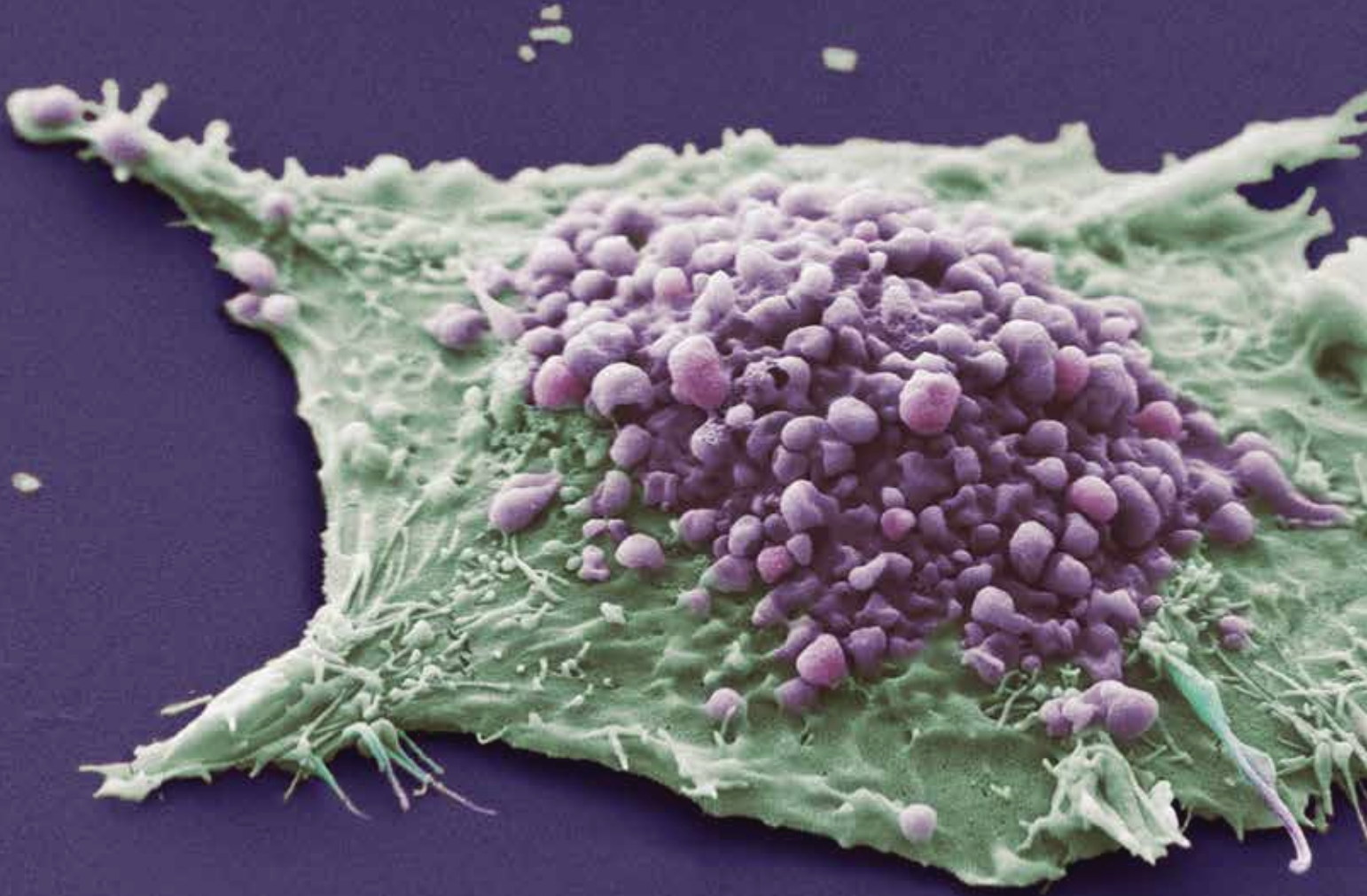


# MED • INN

Magazin der Medizinischen Universität Innsbruck



## Gemeinsam gegen Krebs

### Bronchialkarzinom

Ein Tiroler Netzwerk will Prävention,  
Diagnostik & Therapie verbessern

### COVID-19-Pandemie

Klinische Lehren aus der Krise &  
Innsbrucker Forschungsvorhaben

### Spotlights

HerzMobil • Schlaganfall-Nachsorge •  
Online-Lehre • Seltene Hautkrankheit



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT  
INNSBRUCK



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT  
INNSBRUCK

Wir forschen...  
für Ihre Gesundheit.

[www.i-med.ac.at](http://www.i-med.ac.at)



## Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser!

**A**ls Zielorgan des SARS-CoV-2 Virus ist die Lunge momentan in aller Munde. Auch in der Titelgeschichte unseres Campus-Magazins MED•INN beschäftigen wir uns ausführlich mit diesem lebenswichtigen Organ – allerdings steht eine andere Erkrankung im Fokus: Lungenkrebs. Lesen Sie, wie unsere Ärztinnen und Ärzte sowie Forscherinnen und Forscher engagiert, interdisziplinär und professionell an neuen Therapien für die Behandlung von Krebserkrankungen arbeiten.

Onkologie ist ein Forschungsschwerpunkt der Medizinischen Universität Innsbruck und ein Hauptthema dieser Ausgabe. Als Rektoratsteam ist uns insbesondere die Prävention ein persönliches Anliegen. Bei uns sollen die Köpfe rauchen, nicht die Lungen – das ist nicht nur meine persönliche Meinung, sondern unter diesem Motto haben wir Ende 2019 eine Initiative für einen rauchfreien Campus gestartet.

Leider hat sich das Campusleben in den letzten Monaten schlagartig und radikal geändert: Die weltweite SARS-CoV-2-Pandemie fordert gerade uns als Medizinische Universität derzeit besonders. Unser Vizerektor für Lehre und Studienangelegenheiten, Peter Loidl, und der Medizinstudent Michael Wieneroiter berichten von den Herausforderungen und erklären, warum wir trotz Digitalisierung und Ausbau der Online-Lehre immer eine Präsenzuniversität bleiben wollen und bleiben werden.

COVID-19 dominiert nicht nur die mediale Berichterstattung, sondern auch die Wissenschaft: Forschung in diesem Bereich boomt und auch wir haben sehr viele Projekte in kürzester Zeit auf die Beine gestellt. Dadurch hoffen wir einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie beisteuern zu können. Dass die Finanzierung dieser Projekte trotz großzügiger Unterstützung durch das Land Tirol und den FWF trotzdem eine Herausforderung bleibt, zeigt das Interview mit Vizerektorin Christine Bandtlow, ebenfalls nachzulesen in dieser Ausgabe.

Zu kurz kommen in dieser Ausgabe unsere Veranstaltungen. Viele Tagungen und Treffen sind leider ausgefallen und so haben wir einander seltener getroffen als ich es mir gewünscht hätte. Mir selbst eröffnete die so gewonnene Zeit mehr Möglichkeiten nachzudenken und zu lesen. In der Hoffnung, dass auch Sie von diesen positiven COVID-19 Begleiteffekten profitieren können, darf ich Ihnen somit die Lektüre von MED•INN empfehlen.

Passen Sie auf sich und andere auf!

Ihr W. Wolfgang Fleischhacker

Rektor der  
Medizinischen Universität Innsbruck

### IMPRESSUM

**Herausgeberin & Medieninhaberin:**  
Medizinische Universität Innsbruck,  
Christoph-Probst-Platz, Innrain 52,  
Innsbruck  
**Verlegerin:** KULTIG Werbeagentur KG  
– Corporate Publishing  
Maria-Theresien-Straße 21  
6020 Innsbruck, [www.kultig.at](http://www.kultig.at)  
**Redaktion:**  
David Bullock (db),  
Mag. Andreas Hauser (ah),  
Mag.ª Doris Heidegger (hei),  
Dr.ª Barbara Hoffmann-Ammann (hof)  
**Layout & Bildbearbeitung:**  
Lara Hochreiter, Florian Koch  
**Anzeigen:** MMag.ª Theresa Rass  
**Fotos:** Andreas Friedle, Medizinische  
Universität Innsbruck  
**Druck:** Gutenberg, Linz



# Inhalt

## Thema: Onkologie

### 8

**Lungenkrebs** zählt zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen und ist trotz beachtlicher Fortschritte im metastasierten Stadium meist tödlich. An der Medizinischen Universität Innsbruck und an den Tiroler Krankenhäusern ist ein Netzwerk entstanden, das Früherkennung, Diagnostik und Behandlung verbessern will.

