

Nanomedizin – Nanotechnologie für die Chirurgie

Nanotechnologie basiert auf Strukturen, die 10'000fach kleiner als der Durchmesser eines menschlichen Haares sind. Diese Technologie erlaubt nicht nur grundlegende Untersuchungen auf molekularer Ebene sondern ermöglicht die Entwicklung von sogenannten Nano-Materialien mit neuartigen und häufig in der Natur unbekannten Eigenschaften. Deshalb wird Nanotechnologie als eine Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts betrachtet, von der auch in Medizin und Chirurgie innovative Lösungen zum Wohl der Patienten erwartet werden können. Neue Krebstherapien werden bereits in klinischen Studien erprobt und Nano-Container für die gezielte Freisetzung von Medikamenten bieten leistungsfähige Behandlungen mit entscheidend weniger Nebenwirkungen. In Zukunft werden intelligente Implantate und chirurgische Instrumente, die auf den Prinzipien der Nanotechnologie beruhen, den Markt erobern und die chirurgischen Eingriffe von Grund auf umgestalten, wie wir das heute von den bildgebenden Verfahren bereits kennen.

Was ist Nanomedizin?

Nanomedizin bezeichnet die Anwendung der Nanotechnologie in der Medizin. Die Nanotechnologie befasst sich im Allgemeinen mit Strukturgrößen zwischen 1 und 100 nm, die zu fundamental neuen Eigenschaften und Funktionen der Materialien führen, wie sie in anderen Längsbereichen nicht vorkommen. Nanostrukturen verhalten sich oft anders als makroskopische oder mikroskopische Strukturen. Oberflächeneigenschaften eines Materials werden gegenüber den Volumeneigenschaften dominant. So ändert sich beispielsweise die Farbe eines Polymers als Funktion der Strukturgröße. Diese Nano-materialien sollen die Eigenschaften und die Funktionalität von Medizinalprodukten nicht nur entscheidend verbessern sondern auch ganz neue Produkte hervorbringen. Mitunter zählen dazu auch Medikamente. Im engeren Sinne sind es aber medizintechnische Produkte insbesondere Implantate, Instrumente und Nanotechnologie-basierte Diagnoseverfahren.

Bildgebung menschlichen Gewebes bis zum atomaren Niveau

Möchte man diese innovativen Technologien gezielt zum Wohl der Patienten einsetzen, sollte man zunächst wissen, wie menschliches Gewebe in diesem Längsbereich aufgebaut ist. Radiologen gelingt es mit Hilfe Computertomographie heute, den menschlichen Körper mit einer Ortsauflösung von einem Bruchteil eines Millimeters dreidimensional zu visualisieren. Diese Datensätze sind bereits riesig, sodass eine Auswertung manuell kaum durchführbar ist und spezielle Auswerteprogramme eingesetzt werden müssen.

Eine höhere Ortsauflösung ist nur mit Hilfe von post mortem Methoden an einzelnen Teilen des menschlichen Körpers erreichbar. Basierend auf Erfahrungen der Materialwissenschaft, benutzt man die Mikrotomographie, wobei eine Ortsauflösung bis in den Submikrometerbereich erzielt werden kann. Damit kann man einzelne biologische Zellen in ihrer dreidimensionalen Anordnung zerstörungsfrei untersuchen [7, 9] und erhält einen zur Histologie komplementären Zugang. Die erhaltenen Datensätze sind jedoch um einige Größenordnungen größer als die klinischen Tomogramme und können praktisch nur von Spezialisten weiter verarbeitet werden. Die Strukturgrößen der Nanotechnologie sind deshalb den etablierten tomographischen Methoden nicht sichtbar zu machen.

Alternativ wird die Elektronenmikroskopie benutzt. Da die elektronenmikroskopischen Techniken aber Vakuumbedingungen voraussetzen – die Gewebeproben können nicht im physiologischen Zustand untersucht werden – und nur die Oberfläche abbilden, kann man nur sehr eingeschränkte Schlussfolgerungen ziehen. Nichtsdestotrotz liefern die elektronenmikroskopischen Methoden hochwertige Informationen insbesondere für qualitative Aussagen und sollten nicht unterschätzt werden. Gleichermaßen gilt für die Rastersondenmethoden, die zwar Untersuchungen in der Flüssigkeit ermöglichen, aber nur sehr kleine Oberflächen-

bereiche der Gewebe mit großem Zeitaufwand abbilden können.

