Anästhesiologin und Leiterin der Experimental Surgery Facility am Inselspital, in der die Tierversuche durchgeführt werden. Daniela Casoni begleitet die Tiere von

Anfang an. Sie ist es auch, die das Schwein an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern gemeinsam mit einer anderen Veterinärmedizinerin erstmals untersucht, wenn es vom Bauern kommt. Es handelt sich um Zuchtschweine, die schnell aufwachsen und pro Tag bis zu einem Kilo zulegen können. Ausgewachsen wiegen Zuchtschweine vor der Schlachtung über 100 Kilogramm und sind etwa sechs Monate alt. Im Operationsaal sind sie rund 40 Kilogramm schwer und drei Monate alt. In diesem Alter und mit diesem Gewicht entspricht ihr kardiovaskuläres System demjenigen eines er-

wachsenen Menschen mit Normalgewicht. Für das Experiment muss ein Schwein gesund und stressfrei sein. Die Untersuchung am Tierspital Bern läuft jedesmal etwas anders ab: «Die Tiere haben alle ein unterschiedliches Temperament – die einen sind neugierig und verspielt andere widerspenstig und lassen sich nicht gerne untersuchen», sagt Daniela Casoni. Beim heutigen Tier handelt es sich um eine zutrauliche junge Sau, die während der Untersuchung stillhält und das angebotene Nutella zur Belohnung gerne schleckt. Bei dieser ersten Begegnung gibt Daniela



**Schwein Rosi wird für die Operation genau gleich vorbereitet und überwacht wie ein Mensch.**

Casoni den anonymen Zuchtschweinen jeweils einen Namen. «Sie alle verdienen einen Namen, auch wenn sie nach dem Experiment nicht weiterleben.» Dieses tauft sie Rosi. «Es sind spannende Tiere, die einen sechsten Sinn haben – sie spüren zum Beispiel, wenn ein Mensch nervös ist», sagt Casoni, die Schweine faszinierend findet. Ihr ist es wichtig, dass es den Tieren, mit denen sie zu tun hat, gut geht. Dazu gehört paradoxerweise auch, ein Tier einzuschlä-



**«Unser Ziel ist, dass die Tiere im Experiment nicht leiden.»**

Daniela Casoni

fern. Denn würde das Schwein nach dem Experiment weiterleben und mit einem angehängten Bein herumhumpeln, wäre dies sehr schmerzhaft. Kurz gesagt: «Unser Ziel ist, dass die Tiere im Experiment nicht leiden.»

Das Experiment ist um 21.00 Uhr angesetzt. Die erst in diesem Jahr eröffnete neue «Experimental Surgery Facility» der Universität Bern befindet sich im Untergrund des Inselspitals und verfügt über zwei Operationsräume, die gleich ausgestattet sind wie beim Menschen. Entsprechend werden die Tiere gleich vorbereitet und behandelt wie bei einer Operation am Menschen. Das Schwein Rosi wird sediert, an die Monitore angeschlossen und in Vollnarkose versetzt. Aufgezeichnet werden unter anderem der Puls, die Sauerstoffsättigung im Blut, der Blutdruck und die Körpertemperatur. Casoni ist Expertin darin, ein Schwein während einer Operation zu betreuen und zu überwachen – um sicherzustellen, dass es auch im unbewussten Zustand keinen Schmerz empfindet. «Sie hat beispielsweise das EEG eingeführt, um die Tiere noch viel besser überwachen zu können», erklärt Rieben. Mit dem Elektroenzephalogramm sieht man die elektrische Aktivität der

Nervenzellen des Gehirns, oder wie dieses in der Narkose schläft. Würde sich hier eine gewisse Aktivität zeigen, würde Casoni die Tiefe der Narkose anpassen. Zudem setzt sie wie beim Menschen eine sogenannte paravertebrale Blockade ein: Ein lokales Anästhetikum verhindert, dass die Nerven im Bein dem Rückenmark mitteilen, dass sie durchtrennt, also beschädigt sind. Daher wird das Rückenmark nicht versuchen, das Gehirn zu alarmieren, dass etwas «Schlimmes» im Bein passiert. «Dies hilft dem Gehirn, während der Narkose besser zu schlafen, da es nicht ständig «gestört» wird», erklärt Casoni. «Die Stressreaktion ist dadurch geringer.»