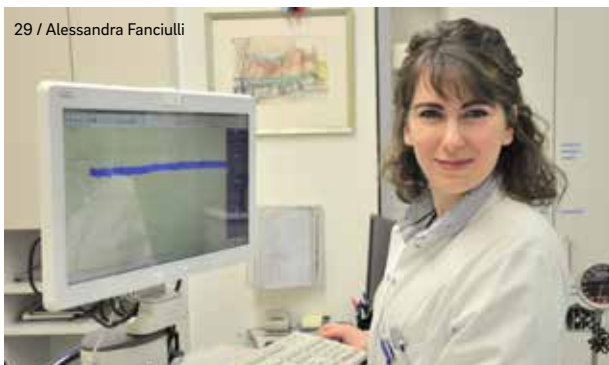
### 14

**In der westlichen** Welt ist das Prostatakarzinom die führende Tumorentität bei Männern. Eine genaue Diagnose ist der Schlüssel zur richtigen Therapie.

### 16

**Ein verändertes** Behandlungsmanagement bei Kindern mit lymphatischer Leukämie führt zu einer deutlichen Verbesserung bei der Prophylaxe von Pilzkrankungen.

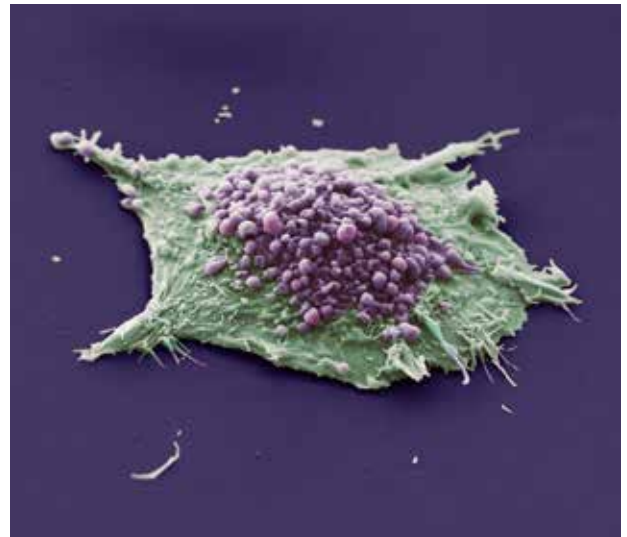
## Junge Forschung



29 / Alessandra Fanciulli

### 28

**Junge Forschung:** Francesca Finotello entwickelt neue Vorhersage-Tools für die Krebsimmuntherapie, Alessandra Fanciulli hat mit der Multisystematrophie ihr Spezialgebiet gefunden.



Die Abbildung von Anne Weston (Francis Crick Institute, London) zeigt eine einzelne Zelle, die aus einer Kultur von Lungeneithelkarzinomzellen gezüchtet wurde.

### 15

**Übergewicht** erhöht das Risiko für Dickdarm- oder Gebärmutterkrebs – dieser oft bestätigte Zusammenhang muss unter neuen Vorzeichen gesehen werden.

### 18

**Kopf-Hals-Karzinome** zählen zu den häufigsten Krebsarten – vor allem bösartige Neubildungen im Mundhöhlenbereich.

### 20

**Im zellulären** Müllentsorgungssystem spielt der ESCRT-Protein-Komplex eine zentrale Rolle. Dass er auch beim Zellteilungsprozess einen wichtigen Part übernimmt, zeigt nun ein Team rund um den Zellbiologen David Teis.

### 22

**Patrizia Stoitzner** widmet sich dendritischen Zellen, um über sie die Immunabwehr gegen Hautkrebs besser zu verstehen und dieses Wissen für neue Therapien einzusetzen.

### Rubriken

Editorial/Impressum 3 | Preise & Auszeichnungen 6 | Im Detail: Kupferzellen und primäre Hepatozyten 24 | Neuberufungen 26

# Spotlights

## 30

**COVID-19:** Während der Pandemie wurden in Innsbruck auf Intensiv- und Normalstationen Hunderte Menschen behandelt. Für Ärzte wie Günter Weiss und Michael Joannidis war es eine Herausforderung – und ein Lernprozess.

## 34

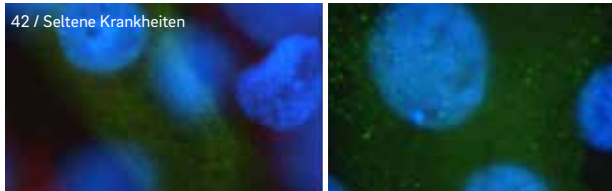
**Interview:** Vizerektorin Christine Bandtlow über Innsbrucker Forschungsaktivitäten rund um SARS-CoV-2 und COVID-19.

## 36

**Ischgl-Studie:** 42,4 Prozent der Bevölkerung war Antikörperpositiv – die höchste Rate in allen bislang bekannten Studien.

## 38

**Herzinsuffizienz:** HerzMobil Tirol ist in Österreich das erste Versorgungsprojekt für Herzinsuffizienz, das es von der Projektphase in die Regelversorgung geschafft hat.



Blau sind die Kerne von Hautzellen, grün ist Keratin 9, links in einer gesunden Zelle, rechts in einer Zelle mit Mutation. Die grünen Punkte rechts sind Aggregate, was eine gewisse Instabilität der Filamente zeigt, die unter Stress zusammenfallen bzw. verklumpen. Dies führt zu Störungen – im Fall von mutiertem Keratin 9 zu Keratoderm

## 46

**Schlaganfall:** Das Stroke-Card-Konzept soll die Nachsorge nach einem Schlaganfall verbessern.

## 48

**ALUMNI im Porträt:** Simon Heeke studierte in Innsbruck Molekulare Medizin, heute forscht er in Texas an einem Liquid-Biopsy-Test für Lungenkrebs.



## 37

**Immunologie:** Wilfried Posch erforscht die Interaktionen von SARS-CoV-2 und Immunzellen in einem humanen 3D-Modell.

## 40

**Online-Lehre:** Vizerektor Peter Loidl und Medizinstudent Michael Wieneröiter über das Corona-Semester und die Lehren für die Lehre aus dem universitären Shutdown.

## 42

**Seltene Krankheiten:** Keratoderm führt zu einer massiven Verdickung der Hornhaut an Fußsohlen und Handflächen, was – neben der psychischen Belastung – zu Schmerzen, Entzündungen und Infektionen führen kann. Ein Team der Innsbrucker Hautklinik will diese Seltene Krankheit mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas heilen.

## 44

**Biochemie:** Katrin Watschinger gelang zum zweiten Mal die Identifizierung eines lang gesuchten Fettstoffwechsel-Gens.

## 50

**Entwicklungsimmunologie:** Winzige RNA-Abschnitte beeinflussen die Regulation des Proteins BIM und damit die embryonale Lungenentwicklung.

## Nachwuchspreise der ÖGGH

Beim Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) wurden **Lisa Mayr** und **Felix Grabherr** mit dem Friedrich-Wewalka-Gedächtnispreis sowie **Sophie Macheiner** mit dem Cornelia-Wiedner-Preis ausgezeichnet – alle drei forschen an der Universitätsklinik für Innere Medizin I. Die Preise werden für Arbeiten junger österreichischer WissenschaftlerInnen auf den Gebieten der Gastroenterologie und Hepatologie (Friedrich-Wewalka-Gedächtnispreis) sowie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bzw. für assoziierte Forschungsergebnisse (Cornelia-Wiedner-Preis) vergeben.

## Würdigungspreis

Alljährlich honoriert das Wissenschaftsministerium die besten Studienabschlüsse mit dem Würdigungspreis. Für 2019 konnte sich **Christoph Schraffl** über diese Auszeichnung freuen. Der gebürtige Südtiroler studierte von 2012 bis 2018 an der Medizinischen Universität Innsbruck. In seiner Diplomarbeit beschäftigte sich der 26-Jährige mit der Vorhersage der klinischen Verschlechterung bei Patientinnen und Patienten mit spontaner Kleinhirnblutung.



## Liechtenstein-Preis für RNA-Forscher



Mit dem Preis des Fürstentums Liechtenstein wurde **Matthias Erlacher** ausgezeichnet. Der Leiter einer Forschungsgruppe am Institut für Genomik und RNOMik beleuchtet in der ausgezeichneten Forschungsarbeit mit neuen Ansätzen und Techniken die Proteinbiosynthese genauer. Der Preis des Fürstentums Liechtenstein wird seit 1983 jährlich verliehen und zählt zu den renommiertesten Auszeichnungen für wissenschaftliche Forschung an der Universität Innsbruck und der Medizinischen Universität Innsbruck.