Streu- oder Beugungsmethoden auf Basis der Röntgenstrahlen, demgegenüber, erlauben Experimente in Flüssigkeiten, wobei man Informationen erhält, die exakte Mittelwerte über die beleuchtete Fläche darstellen. Das ist insbesondere hilfreich, wenn man die Nanostrukturen in einem homogenen Gewebebereich quantifizieren möchte. Fokussiert man den Röntgenstrahl auf eine Fläche von einigen 10 µm, so kann man eine Gewebeprobe abstrahlen und kann die integralen Informationen aus dem reziproken Raum (Streuung bzw. Beugung) mit den weniger detaillierten Informationen aus dem Realraum kombinieren. Damit ergeben sich faszinierende Bilder oder sogar Tomogramme, die Häufigkeiten und Ausrichtungen der Nanostrukturen wie beispielsweise Kollagenfasern oder Appatitkristallite repräsentieren.

Abb. 1 zeigt eine logarithmische Einteilung der Längenskala von einem Meter bis hinunter zu einem Nanometer. Die Bilder sind charakteristisch für den jeweiligen Längsbereich. Nanomedizin kann zwar auf den gesamten menschlichen Körper einen entscheidenden Einfluss haben, basiert aber immer auf Phänomenen im rot markierten Längsbereich zwischen 1 und 100 nm. Deshalb werden Methoden wie die ortsauflöste Kleinwinkelstreuung (scanning SAXS – Small Angle X-Ray Scattering [8]) in Zukunft eine zentrale Rolle für die Charakterisierung von Geweben und die Entwicklung von naturanalogen Implantaten spielen.

Oberhalb der Längenskala in Abb. 1 sind Bilder vom menschlichen Gehirn dargestellt. Die Ortsauflösung der klinischen MR-Tomographen liegt im Millimeter-Bereich, charakterisiert durch den virtuellen Schnitt. Phasenkontrast-basierte Mikrotomographie erlaubt sogar die Visualisierung einzelner nicht-markierter Zellen im Kleinhirn mit Mikrometer-Auflösung [9]. Nanometer-Auflösung erreicht man mit Röntgenstreuung, wie die ortsauflöste Messung eines Gewebschnitts zeigt. Analog kann man menschliche Zähne als Beispiel für

Hartgewebe charakterisieren (siehe Bilder unterhalb der Längenskala in Abb. 1) [4].

Um die Herkules-Aufgabe zu verdeutlichen, den Menschen mit Hilfe der Atome zu bauen, erscheint es sinnvoll, auszurechnen, wie viele Atome man tatsächlich benötigt. Geht man davon aus, dass der Mensch im Wesentlichen aus Wasser besteht (molare Masse 18 g/mol), dann erhält man für einen 90 kg schweren Menschen eine Zahl von 3×10^{27} . Eine so große Zahl können wir uns nicht vorstellen. Deshalb ist es hilfreich, die Größe einer Zelle einzubeziehen. Fragt man, wie viele Atome sich in einer biologischen Zelle befinden oder wie viele Zellen der menschlichen Körper in sich trägt, so erhält man jeweils die Größenordnung 10^{14} . Diese Zahl ist aber immer noch jenseits unseres Vorstellungsvermögens. So ist die Zahl der Sterne im Milchstraßensystem tausendmal kleiner. Damit ist klar, dass bereits heute bei der Visualisierung von menschlichem Gewebe sehr viel erreicht wurde und der weitere Fortschritt große Herausforderungen an die interdisziplinär arbeitenden Forscherteams stellt.

Roadmap

Abb. 2 legt anhand einer Roadmap dar, wie schnell Nanotechnologien im Bereich der chirurgischen Eingriffe eingeführt werden. Bereits heute sind Implantatoberflächen und Komponenten chirurgischer Instrumente absichtlich mit Nanostrukturen belegt. So kann beispielsweise die Zelladhäsion an resorbierbaren Polymergittern so eingestellt werden, daß die Proliferation der Zellen und die nachfolgende Geweberegenerationen begünstigt werden. Mit Hilfe vergleichbarer Ansätze sollen in naher Zukunft Organe oder wesentliche Teile davon gezüchtet werden. In einem nächsten Schritt sollte es gelingen, regenerative Therapien einzuführen, die weniger invasiv die Selbstheilung für einen breiten Patientenpool unterstützen. Der Chirurg wird sehr viele neue Behandlungsstrategien lernen müssen, wobei damit die Rolle des Chirurgen gestärkt werden wird.

Parallel dazu werden Ingenieure der biomedizinischen Technik und der Materialwissenschaft die bereits vorhandenen multifunktionalen Werkstoffe zu komplexeren adaptiven Materialien weiterentwickeln. Aufbauend auf diese anspruchsvollen Forschungsaufgaben werden intelligente Systeme entstehen, die aktiv auf der Nanometerskala agieren, um die Selbstheilung in den unterschiedlichen Bereichen des menschlichen Körpers zu unterstützen.