#### **Das Experiment**

**21.30 Uhr:** Der Bauch des Tiers hebt und senkt sich gleichmässig. Ein Intensivpfleger aus der Humanmedizin, der als rechte Hand von Casoni fungiert, legt einen Venenkatheter. Die Ausrüstung vom OP-Tisch bis zum chirurgischen Besteck ist exakt dieselbe wie beim Menschen. Das Operationsteam besteht aus sieben Personen, darunter zwei Chirurginnen und Studierende, die wie immer bei einer solchen Operation dabei sein können. Es wird meist



**Höchste Konzentration: Zwei Chirurginnen und eine Assistentin beim Schnitt rund um das Bein.**



**Sorgfältig wird Schwein Rosi gewendet. Das Team besteht aus insgesamt sieben Personen.**

englisch gesprochen, da Nationen wie Kolumbien, China und Deutschland vertreten sind. Ausser dem Intensivpfleger besteht das Team ausschliesslich aus Frauen. Robert Rieben ist auch anwesend, um den ersten Teil des Experiments mitzuverfolgen. Die Atmosphäre ist konzentriert, aber gelöst. Eine Veterinärin und eine Studentin werden das Tier nach der Operation die ganze Nacht betreuen und überwachen. «Während dieser Nachtschicht



**«Wir simulieren so realistisch wie möglich eine Unfallsituation.»**

Robert Rieben

können sie auch an ihren Papers weiterarbeiten oder ihre E-Mails beantworten, so wie ich das manchmal mache, wenn ich eine Nachtschicht übernehme», sagt Rieben.

**22.37 Uhr:** Das Schwein wird vorsichtig gewendet und für den Schnitt vorbereitet. Immer wieder spricht sich das Team kurz ab. Die beiden Chirurginnen leisten diesen Einsatz in ihrer Freizeit, aus Interesse an der Forschung. Auch sie arbeiten normalerweise in der Humanmedizin. Mit einem sogenannten Laserdoppler wird die Durchblutung in der Haut des Vorderbeins gemessen, das amputiert werden soll. Nach der Reperfusion wird diese erneut gemessen und verglichen. Ebenso werden später Proben im Labor untersucht, um den Reperfusionsschaden auch in den Organen zu messen, der dereinst dank der neuen Methode von Riebens Team verhindert werden soll. Daniela Casoni sitzt an ihrem «Arbeitsplatz» neben dem Anästhesiegerät. Dieses führt dem Tier einerseits Sauerstoff und das Narkosegas zu und misst andererseits gleichzeitig den CO<sub>2</sub>-Gehalt seiner Atemluft. Insgesamt zehn klinische Werte werden im Experiment gemessen, hinzu kommen die Laboruntersuchungen. Casoni führt ein Anästhesieprotokoll, das sie alle

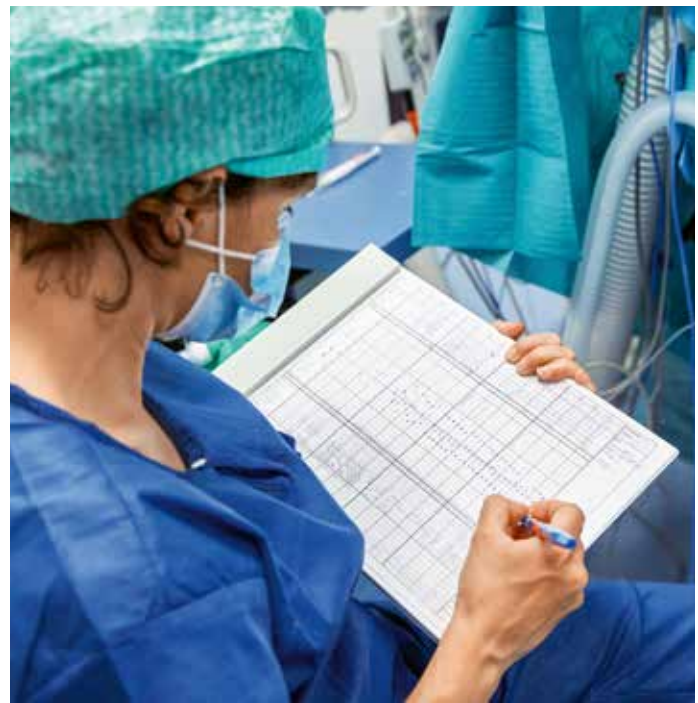
fünf Minuten nachträgt. Ein Monitor würde draussen die Werte alle fünf Sekunden anzeigen, «aber ich ziehe es vor, drinnen beim Tier zu bleiben», sagt Casoni.

**23.00 Uhr:** Der Schnitt beginnt. Mit einem Elektroauter, einem Elektroskalpell, wird das Gewebe mittels hochfrequentem Wechselstrom, der eine starke Wärme erzeugt, durchtrennt. Dies geschieht nahezu geräuschlos, ab und zu steigt etwas Rauch auf. Es riecht nach verbranntem Haar. Die Methode hat den Vorteil, dass gleichzeitig mit dem Schnitt auch Blutgefässe verschlossen werden und somit die Blutung gestillt wird. Niemand spricht mehr, die Stimmung ist beinahe meditativ. Die wichtigsten Blutgefässe werden freigelegt: Eine rote Arterie und zwei bläuliche Venen. Über eine Kamera lässt sich die Operation an einem Bildschirm verfolgen. Um 23.54 Uhr stoppt Casoni die Uhr, damit sie nicht vergisst, die Ischämie genau um Mitternacht zu beginnen.