## Ausgezeichnete Geschäftsidee

**Christoph Schwarzer** vom Institut für Pharmakologie entwickelte gemeinsam mit Regine Heilbronn (Institut für Virologie, Charité Berlin) einen neuen Ansatz zur Behandlung von Temporallappen-Epilepsie. Die in vorklinischen Studien schon erfolgreich getestete Therapie wurde beim STARTUP.TIROL.AWARD mit einem Sonderpreis ausgezeichnet. Mit dem STARTUP.TIROL.AWARD werden potenzielle Geschäftsideen aus der Forschung identifiziert und können im Anschluss nachhaltig unterstützt werden.



## Mannagetta-Förderpreis



In Anerkennung ihrer hervorragenden Forschungsleistungen zu Mechanismen der Kontrolle der immunologischen Tumor-Abwehr wurde **Victoria Klepsch** (Institut für Zellgenetik) mit dem Johann Wilhelm Ritter von Mannagetta-Förderpreis für Medizin ausgezeichnet. Klepsch studierte an der McMaster University in Kanada und der Universität Innsbruck. Ihr Doktoratsstudium absolvierte sie an der Medizinischen Universität Innsbruck, wo sie seit 2015 als Postdoc im Translational Cell Genetics Team von Gottfried Baier tätig ist.

## Paracelsus-Medaille

Für seine langjährigen Verdienste als Arzt wurde **W. Wolfgang Fleischhacker**, Rektor der Medizinischen Universität Innsbruck, von der Tiroler Ärztekammer mit der Paracelsus-Medaille ausgezeichnet. Zur Verleihung meinte Ärztekammer-Präsident Artur Wechselberger: „Die Tiroler Ärzteschaft bedankt sich mit der Paracelsus-Medaille bei Rektor Wolfgang Fleischhacker für seine ärztlichen Leistungen, die er im Laufe seiner Berufslaufbahn erbracht hat. Zudem hat er sich durch seine wissenschaftliche Tätigkeit, sein Auftreten in der Öffentlichkeit und nicht zuletzt als Rektor der Medizinischen Universität Innsbruck große Verdienste erworben.“

## Premiere



Mit Nicole Concin wird 2021 erstmals eine Expertein aus Österreich an der Spitze der „Europäischen Gesellschaft für gynäkologische Onkologie“ (ESGO) stehen. Die gynäkologische Onkologin und Professorin für Experimentelle Frauenheilkunde an der Medizinischen Universität Innsbruck fungiert derzeit im ESGO-Vorstand als „gewählte“ Präsidentin. Anlässlich des Welttags der gynäkologischen Onkologie machte Concin darauf aufmerksam, dass es in ihrem Fachgebiet noch viel zu tun gibt im Bereich der Vorsorge, Behandlung und Forschung.



## High-Risk-Forschung

Mit dem 1000-Ideen-Programm unterstützt der Wissenschaftsfonds FWF gezielt High-Risk-Forschung. Bei der ersten Ausschreibungsrunde konnten zwei Forscherinnen vom Institut für Zellgenetik mit ihren innovativen Ansätzen überzeugen. **Karin Albrecht-Schgör** (li.) möchte neue Wege in der Malaria-Forschung beschreiten: „Bisher zielten die Therapien auf die Malaria-Parasiten ab, aber in meiner Forschungsarbeit möchte ich mich der pathologischen Rolle des Immunsystems widmen.“ **Kerstin Bellaire-Siegmund** wiederum geht der Frage nach, ob die Sox-Genfamilie für Unterschiede im Tumorwachstum bei Männern und Frauen verantwortlich ist.

## Amtsbestätigung

**W. Wolfgang Fleischhacker**, seit 1. Oktober 2017 Rektor der Medizinischen Universität Innsbruck, wurde im März vom Universitätsrat einstimmig für eine weitere Amtsperiode in seiner Funktion bestätigt. Nach der Zustimmung durch den Senat würdigt damit auch der Unirat den erfolgreichen Kurs. Es ist das erste Mal, dass ein Rektor der Medizinischen Universität Innsbruck eine zweite Amtszeit antritt. Die zweite vierjährige Amtsperiode beginnt mit dem 1. Oktober 2021.

## Cellular Basis of Diseases

Ein vom FWF gefördertes doc.funds PhD-Programm wird an der Medizinischen Universität Innsbruck biologische Grundlagenforschung, Bioinformatik und Medizin stark miteinander verbinden. Das Ziel des PhD-Programms „Cellular Basis of Diseases (CBD)“ ist es, gemeinsam mit 15 PhD-Studentinnen und -Studenten, die zellulären Mechanismen von Krankheiten, insbesondere die Erklärung, wie metabolische Signalwege im Gastrointestinaltrakt und in der Leber zusammenwirken und sich mit der Reprogrammierung von Immunzellen überschneiden, besser zu verstehen.



## Stiftungsprofessur für Allgemeinmedizin

Viele Tiroler Ärztinnen und Ärzte gehen in den nächsten Jahren in den Ruhestand, am Land rund ein Drittel in den nächsten zehn Jahren. Das Land Tirol, die Sozialversicherung, die Medizinische Universität Innsbruck, die Tiroler Ärztekammer und die Tiroler Spitäler wollen daher junge Menschen für die Berufsausübung im Bereich Allgemeinmedizin motivieren. Die Einrichtung einer eigenen Stiftungsprofessur für Allgemeinmedizin ist Teil eines Bündels von Maßnahmen im Rahmen des Programmes „Tiroler Impulse Allgemeinmedizin“. Die neue Professur wird dem 2019 gegründeten Institut für Allgemeinmedizin zugeordnet.



## Neue Präsidentin

**Susanne Kaser**, stellvertretende Direktorin der Uniklinik für Innere Medizin I an der Medizinischen Universität Innsbruck, ist seit Anfang 2020 Präsidentin der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG). Als größte Herausforderung in den kommenden Jahren sieht sie die Gewährleistung einer „flächendeckenden, hochqualitativen, multidisziplinären und multiprofessionellen Versorgung aller Menschen mit Diabetes“. Zudem, so Kaser, „müssen wir noch immer auf die österreichische Diabetes-Strategie aufmerksam machen. Sie wurde bereits 2017 verabschiedet, wartet aber seitdem auf ihre Umsetzung.“

## CD-Labor für Eisen- und Phosphatbiologie

„Christian Doppler Labor für Eisen- und Phosphatbiologie“ nennt sich das bereits siebente CD-Labor, das die Medizinische Universität Innsbruck seit 2015 einwerben konnte, geleitet wird es vom Gastroenterologen und Hepatologen **Heinz Zoller**. Im Fokus steht dabei der Zusammenhang von Eisenmangel, Behandlung mit intravenösen Eisenpräparaten und Phosphatspiegel. Eine durch die Gabe von bestimmten Eisenpräparaten bedingte unerwünschte Absenkung des Phosphatspiegels ist mit schwerwiegenden Folgen wie Muskelschwäche und Knochendegenerationen verbunden. Ein besseres Verständnis des zugrundeliegenden Mechanismus ist das Ziel des CD-Labors. Gemeinsam mit dem Industriepartner Pharmacosmos A/S stehen dafür sieben Forschungsjahre zur Verfügung, gefördert wird die Forschung mit rund 800.000 Euro.