Ausgehend vom heutigen Stand der Technik beobachten wir deshalb bis zum Durchbruch um das Jahr 2020 eine deutliche Zunahme der

Komplexität. Nachdem der Durchbruch erreicht ist, werden sicher Vereinfachungen den Grad der Komplexität wieder senken. Der Einsatz von intelligenten Nanodevices, die eine wesentliche Unterstützung bei chirurgischen Eingriffen bieten können [1], wird nicht nur die Multifunktionalität, die adaptiven Fähigkeiten und die Biointegration der Implantate weiter perfektionieren sondern schließlich die gewünschte Selbstheilung im Rahmen von Medizinern vorgegebenen Leitlinien ermöglichen.

Materialwissenschaft

Wie bei den klassischen Biomaterialien gehören zu den Ausgangsstoffen der Nanotechnologie Keramiken, Metalle, Kunststoffe und Komposite (siehe Abb. 3). Diese werden im Nanometerbereich so strukturiert, daß sie dedizierte Funktionen erfüllen. So können unter anderem die Biokompatibilität der Implantate optimiert werden oder dreidimensional Trägersysteme für die lokale Wirkstofffreisetzung realisiert werden. In Diagnose, Überwachung und Therapie werden reaktive Nanostrukturen Einzug halten, um die Qualität der Patientenversorgung zu steigern. In der dafür notwendigen Grundlagenforschung wird es auch zukünftig breite Aktivitäten geben. Zum Beispiel werden Rastersondenmethoden eingesetzt werden, um präzise morphologische und spektroskopische Analysen an den Geweben mit dem Ziel durchzuführen, die Struktur-Funktions-Beziehungen zu verstehen. Um die Materialeigenschaften weiter zu verbessern, werden mathematische Modelle auf atomarer Ebene konsequent angewendet, damit man die Gewebereaktionen und die Selbstorganisation an der Grenzfläche Werkstoff-Biosystem vorhersagen kann. Daneben werden in vivo Messungen Aufschluss über das Zellverhalten (Metabolismus, Zelldifferenzierung und Proliferation) geben. Dazu werden, wie besprochen, präzisere Bildgebungsverfahren benötigt, die das Gewebe, die Implantate und deren Grenzfläche bis zur molekularen Ebene abbilden.

Anwendungsbeispiele

Abb. 4 zeigt ausgewählte Anwendungen der Nanotechnologie in der Zahnmedizin (Rekonstruktion, Zahniplantate, Knochenersatz und Remineralisierung), die bereits heute angewandt werden aber noch erhebliches Entwicklungspotential ausweisen.

Naturanaloge, anisotrope Restaurationen des Zahnhartgewebes werden die heute gängigen Werkstoffe der Zahnmedizin verdrängen. Es ist allerdings unklar, wie man eine naturanaloge Ausrichtung der Nanostrukturen erreichen kann. Die Nanostrukturen im

Dentin sind senkrecht zu denen im Schmelz orientiert (siehe Abb. 4), weshalb die Grenzfläche als Barriere für Risse wirkt.

Die Knochenersatzmaterialien spielen mit dem zunehmenden Alter der Patienten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eine immer größere Rolle. Resorbierbare Kalziumphosphat-Phasen unterstützen den Aufbau des natürlichen Knochens. Man möchte immer größere Defekte aufbauen. Dazu müssen die Ersatzmaterialien in ihrer Mikro- und Nanostruktur (Porosität) optimiert werden, damit die Biokompatibilität, die Bioaktivität und die Osteokonduktivität der Nanomaterialien die Gewebebildung fördern und gleichzeitig den mechanischen Belastungen gewachsen sind.

Die Zahniplantate namhafter Hersteller werden mit einer hohen Erfolgsquote zahlreich inseriert. Neben den hohen Preisen verhindern Peri-Implantitis und eine vergleichsweise lange Osteointegrationszeit bis zur aktiven Belastung eine noch größere Verbreitung. In den nächsten Jahren sind auch in diesem Sektor weitere Fortschritte zu erwarten, die die Qualität der Produkte verbessern und die Kosten für die Patienten erheblich reduzieren werden.

Die Remineralisierung der Zahnhartgewebe wird in der alternden Industriegesellschaft eine Hauptaufgabe der Nanotechnologie sein. Nanopartikel sind bereits heute in der Zahncreme breit eingesetzt. In Zukunft wird man beispielsweise (durch Karies) geschädigte Zähne durch den Einsatz optimierter keramischer Nanopartikel remineralisieren können.