**00.00 Uhr:** Das Bein ist abgetrennt und die Blutzufuhr unterbrochen. Die Ischämie beginnt und wird nun neun Stunden andauern. «Wir simulieren so realistisch wie möglich eine Unfallsituation, in der niemand zum Patienten kommt», erklärt



**Robert Rieben verfolgt das Freilegen der Blutgefäße am Bildschirm.**



**Daniela Casoni trägt alle fünf Minuten das Anästhesieprotokoll nach.**

## «Wir setzen dieselben Tiere für mehrere Projekte ein.»

Daniela Casoni

Rieben. Dafür wird das Bein über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die so entstehenden Schäden werden untersucht und dienen als Kontrolle, um die Wirksamkeit der von Rieben entwickelten Kombi-Methode in einer anderen Vergleichsgruppe von Schweinen nachzuweisen. Insgesamt werden für das Projekt über drei Jahre hinweg 58 Schweine in elf Gruppen verwendet.

Am nächsten Tag wird das Bein um 9.00 Uhr morgens wieder an den Blutkreislauf angeschlossen und angenäht. Diese Reperfusion dauert zwölf Stunden, bis 21.00 Uhr. Danach wird das Tier eingeschläfert, das Bein abschliessend erneut abgenommen und Proben der Organe entnommen für weitere Untersuchungen.

**20.34 Uhr:** Der Körper des Tieres ist etwas eingesunken. Das angenähte Bein ist leicht geschwollen und rötlich. Diesmal sind fünf Frauen bei der Arbeit, darunter zwei Doktorandinnen und eine Masterstudentin. Wenn sie über das Schwein sprechen, nennen sie es «sie», nicht «es». Die Forscherinnen entnehmen Blutproben für eigene Projekte im Rahmen des Experiments. «Wir

setzen dieselben Tiere für mehrere Projekte ein», sagt Casoni. Der Laserdoppler wird ein letztes Mal angesetzt, um den Blutfluss des wieder angenähten Beins zu messen.

**21.11 Uhr:** Das Tier wird mittels einer ganzen Ladung einer Injektionslösung, die auch für die Euthanasierung von Pferden und Rindern verwendet wird, eingeschläfert. Dabei stirbt das Hirn, das sich die ganze Zeit in Narkose befunden hat, zuerst und das Herz zuletzt. Nach fünf Minuten erlöschen die Kurven auf dem Monitor des EKG langsam. Das Schwein Rosi ist tot. Casoni stellt die Geräte ab und löst vorsichtig die sechs EEG-Sonden von der Stirn des Tieres. Sie legt ihm kurz ihre Hand auf den Kopf, sagt zu den anderen: «Sie war wirklich sehr lieb.» Behutsam, als wäre das Tier noch bei Bewusstsein, werden die Schläuche entfernt. Zuletzt wird das Bein abgenommen und gewogen. Es wiegt 3,9 Kilo, rund ein Kilo mehr als am Vortag. Durch die lange andauernde Ischämie und die nachfolgende Reperfusion ist das Gewebe voller Ödeme, weil die Blutgefäße geschädigt und damit durchlässig wurden für Blutplasma – «Vascular Leakage» nennt man dieses Phänomen.

Während der Körper des Tieres in eine Tonne gehoben wird, um es am Krematorium der Vetsuisse-Fakultät zu kremieren, geht im Obduktionsraum nebenan die Arbeit weiter: Proben vom abgetrennten Bein sowie von vorhin entnommenen Stücken von Nieren, Leber und Lunge werden vorbereitet und in Formaldehyd eingelegt für die spätere Untersuchung im Labor.

Initiiert wurde das Projekt zusammen mit Prof. Dr. med. Esther Vögelin, Chefärztin und Ko-Klinikdirektorin Handchirurgie am Inselspital. «Es geht bei unserem Experiment nicht darum, herauszufinden, wie man einen Arm oder eine Hand möglichst gut wieder annäht – das wissen die Chirurginnen und Chirurgen bereits», sagt Rieben. «Was sie wissen möchten ist, was einen Reperfusionsschaden nach einer Replantation auslöst und wie er verhindert werden kann.» Dabei seien die Reaktionen auf eine Replantation unterschiedlich, erklärt Casoni: «Wie diese Unterschiede entstehen, ist jedoch unklar – also was eine stärkere oder schwächere Reaktion triggert.» Das sei vergleichbar mit der individuell unterschiedlichen Reaktion auf eine Infektion mit Covid-19.

Bis Ende 2022 sollen die Resultate vorliegen: erstens grundlegende Erkenntnisse zu Reperfusionsschäden und zweitens ganz konkret, ob die Zeitspanne bis zur Replantation mit der neuen Methode verlängert werden kann.

### Kontakte

**Prof. Dr. Robert Rieben**  
Department for BioMedical Research,  
robert.riegen@dbmr.unibe.ch

**Dr. med. vet. Daniela Casoni**  
Department for BioMedical Research,  
daniela.casoni@dbmr.unibe.ch