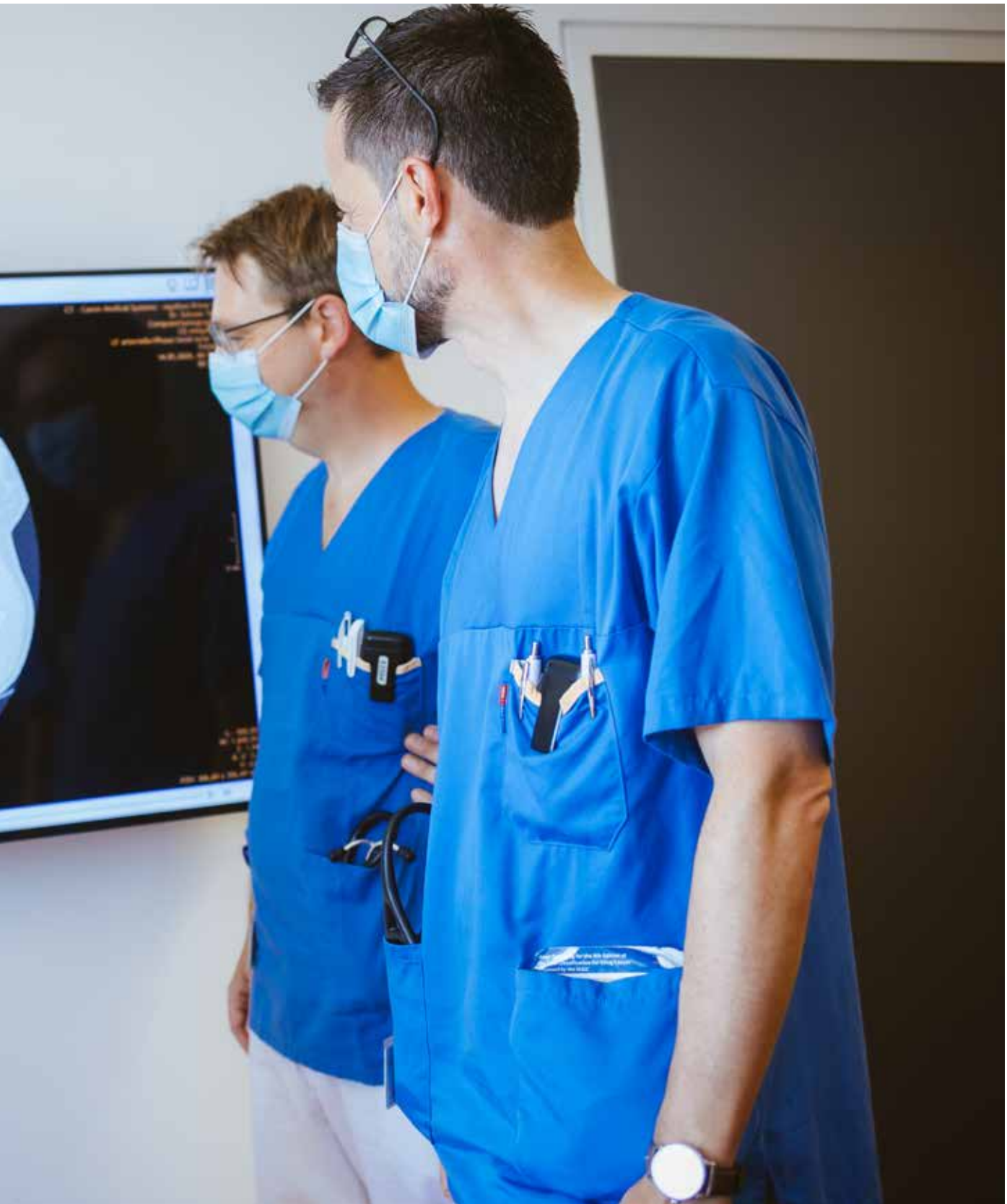




# Ein Schatten auf der Lunge

Lungenkrebs zählt zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen des Menschen und ist – trotz beachtlicher medizinischer Fortschritte – im metastasierten Stadium meist tödlich. An der Medizinischen Universität Innsbruck und an den Tiroler Krankenhäusern ist ein Netzwerk entstanden, das Früherkennung, Diagnostik und Behandlung dieses Tumors verbessern will. Erreichen will man dies durch ein Zusammenspiel von innovativen Therapien, klinischen Studien, minimalinvasiver Chirurgie, Low-Dose-Computertomografie, präziser Bestrahlung, systematischer Rundherd-Analyse und der Erforschung des Tumormikromilieus.







## Bronchialkarzinom

Unter einem Bronchialkarzinom (auch Lungenkarzinom, bronchogenes Karzinom, Lungenkrebs) versteht man eine bösartige Neubildung entarteter Zellen der Bronchien oder Bronchiolen. Anhand des Aussehens der Zellen und der Zellgröße wird in den kleinzelligen (SCLC, small cell lung carcinoma) und den nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) unterschieden, innerhalb dieser zwei Gruppen finden sich verschiedene Tumorarten (z.B. Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom...). Das NSCLC macht rund 85 Prozent der Bronchialkarzinome aus. Die Therapie orientiert sich an Art, Größe und Metastasierung des Tumors, ebenso ist die Heilungsrate von der Art des Karzinoms und seiner Ausdehnung abhängig.

2017 erkrankten in Österreich 2.739 Männer und 1.937 Frauen an einem bösartigen Lungentumor. Lungenkrebs war damit die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und Frauen (insgesamt elf Prozent aller Krebsneuerkrankungen). Mit 3.874 Todesfällen (2.402 Männer und 1.472 Frauen) war Lungenkrebs die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Frauen in Österreich. Am Jahresende 2017 waren 7.741 Männer und 6.273 Frauen mit einem bösartigen Lungentumor am Leben.

Im Jahr 1919, so wird es zumindest erzählt, wurde am Barnes Hospital der Washington University der angehende Arzt Alton Ochsner von seinem Professor eingeladen, an einem Ereignis teilzunehmen, das so selten sei, dass er es wohl nie wieder erleben werde – der Autopsie eines Mannes, der an Lungenkrebs gestorben war. 17 Jahre danach operierte Ochsner, inzwischen Chefchirurg in New Orleans, allerdings wieder einen Mann mit Lungenkrebs. Weitere Fälle folgten in den nächsten Monaten, alles Männer, die im Ersten Weltkrieg gedient und seither geraucht hatten. Drei Jahre später, 1939, veröffentlichte Ochsner seinen ersten Aufsatz, in dem er auf einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs verwies.

War das Bronchialkarzinom Anfang des 20. Jahrhunderts noch so gut wie unbekannt, gehört es rund 100 Jahre später zu den häufigsten – und auch tödlichsten – Tumorerkrankungen. Der *World Cancer Report 2020* zählte 2018 weltweit 2,1 Millionen Neuerkrankungen, 1,8 Millionen Menschen starben in diesem Jahr an Lungenkrebs – bei insgesamt rund 9,6 Millionen Krebstoten. „Der Grund der Erkrankung ist in 90 Prozent der Fälle das Rauchen“, weiß Dominik Wolf, Leiter der Universitätsklinik für Innere Medizin V mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie. Mehrere Tausend chemische Verbindungen enthält der Rauch ei-

ner brennenden Zigarette, rund 250 sind giftig, an die 90 krebserregend. Der genetische Stress, den diese verursachen, führt zu Veränderungen an unterschiedlichen Stellen im Erbgut, was die Entwicklung von Tumoren begünstigt – nicht nur, aber vor allem in der Lunge.

„Früher war das Lungenkarzinom eine recht ‚einfache‘ Erkrankung mit einer sehr schlechten Prognose“, sagt Wolf, zum Einsatz kam daher auch eine wenig gezielte Chemotherapie. In den letzten Jahren habe man aber große Fortschritte erzielt, „das reicht vom verbesserten Verständnis der Komplexität des Lungenkarzinoms durch den molekularen Fingerabdruck der Erkrankung bis hin zu neuen Therapien“. Auch in Innsbruck profitieren an Lungenkrebs Erkrankte von solchen medizinischen Innovationen, insbesondere durch das 2018 eröffnete Comprehensive Cancer Center Innsbruck (CCCI). „Das CCCI ist eine Plattform, auf der wir interdisziplinär universitäre Spitzenmedizin betreiben wollen. Für die Patientinnen und Patienten bedeutet dies, dass sie auf sehr hohem Niveau, vor allem im Rahmen von klinischen Studien, behandelt werden“, erläutert Wolf und nennt auch ein Beispiel. Bei einem Patienten war 2013 ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert worden. Chemotherapien und eine Tablettentherapie zeigten keine Wirkung mehr, 2015 galt der Patient als austerapiert. Die Wende brachte die Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem – inzwischen zugelassenen – Checkpoint-Inhibitor: Der Tiroler ist immer noch am Leben, das Karzinom ist unter Kontrolle.

„WIR MÖCHTEN NEUE und innovative Therapien den Betroffenen möglichst frühzeitig zugänglich machen“, betont auch Georg Pall, der so wie Wolf 2018 aus Deutschland zurück an die Medizinische Universität Innsbruck gekommen ist und nun an der Inneren Medizin V die Onkologische Ambulanz leitet. „Dafür braucht es“, ist Pall überzeugt, „zunehmend die Zusammenarbeit mit anderen Kliniken. In vielen Studien werden die Patientinnen und Patienten nicht nur mit neuen Medikamenten behandelt. Es ist z.B. die Diagnostik durch die Pathologie gefordert, um zu wissen, welche Therapie angewandt wird. Oder es sind chirurgische und strahlentherapeutische Behandlungen in den Studienprotokollen inkludiert.“



Dominik Wolf: „Universitäre Spitzenmedizin am CCCI.“

Doch nicht nur in der klinischen Forschung ist beim Lungenkarzinom Interdisziplinarität gefragt, sondern auch bei Diagnostik und Behandlung. Bedingt durch die Fortschritte in den einzelnen Fachdisziplinen ist es Ärztinnen und Ärzten heute kaum mehr möglich, über ihr Fach hinweg innovative Entwicklungen im Auge zu behalten. Als Konsequenz wurde daher 2018 die Innsbruck Thoracic Oncology Group (ITOG) gegründet, um interdisziplinäre Herangehensweisen zu etablieren. „In der Therapie hat dies sicher die größte praktische Implikation, mit dem Tumorboard gab es schon gute Strukturen“, erläutert Pall.