Hauptforschungsgebiete

Das BMBF-Programm aus dem Jahre 2005 »Nanotechnologien für Life Sciences und Gesundheit« umfasst ein Fördervolumen von 24 Millionen Euro für deutsche Forschungsprojekte. In der EU wurden für den Zeitraum 2007–2013 im Rahmen des 7. Rahmenforschungsprogramms rund 100 Millionen Euro für Projekte der Nanomedizin bereitgestellt. Mehr als ein Drittel dieser Mittel wird für die Forschung zur Behandlung von Krebs ausgegeben gefolgt von der regenerativer Medizin und den Bildgebungsverfahren für diagnostische Zwecke.

Daher ist zu erwarten, dass insbesondere in der Diagnose und Behandlung von Krebs die Nanotechnologie eine grosse Rolle spielen wird. Forscher arbeiten an der Entwicklung von Nanodevices, die Krebs bereits im Frühstadium erkennen und die Medikamente spezifisch an die betroffenen Zellen verabreichen. Nanodevices werden Krebspezifische Moleküle schneller und genauer nachweisen können. Als Biosensoren eignen

sich zum Beispiel Nanowires, elektrische Nanodrähte, die molekulare Marker erkennen [10]. Die sehr feinen Drähte werden dazu über einem Mikrokanal gespannt, durch den Zellen oder Partikel fliessen und auf deren Kontakt reagieren. Auch Biegebalken (Cantilever) werden mit Rezeptoren für krebsspezifische Moleküle versehen [6]. Wenn das entsprechende Molekül von einem Rezeptor festhalten wird, ändern sich die physikalischen Eigenschaften des Biegebalkens, die in Echtzeit erfasst werden können. Um Tumorgewebe besser zu erkennen, werden Nanopartikel als Kontrastmittel entwickelt. Zum Beispiel werden superparamagnetische Nanopartikel in der Kernspinresonanztomographie erfolgreich eingesetzt [2]. Die 50nm grosse Partikel bestehen aus einem Eisenoxidkern mit einem Mantel aus Polymeren. In der Therapie wird eine Vielzahl neuer effizienter Behandlungsmethoden erwartet. Nanopartikel können als anpassungsfähige Medikamententräger dienen, die gezielt chemotherapeutische Mittel in die befallene Zellen einschleusen. Das bedeutet, dass eine kleinere Dosis gezielter verabreicht und gesundes Gewebe geschont wird. Experimente haben bereits gezeigt, dass mit Krebsmedikamenten gefüllte Nanokugeln aus Polymeren die Arzneikonzentration im Krebsgewebe erhöht wird [3].

Die biomimetische Regeneration von Hart- und Weichgeweben wird auch in Zukunft ein Hauptforschungsgebiet sein. Außerdem konzentriert sich die Forschung auf die Entwicklung neuer Nanobiosensoren für die Überwachung. Diese Bereiche erfordern allerdings eine Weiterentwicklung von nanoskopischen Methoden, wie in Abb. 5 dargestellt. Diese bilden auch eine zentrale Rolle bei der dreidimensionalen Visualisierung, der Entwicklung von neuen Nanokompositen und der Verfolgung biologischer Vorgänge in Echtzeit.

Herausforderungen

Die wesentlichen Herausforderungen in der Nanomedizin aus heutiger Sicht sind in Abb. 6 zusammengestellt. In der Grundlagenforschung werden die Analysemethoden zu Nanomaterialien, deren Beurteilung auf Toxizität und Biokompatibilität und die personalisierte Medizin bezüglich Materialunverträglichkeit eine zentrale Rolle spielen. Nanomarker für präzisere Testergebnisse in der Diagnose bis hinunter auf die zelluläre Ebene werden angestrebt. Für die Therapie werden Nanocontainer entwickelt, die eine

gezielte Wirkstofffreisetzung ermöglichen, um unerwünschte Nebenwirkungen auszuschliessen. Zur Stimulation der Heilung wurden Nanomaterialien bereits in klinischen Tests eingesetzt. Nanostrukturierte Zellträgersysteme werden die Basis für die Züchtung von Gewebe in vitro als auch für die in vivo Stimulation eingesetzt werden können.

Damit wird die Nanomedizin die medizinischen Bereiche Grundlagen, Diagnose und Therapie gleichermaßen umgestalten.