Im Tumorboard treffen sich wöchentlich Expertinnen und Experten der Onkologie, Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie und Strahlentherapie, um die neu-diagnostizierten Patientinnen und Patienten – in Tirol rund 400 im Jahr – zu diskutieren. Kann operiert werden? Ist eine stereotaktische Bestrahlung angebracht? Kommt eine reine Strahlentherapie infrage oder doch eine Radiochemotherapie? Klassische Chemotherapie oder eine neue zielgerichtete medikamentöse Therapie?

„Ob operiert wird oder nicht, hängt vom Tumor an sich und vom Patienten ab“, beantwortet der Chirurg Florian Augustin die erste Frage. Kleine Tumoren, die noch nicht metastasieren, werden operiert, kritisch wird es, wenn der Tumor über die Organgrenzen hinausgewachsen ist. „Teile der Brustwand, Rippen oder Fettgewebe kann man resezieren“, sagt Augustin, definiert aber auch die Grenze der Operationskunst: „Unser Ziel muss es sein, alles sichtbare Tumorgewebe zu entfernen. Gelingt dies nicht, ist die Chirurgie nicht das Mittel der Wahl.“ Ebenso nicht operiert wird, wenn die postoperative Belastung zu groß ist. Rund 90 Prozent der Erkrankten sind (ehemalige) Raucherinnen und Raucher, viele haben eine limitierte Lungenfunktion. Das Entfernen eines Lungenlappens oder gar ganzen Lungenflügels würde zu einer eingeschränkten Atmungsfähigkeit führen, der Patient wäre auf ein Sauerstoffgerät angewiesen.

Die Grenze, bis wann noch operiert werden kann, beginnt sich aber zu verschieben. „Mit minimalinvasiver Chirurgie gelingt es uns, die Atemmechanik besser zu erhalten“, nennt der Mitarbeiter der Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie einen



Grund. Bis 2009 war in Innsbruck die Thorakotomie Standard, ein Schnitt zwischen zwei Rippen, die anschließend gespreizt werden, um im Brustkorb operieren zu können – ein Eingriff mit einem hohen Risiko postoperativer Komplikationen (Augustin: „Zwischen 40 und 50 Prozent.“) und mit nachfolgenden chronischen Schmerzen. Mit der minimalinvasiven Chirurgie wurde die Aufenthaltsdauer im Spital auf fünf bis sieben Tage, das Komplikationsrisiko auf elf Prozent und die Rate chronischer Schmerzen auf unter fünf Prozent gesenkt. Letzteres will das Team der Innsbrucker Chirurgie noch weiter steigern. Um akute postoperative Schmerzen zu minimieren, soll mit Hilfe eines Katheters in den ersten zwei Tagen nach dem Eingriff im Bereich der Interkostalnerven ein Anästhetikum verabreicht werden (Augustin: „Wir sehen, dass es funktioniert.“). Zudem soll mittels Neuromonitoring der Stimmbandnerv genauer lokalisiert werden, um ihn bei der Entfernung der Lymphknoten zu schonen – Verletzungen dieses Nervs führen zu Schluck- und Sprachstörungen sowie Heiserkeit.

**AUCH DIE STRAHLENTHERAPIE** ist dank technologischer Fortschritte heute für die Patientinnen und Patienten schonender als vor einigen Jahren, wie Ute Ganswindt, Leiterin der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, bestätigt: „Früher wusste man etwa nicht genau, wie viel Dosis in welchem gesunden Teil des Gewebes ankommt.“ Bildgebung, Bestrahlungsplanung und technische Durchführung hätten sich verändert „wie die Wählscheibe zum Tastentelefon und dann

**„Dank minimalinvasiver Chirurgie konnte das Risiko postoperativer Komplikationen deutlich gesenkt werden.“**

Florian Augustin

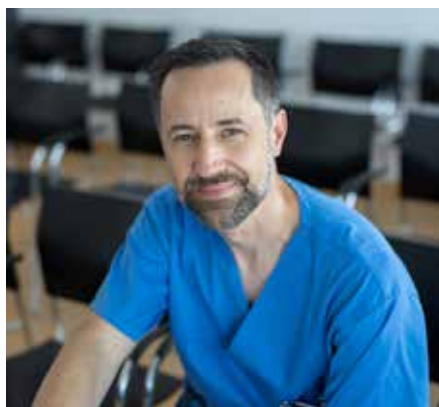
## Symptome des Bronchialkarzinoms

Im Frühstadium des Bronchialkarzinoms gibt es meist keine typischen Symptome. Zuerst zeigen sich Symptome wie Husten, Fieber, Schmerzen des Brustkorbes und Atemschwierigkeiten. Lungenkrebs wird oft erst festgestellt, wenn hartnäckiger Husten oder Blutbeimengung im Auswurf bemerkt werden. Nur wenige Fälle von Lungenkrebs werden im Rahmen einer Routine-Untersuchung der Lunge zufällig entdeckt. Weitere uncharakteristische Beschwerden sind: Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Atemnot oder Fieber. Lungenentzündungen, die nicht auf die Behandlung ansprechen (sogenannte therapieresistente Lungenentzündungen), können im Alter von über 40 Jahren auf Lungenkrebs hindeuten.



**„Im Rundherd-Board werden – als eine Art Servicestelle – Fälle besprochen, bei denen noch keine Tumordiagnose, sondern Auffälligkeiten in der Bildgebung vorliegen.“**

Georg Pall



zum Smartphone“. War etwa vor mehreren Jahren das zu bestrahlende Feld ein „Viereck auf einem Röntgenbild“, wird heute anhand pixelgenauer drei- bis vierdimensionaler Darstellungen, die auch die Atmung berücksichtigen, gearbeitet. Ganswindt: „Jeder unserer Linearbeschleuniger verfügt auch über einen Computertomografen. So können wir während einer Strahlentherapie kontrollieren, ob der Ist-Zustand der Planung entspricht.“ Zum Einsatz kommt ihr Team bei kurativen Behandlungen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen, die gut auf Radiochemotherapien ansprechen, bei nicht operablen nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und wenn ein Lungenkarzinom noch klein, der Patient aber nicht fit genug für eine Operation ist. „In diesem Fall mit einer hochdosierten stereotaktischen Bestrahlung“, erklärt Ganswindt. Der Tumor wird aus mehreren Richtungen bestrahlt, das umliegende Gewebe wird dabei besser geschont als bei der herkömmlichen Strahlentherapie.

„Die Rate solcher kleiner Tumoren nimmt deutlich zu“, weiß Augustin, der sich seit knapp 20 Jahren wissenschaftlich mit dem Lungenkarzinom beschäftigt. Mit ein Grund sind zahlreiche Zusatz- und Zufallsbefunde, die mit der besseren und umfangreicheren Bildgebung einhergehen. Sein Paradebeispiel, sagt Augustin, sei eine Patientin, die nie geraucht hatte, beim Joggen stürzte und sich eine Rippenfraktur zuzog. Am Röntgenbild wurde ein Rundherd entdeckt. Die weitere Untersuchung ergab einen Lungenkrebs im Frühstadium, die Patientin konnte erfolgreich operiert werden.

Genau solche Zufallsbefunde werden seit 2019 – ähnlich dem Tumorboard – in einem

Rundherd-Board mit System untersucht. Als Lungenrundherde werden weitgehend runde Verschattungen mit weniger als 30 Millimeter Durchmesser bezeichnet, die Mehrzahl ist gutartig, es kann sich aber auch um Lungentumoren im Frühstadium oder Metastasen handeln. „Allein am Campus Innsbruck werden zahlreiche bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Das Rundherd-Board trifft sich wöchentlich. Als eine Art Servicestelle werden Fälle besprochen, bei denen noch keine Tumordiagnose, sondern Auffälligkeiten in der Bildgebung vorliegen“, sagt Pall. Anhand der Morphologie des Rundherds und Vorgeschichte – Raucher, Symptome, Krebs in der Familie... – wird ein klarer Fahrplan mit weiterführenden Untersuchungen erstellt.

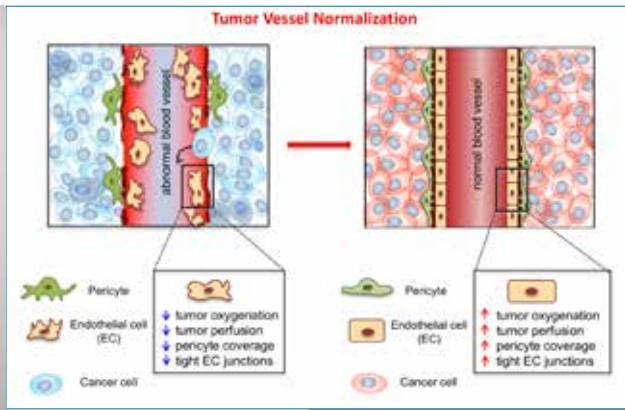
**DAS RUNDHERD-BOARD** soll auch Teil eines Screening-Projekts werden, das in Innsbruck anvisiert wird. Hintergrund ist die Low-Dose-Computertomografie, die weniger strahlenbelastend ist als eine normale CT und als eine Art Vorsorgeuntersuchung eingesetzt wird. Die Idee dahinter: Durch eine regelmäßige Kontrolle werden Tumoren früher, in einem besser behandelbaren Stadium, entdeckt. In zwei großen Studien konnte in den USA und in Europa gezeigt werden, dass mit diesen Screenings die Todesrate bei Lungenkrebs signifikant gesenkt werden kann. Im Herbst 2018 begann



Ute Ganswindt: „Fast keine Ablaufsequenz, die es nicht gibt.“

## Das Netzwerk

- Der Tiroler Arbeitskreis für Onkologie (TAKO) erstellt regelmäßig aktualisierte Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorgeuntersuchungen für das Lungenkarzinom.
- Das Tumorboard zum Lungenkarzinom deckt die Universitätsklinik Innsbruck und die Krankenhäuser in den Bezirken ab.
- Im Rundherd-Board werden wöchentlich Fälle besprochen, bei denen noch keine Tumordiagnose, sondern Auffälligkeiten in der Bildgebung vorliegen.
- Am Comprehensive Cancer Center Innsbruck (CCCI) wird, so Dominik Wolf, Krebsforschung und klinische Krebsversorgung eng verwebt. Innsbruck will er in den nächsten zwei, drei Jahren gemeinsam mit seinen Kolleginnen und Kollegen unter anderem im Bereich Lungenkrebs als „hochinteressanten und qualifizierten Partner für Studien in frühen klinischen Phasen etablieren.“
- 2018 wurde die Innsbruck Thoracic Oncology Group (ITOG) gegründet. Mitinitiator Georg Pall: „Forschung, Diagnostik und Behandlung des Lungenkarzinoms werden zunehmend interdisziplinär. Mit der ITOG tragen wir dem Rechnung – mit klinischen Studien, eigenen Forschungsprojekten und Fortbildungsprogrammen.“



Andreas Pircher setzt auf Tumorgefäß-Normalisierung, um den Tumor für neue Medikamente angreifbar zu machen.

Pall mit seinen Kolleginnen und Kollegen der Inneren Medizin V und anderer Kliniken an der Konzeption eines Pilotprojekts zu arbeiten. „Wir stellten uns mehrere Fragen: Wie sprechen wir die Risikogruppe – langjährige starke Raucherinnen und Raucher ohne Symptome – an? Wer führt die Untersuchungen durch? Was braucht es an Qualitätskontrolle? Gibt es regionale Unterschiede zwischen Großstädten und ländlichen Gebieten?“, zählt Pall auf. Die Diskussion ergab, dass es besser sei, in regionalen Projekten Erfahrung zu sammeln, als sofort in ganz Österreich zu beginnen. Das Konzept für ein Pilotprojekt in Zentraltirol war Anfang 2020 fertig, man wollte sich auf die Suche nach finanzieller Unterstützung begeben. „Aber dann kam Corona“, spricht Pall die derzeit mehr als schwierige Finanzierungsfrage an.

Doch neben den medizinischen und gesundheitlichen Aspekten würde ein Screening auch aus finanziellen Gründen Sinn machen, betont ITOG-Mitglied Florian Augustin: „Therapien in einem frühen Tumorstadium, ob Operation oder Strahlentherapie, sind relativ kostengünstig, neue innovative Therapien, die im Stadium 4 zum Einsatz kommen, sehr kostenintensiv.“ Wachstums- und Angiogenese-Hemmer, vor allem aber die Immuntherapie, mit der die Fähigkeit von Tumoren, mit Hilfe von Immun-Checkpoints das Immunsystem zu überlisten, durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren überlistet wird, haben enorme Fortschritte in der Therapie des Lungenkarzinoms mit sich gebracht. „Bekam man früher eine einfache histologische Untersuchung des Pathologen, liefert heute die Molekulargenetik

bzw. -pathologie einen genetischen Fingerabdruck der Erkrankung“, berichtet Dominik Wolf. Therapieentscheidungen werden aufgrund früher nicht erkennbarer Tumormutationen gefällt, im Zusammenspiel zwischen Chirurgie, Strahlentherapie und medikamentöser Therapie gibt es, so Ute Ganswindt, „fast keine Ablaufsequenz, die es nicht gibt.“ Oder noch nicht gibt. Einiges deutet etwa darauf hin, dass eine Strahlentherapie zu einer Reaktion des Immunsystems führt – „eine Bestrahlung vor einer Immuntherapie könnte daher diese unterstützen“, vermutet Ganswindt.

Ähnliche Hoffnung setzt Andreas Pircher auf das unmittelbare Umfeld des Tumors, das Tumor-Microenvironment (siehe Box rechts). Der Mitarbeiter der Universitätsklinik für Innere Medizin V will die „chaotische Struktur des Tumor-Gefäßsystems verbessern“. Gelingt dies, so Pircher, könne durch eine bessere Perfusion im Tumor dieser von medikamentösen Therapien besser erreicht werden. „Durch die Tumorgefäß-Normalisierung ist der Tumor auch weniger hypoxisch und sein pH-Wert weniger sauer. Dadurch funktioniert das Immunsystem besser, was wiederum die Immuntherapie unterstützen könnte“, erläutert der Hämatologe und Onkologe. Und mit Unterstützung kann die Immuntherapie noch effektiver werden: Sie stellt bei der Behandlung eines Lungenkarzinoms zwar einen Durchbruch dar, wirkt aber nicht bei allen Erkrankten. Daher betont Dominik Wolf: „Das Lungenkarzinom ist eine lebensstilassoziierte Erkrankung. Daher sind der Schlüssel Prävention, Rauchentwöhnungsprogramme und eine dramatische Verteuerung der Tabakwaren.“

AH ¶

## Neuorganisation des Tumormikromilieus

Ab einer Größe von rund ein bis zwei Kubikmillimeter benötigt ein Tumor ein eigenes Gefäßsystem, um sich mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Mit diesem Tumormikromilieu (eng. tumor microenvironment, TME) und dem Wachstum von Blutgefäßen (Angiogenese) beschäftigt sich Andreas Pircher von der Uniklinik für Innere Medizin V seit Jahren. „Wir wissen inzwischen“, sagt Pircher, dass das Gefäßsystem eines Tumors im Unterschied zu einem normalen Gefäßsystem sehr chaotisch und offen ist. Daher können Tumoren auch metastasieren“, sagt Pircher. Zudem bildet das TME einen Schutzwall für den Tumor.

Bisherige Konzepte setzen auf die Tumor-Antiangiogenese – der Tumor wird mit speziellen Antikörpern am Wachstum gehindert. Allerdings entwickeln Tumoren Resistenzen gegen diese Angiogenese-Hemmer. Pircher verfolgt daher ein Konzept der Tumorgefäß-Normalisierung (engl. Tumor Vessel Normalization, TVN). Das Tumorgefäßsystem wird geheilt, um den Tumor für neue Medikamente angreifbarer zu machen. Voraussetzung ist eine genaue Charakterisierung des TME mit hochauflösenden Techniken. So konnte Pircher etwa Endothelzellen aus einem Lungenkarzinom isolieren und zeigen, dass diese Zellen, welche die Innenseite der Blutgefäße auskleiden, stärker wachsen und proliferieren sowie mehr Netzwerke bilden als normale Endothelzellen.

# Richtig erkannt

In der westlichen Welt ist das Prostatakarzinom die führende Tumorentität bei Männern. Eine genaue Diagnose ist der Schlüssel zur richtigen Therapie.