Risiken in der Zukunft

Neben dem Nutzen birgt die Nanotechnologie auch Risiken, die wir noch nicht vollständig übersehen. Die Toxizität von Nanopartikeln auf den menschlichen Körper muss eingehend untersucht werden. Die Größe der Partikel, die zu diesen interessanten Eigenschaften führt, kann auch eine Gefahr für die Gesundheit sein. Nanopartikel unterlaufen das menschliche Immunsystem und haben fast unbehinderten Zugang zum ganzen Körper [5]. Empfindliche Organe wie das Gehirn könnten negativ beeinflusst werden. Auch die Interaktionen mit dem Immunsystem sind zu erforschen. Eine offene Frage bezieht sich auf den endgültigen Verbleib der Partikel: Werden sie ausgeschieden oder reichern sie sich in bestimmten Organen an? Biologisch abbaubare Stoffe sollten resorbieren und ausgeschieden werden. Nichtabbaubare Nanopartikel werden sich in den inneren Organen, insbesondere der Leber, ansammeln [5]. Die Langzeitwirkungen sind bisher nicht abschätzbar. Die Auswirkungen der Nanopartikel auf unsere Umwelt ist ebenfalls ungeklärt. Die Partikel können nach der Anwendung ins Abwasser und in die Luft gelangen. Das Ökosystem wird mit diesen künstlich hergestellten Partikeln konfrontiert und könnte unter einer neuen Klasse von Schadstoffen leiden [5]. Neben der Erforschung dieser Nebeneffekte wird in Zukunft auch die Aufklärung der Öffentlichkeit wichtig sein, um eine bessere Akzeptanz der Nanomedizin zu erreichen.

Fazit für die Praxis

Mit der Nanotechnologie wird die Medizin in eine neue Ära eintreten, die neuartige Methoden in Diagnose, Behandlung und Prävention zum Wohl der Patienten mit sich bringen wird.

Der Chirurg wird neue Behandlungsstrategien lernen müssen, wobei damit seine

Rolle in der Patientenversorgung gestärkt werden wird.

Mehr zum Thema

Internetlinks und Kontaktadressen

<http://www.bmc.unibas.ch/>
Biomaterials Science Center
Universität Basel

Buchtipps

Gennesys White Paper: A new European partnership between nanomaterials science & nanotechnology and synchrotron radiation and neutron facilities. Editors: H. Dosch, M.H. Van de Voorde, Max Planck Institut für Metallforschung Stuttgart, ISBN 978-3-00-027338-4

References

1. Anonymous (2009) Gennesys White Paper: A new European partnership between nanomaterials science & nanotechnology and synchrotron radiation and neutron facilities. Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart
2. Bonnemain B (1998) Superparamagnetic agents in magnetic resonance imaging: Physicochemical characteristics and clinical applications - A review. *Journal of Drug Targeting* 6:167-174
3. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P (2002) Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Advanced Drug Delivery Reviews* 54:631-651
4. Deyhle H, Bunk O, Müller B (2010) Nanostructure of the caries-affected human teeth. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* submitted for publication
5. Hett A (2004) Nanotechnology: Small matter, many unknowns. In: Swiss Re, Zurich
6. Institution Nc (2004) Cancer Nanotechnology: Going small for big advances. In: National Institute of Health
7. Lareida A, Beckmann F, Schrott-Fischer A et al. (2009) High-resolution X-ray tomography of the human inner ear: synchrotron radiation-based study of nerve fibre bundles, membranes and ganglion cells. *Journal of microscopy* 234:95-102
8. Müller B, Deyhle H, Bradley D et al. (2010) Scanning x-ray scattering: Evaluating the nanostructure of human tissues. *European Journal for Clinical Nanomedicine* 3:30-33
9. Schulz G, Weitkamp T, Zanette I et al. (2010) High-resolution tomographic imaging of a human cerebellum: comparison of absorption and grating-based phase contrast. *J. R. Soc. Interface* 7:1665-1676
10. Zandonella C (2003) The tiny toolkit (vol 423, pg 10, 2003). *Nature* 423:374-374