Im 1. Stock der Frauen-Kopf-Klinik deutet nichts darauf hin, dass hinter der automatischen Tür keine herkömmliche Krankenstation ist. Doch anders als auf der gegenüberliegenden Seite des Flurs, wo die Räumlichkeiten für PatientInnen ausgerichtet sind, finden sich hinter der Glastür Labore und Analyseräume der Abteilung für Experimentelle Urologie der Universitätsklinik für Urologie, wo Prostatakrebstherapie durch neueste Forschung breit aufgestellt werden soll. Zum verbesserten Verständnis des Prostatakrebses leistet das Innsbrucker Team internationale wesentliche Beiträge.

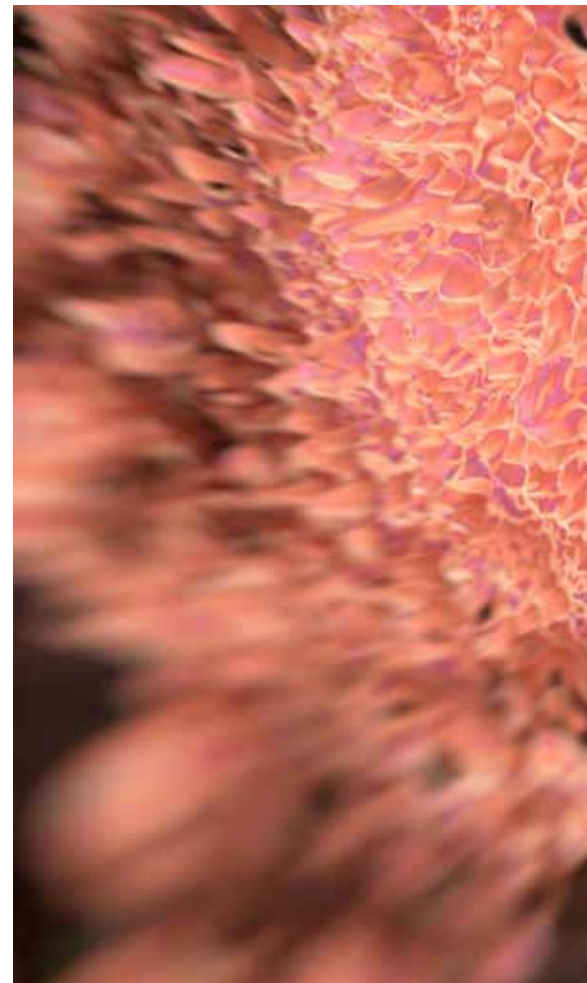
„Dabei haben wir ein breites Konzept – von der Untersuchung bei Markern und der Diagnose über die prognostische Evaluierung der Erkrankung, bis hin zur Aufklärung von biologischen Hintergründen bei Tumoren“, führt Helmut Klocker, Leiter des Urologie-Labors, aus. Wie wichtig die Forschung in diesem Bereich ist, zeigen die Zahlen: Bei etwa 5.000 Männern wird in Österreich jährlich ein Prostatakarzinom diagnostiziert. In vielen Fällen handelt es sich dabei jedoch um ein niedrig malignes Karzinom, das keiner aktiven Therapie bedarf. Da bislang jedoch im klinischen Alltag keine eindeutige Unterscheidung zwischen aggressiven und nicht-aggressiven Tumoren im Rahmen der Tumorfriherkennung erfolgen konnte, hat dies häufig eine Übertherapie zur Folge.

**EIN WICHTIGER BIOMARKER** bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist das Prostata-spezifische Antigen (PSA). Allerdings ist der PSA-Test nicht in der Lage, die Aggressivität des Prostatakarzinoms vorherzusagen. So gibt es durchaus einen Bedarf für die Entwicklung neuer Werkzeuge. „Wir verwenden einen auf der Kapillarelektrophorese-Massenspektrome-

trie – kurz CE-MS genannt – basierenden Multi-Marker-Test von Mosaïques Diagnostics“, erklärt Zoran Culig, Leiter der Abteilung für Experimentelle Urologie. Um die Zuverlässigkeit der generierten CE-MS-Profile sicherzustellen, werden Proben mit einem hohen Grad an Homogenität zwischen den beiden CE-MS-Profilen zur weiteren Analyse akzeptiert. Darüber

*„Das generierte Wissen über die Peptid-Sequenzen soll die Zuverlässigkeit der durchgeführten Analyse weiter unterstützen, um einen Test mit alternativen Technologien zu entwickeln, der zwischen einem aggressiven und einem nicht-aggressiven Prostatakarzinom unterscheidet.“*

Zoran Culig

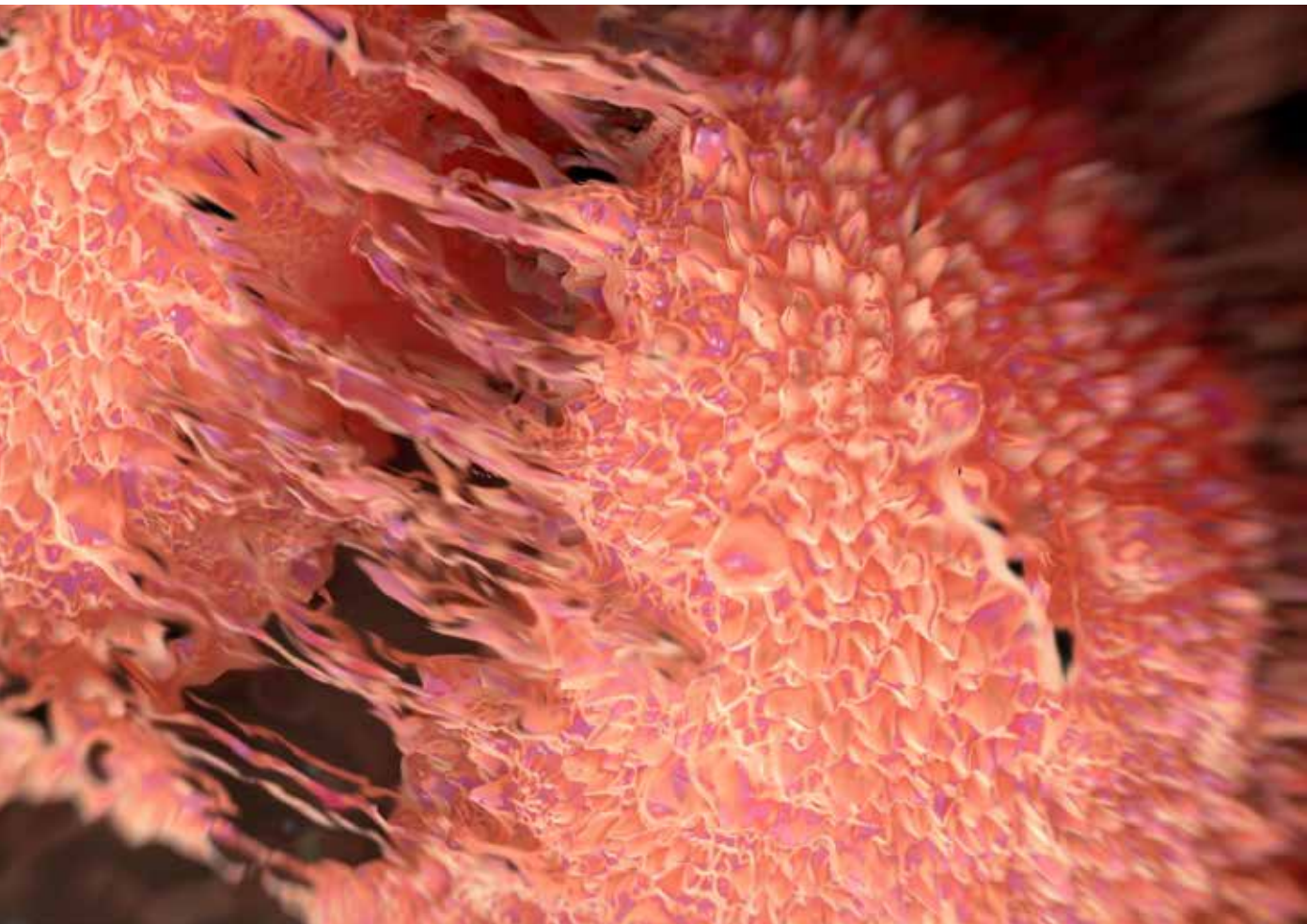




hinaus sind mehrere Analysen erforderlich, um die präanalytische Stabilität der ausgewählten Biomarker zu untersuchen. „Wir schätzen einen Bedarf von 1.000 CE-MS-Analysen“, meint Culig. Infolge werden die zuvor getrennten und natürlich vorkommenden Peptide unter Verwendung von Tandem-Massenspektrometrie sequenziert. „Das generierte Wissen über die Peptid-Sequenzen soll die Zuverlässigkeit der durchgeführten Analyse weiter unterstützen, um einen Test mit alternativen Technologien zu entwickeln, der zwischen einem aggressiven und einem nicht-aggressiven Prostatakarzinom unterscheidet“, so Culig, der mit Isabel Heidegger-Pircher seit drei Jahren in dem von der EU geförderten Projekt „BioGuidePCa“ gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und der Mosaïques Diagnostics GmbH daran arbeitet, die Charakterisierung von Prostatakarzinomen zu verbessern.