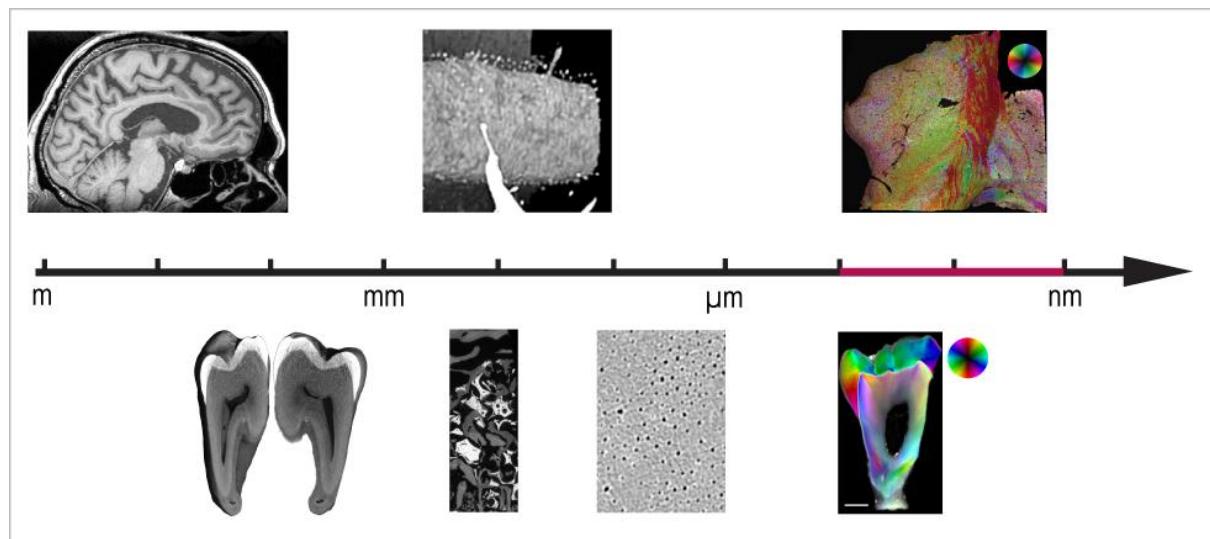


Abb. 1 Veranschaulichung der Größenverhältnisse vom Menschen über die biologische Zellen bis hinunter zum Moleköl. Die Bilder oberhalb der Skala beziehen sich auf das menschliche Hirn und die Bilder unterhalb auf den menschlichen Zahn. Die farbigen Bilder zeigen die Orientierung der Nanostrukturen entsprechend dem Farbrad.

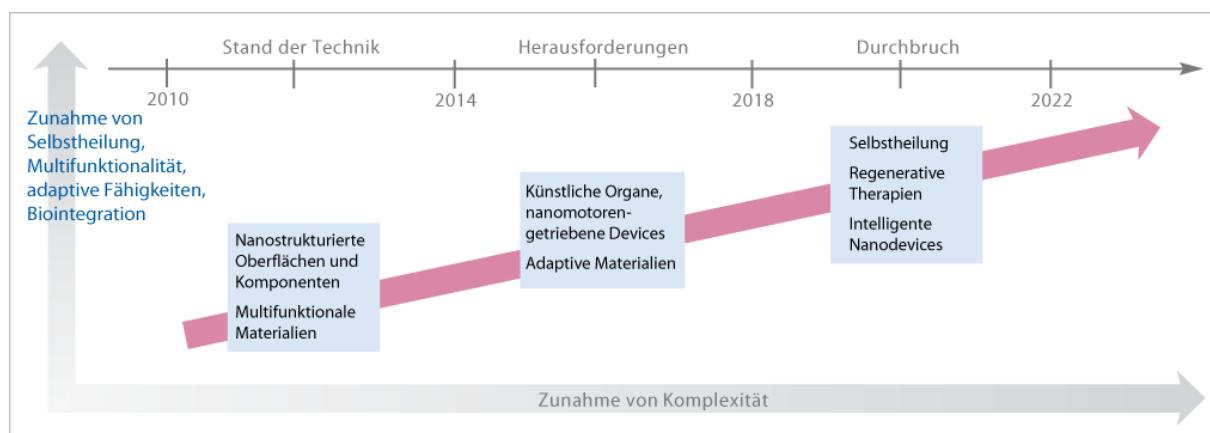


Abb. 2 Roadmap Nanotechnologie als Unterstützung für die Chirurgie

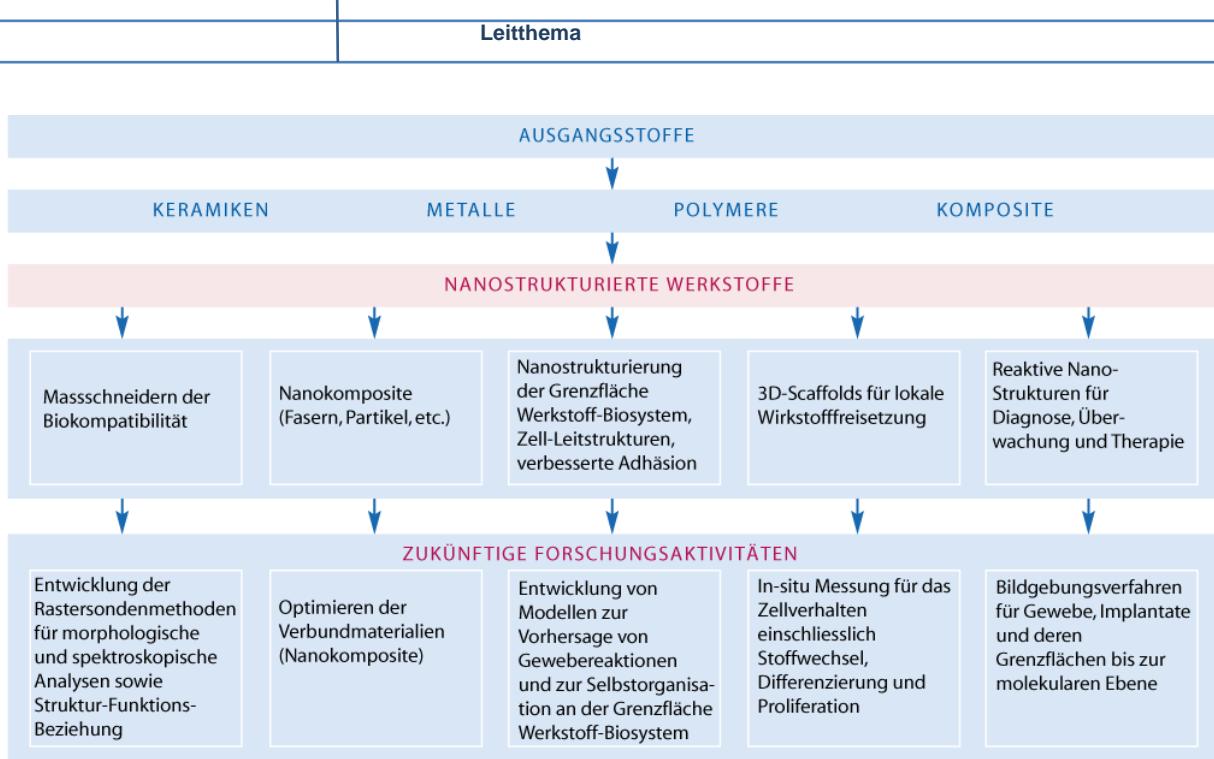


Abb. 3 Nanoengineering für die Chirurgie der Zukunft

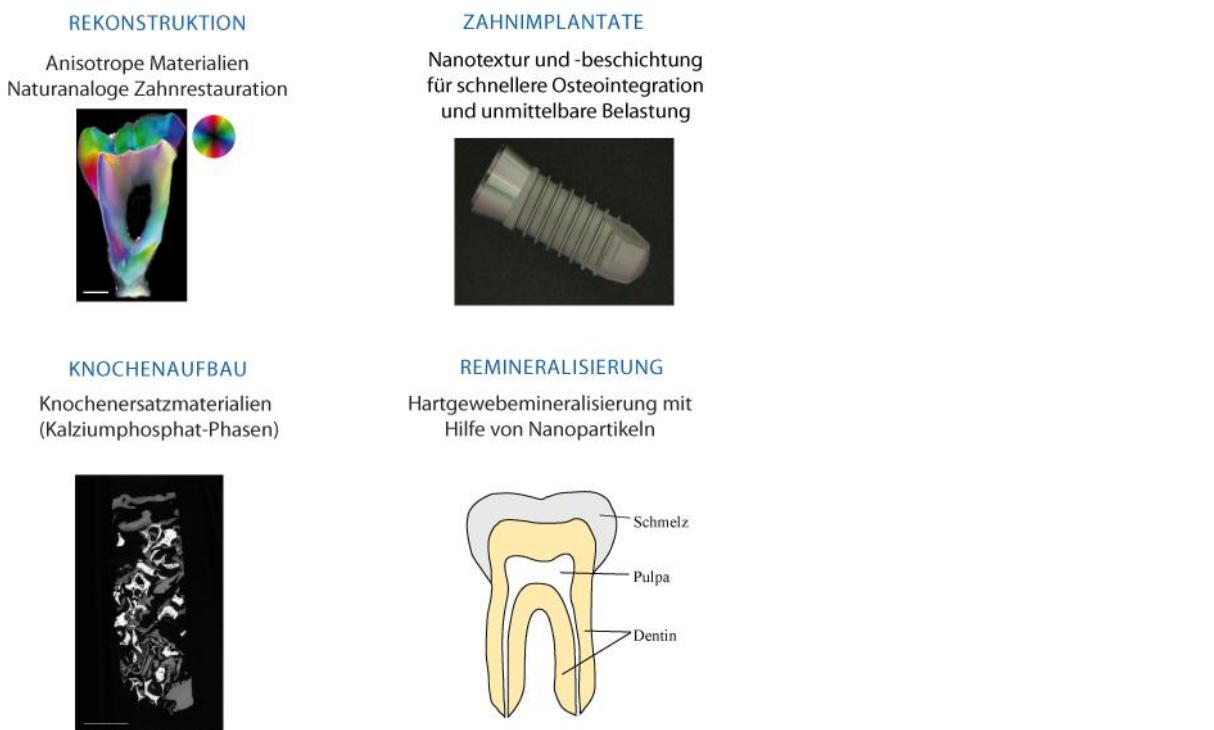


Abb. 4 Anwendung Nanotechnologie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie Zahnmedizin

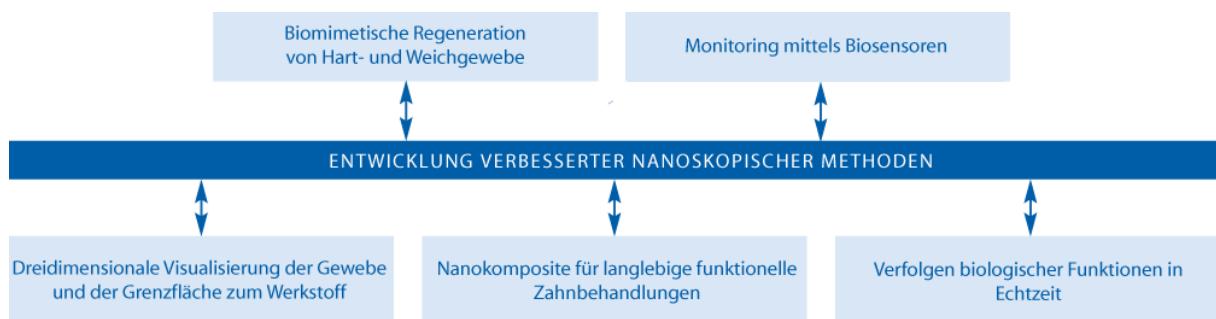


Abb. 5 Hauptforschungsgebiete Nanotechnologie in Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie

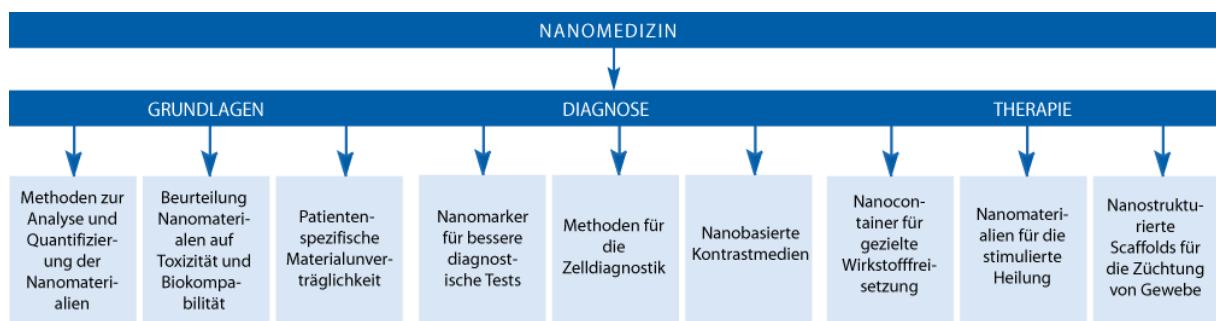


Abb. 6 Ausgewählte Herausforderungen der Nanomedizin

Zusammenfassung

Nanomedizin bezeichnet die Anwendung der Nanotechnologie in der Medizin. Nanotechnologie basiert auf Strukturen, die 1 bis 100 nm gross sind. Dadurch werden Materialien mit neuartigen Eigenschaften entwickelt. Die Nanotechnologie wird deshalb als Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts betrachtet, von der in der Medizin, insbesondere in der Chirurgie, innovative Methoden erwartet werden. Neue Krebstherapien werden in klinischen Studien erprobt und innovative Nano-Transportssysteme für Medikamente sollen eine effizientere Behandlung mit weniger Wirksubstanzen möglich machen. Mit der Nanotechnologie wird die Medizin in ein neue Ära starten, die zukunftsträchtige Methoden in der Diagnose, Behandlung und Prävention der Patienten mit sich bringen wird. Sie bietet Werkzeuge, die auch vom Chirurgen eine effektive Weiterbildung verlangt.

5 Schlüsselwörter

Nanomedizin, Nanotechnologie, Regenerative Medizin, Wirkstofftransport, Krebstherapie

Abstract

Nanomedicine is the application of nanotechnology to the medical field. Nanotechnology deals with structures in the range of 1 to 100 nm and focuses of the development of materials with novel properties. As a result, it is considered as key technologies of 21st century and promised to deliver innovative methods to medicine in general and to surgery in particular. Clinical studies already deal with nanotechnology-based cancer treatments and innovative nano-containers for targeted drug delivery for more efficient treatments. Nanotechnology will support to start into a new era in medicine that will offer sophisticated methods for diagnosis, therapy and prevention. These tools will challenge efficient education and training of surgeons.

5 Keywords

Nanomedicine, nanotechnologie, regenerative medicine, drug delivery, cancer

Autoren

Simone Hieber
Bert Müller
Biomaterials Science Center
Schanzenstr. 46
Universität Basel
c/o Universitätsspital Basel
4031 Basel
Tel: +41 61 265 9659
Fax: +41 61 265 9699
Email:simone.hieber@unibas.ch, bert.mueller@unibas.ch