„Insgesamt können wir feststellen, dass sich im Projekt ‚BioGuidePCa‘ eine sehr gute Zusammenarbeit entwickelt hat“, meint Culig. Es wurde im Projekt ein „PCa-Status-Test“ entwickelt, der auf Spezifität und Sensitivität von PatientInnenproben geprüft wurde. „Darüber hinaus konnten wir einen Prototyp eines diagnostischen Verfahrens entwickeln“, berichtet Culig. Ein Demonstrator-Test-Kit bezieht sich auf ein Nomogramm, das aus einer Kombination verschiedener Peptid-Biomarker besteht. Grundsätzlich sehen die ForscherInnen in der Abteilung für Experimentelle Urologie das Zusammenfügen verschiedener Forschungs- und auch Therapieansätze als ihre methodische Hauptaufgabe an: „Der Prostatakrebs ist wie alle Krebsarten eine sehr komplexe, sehr heterogene Angelegenheit. Wichtig ist, dass man aus verschiedenen Teilbereichen ein Gesamtbild erstellt.“

DB ¶



Teilung von zwei Prostatakrebszellen im Endstadium: Das Zytoplasma teilt sich. Die Zellen sind durch dünne zytoplasmatische Brücken verbunden. Diese bilden Tumoren.



# Beweis & Gegenbeweis

**Übergewicht erhöht das Risiko für Dickdarm- oder Gebärmutterkrebs – dieser oft bestätigte Zusammenhang muss unter neuen Vorzeichen gesehen werden.**


## TyG-Index

„Um mögliche kausale Zusammenhänge darstellen zu können, haben wir uns einer neuen Kennzahl bedient, des TyG-Index. Dieser spezielle Stoffwechsel-Marker ist das Produkt aus Triglyzeriden und Glukose und somit ein einfach verfügbares Maß für die Insulinresistenz, das zudem in hohem Maß mit dem Goldstandard zur Bestimmung der Insulinresistenz, dem Clamp-Test, übereinstimmt“, erklären Josef Fritz und Hanno Ulmer. Die Insulinresistenz, also die verminderte Sensitivität der Körperzellen auf das Hormon Insulin und Vorstufe von Diabetes Typ II, wird in Fachkreisen als Erklärung für die Verbindung von Übergewicht und Krebs diskutiert. Übergewicht wiederum ist häufig mit erhöhten Triglyzerid- und Glukosewerten assoziiert.

Das Endometriumkarzinom, eine Krebserkrankung der Gebärmutter-schleimhaut, hat nichts mit hohen Blutfett- und Zuckerwerten zu tun – das ist die überraschende, der gängigen Lehrmeinung widersprechende Erkenntnis einer im *International Journal of Epidemiology* veröffentlichten multizentrischen Kohortenstudie unter der Leitung von Hanno Ulmer und Josef Fritz vom Institut für Medizinische Statistik und Informatik, die im Rahmen des europäischen Kooperationsprojektes Me-Can durchgeführt wurde.

Metabolische Faktoren wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck, veränderte Blutfettwerte oder Insulinresistenz wurden mit Krebserkrankungen bereits in Zusammenhang gebracht. So stehen gastrointestinale Krebsformen, aber auch die Entstehung gynäkologischer Tumoren mit Übergewicht und der damit assoziierten Insulinresistenz in Verbindung. Die Studie vereinte und analysierte die Daten von über 500.000 Menschen aus sechs europäischen Kohorten, die durchschnittlich 17 Jahre lang im Hinblick auf deren Lebensstil und auftretende Krebserkrankungen beobachtet wurden. In diesem Zeitraum kam es zu 16.000 bekanntermaßen mit Übergewicht assoziierten Krebsfällen (Darm-, Leber-, Nieren-, Pankreas- und Gallenblasenkrebs, Gebärmutter- und Eierstockkrebs

sowie post-menopausalem Brustkrebs). „Die Ergebnisse unserer multizentrischen Kohortenstudie belegen“, so Ulmer, „dass ein hoher TyG-Index signifikant mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Tumoren korreliert. Dazu kommt, dass der TyG-Index auch zu circa 25 Prozent den Einfluss von Übergewicht auf die Krebsentstehung erklärt.“ Die beiden Forscher können somit eine nachdrückliche Bestätigung für den krebsfördernden Einfluss von Übergewicht auf Leber-, Nieren-, Pankreas- und Dickdarmkrebs erbringen.

Eine zweite Erkenntnis aus der Studie sorgt jedoch für Überraschung. Entgegen der in der medizinischen Literatur vertretenen Ansicht, wonach die Wahrscheinlichkeit, ein Endometriumkarzinom oder post-menopausalen Brustkrebs zu entwickeln, bei Frauen mit einer Insulinresistenz deutlich erhöht ist, konnte das Team um Ulmer diesen Zusammenhang nicht bestätigen. „Gynäkologische Krebsarten sind zwar mit Übergewicht assoziiert, jedoch nicht mit dem TyG-Index erklärbar. Das heißt: Erhöhte Blutfett- und Blutzuckerwerte stehen in keinem kausalen Zusammenhang mit der Entstehung gynäkologischer Tumoren. Der Einfluss der Östrogene auf das Krebsgeschehen dürfte also doch größer sein, als angenommen“, schließt Ulmer. HEI 

# Erfolgreiche Behandlung

Ein verändertes Behandlungsmanagement bei Kindern mit lymphatischer Leukämie führt zu einer deutlichen Verbesserung bei der Prophylaxe von Pilzkrankungen.

Die Behandlungsmöglichkeiten einer lymphatischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen haben sich in den letzten Jahrzehnten enorm verbessert: Lag in den 1960er Jahren das Fünf-Jahres-Überleben bei unter 20 Prozent, zeigen jüngere Studien, dass in Österreich mittlerweile 92 Prozent der jungen Patientinnen und Patienten erfolgreich behandelt werden können. Eine erst kürzlich publizierte Studie von Innsbrucker Expertinnen und Experten zeigt, dass an der Innsbrucker Universitätsklinik für Pädiatrie I bereits 94,1 Prozent der Kinder und Jugendlichen mit einer lymphatischen Leukämie erfolgreich behandelt werden konnten.

Bei der lymphatischen Leukämie kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung bestimmter Blutzellen. Diese Krebsform macht rund ein Viertel aller onkologischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen aus. In der im *British Journal of Haematology* veröffentlichten Arbeit wurden die Daten von 215 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die zwischen 2000 und 2018 an der Innsbrucker Universitätsklinik behandelt worden waren. „Mit Hilfe der Erkenntnisse können wir die Behandlungsmöglichkeiten und auch die Lebensqualität weiter verbessern“, erklärt Roman Crazzolara. Der gebürtige Südtiroler war 2019 auf die erste Stiftungsprofessur für Kinderonkologie an der Medizinischen Universität Innsbruck berufen worden, die mit Hilfe der Kinder-Krebs-Hilfe Tirol und Vorarlberg eingerichtet worden war. Crazzolara leitete die Studie, die mit Unterstützung des Instituts für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie durchgeführt wurde.

**EINEN WICHTIGEN ASPEKT** der Behandlung der lymphatischen Leukämie stellt die Vermeidung von Pilzinfektionen dar: Diese



Nebenwirkung ist für die jungen Krebspatientinnen und -patienten besonders gefährlich. „Viele der Kinder und Jugendlichen haben ein geschwächtes Immunsystem, sie sind daher besonders anfällig. Eine Pilzinfektion kann die Organe und die Lunge betreffen und eine intensive Behandlung erfordern“, erklärt Crazzolara. Durch eine an das Risiko angepasste, fallbezogene Therapie konnte die Prophylaxe von Pilzkrankungen in den vergangenen zehn Jahren deutlich verbessert werden. „Wir haben seit zehn Jahren keine schwere Pilzinfektion mehr gehabt“, freut sich Crazzolara. Auch insgesamt geben die Ergebnisse Anlass zur Hoffnung: „Gleichzeitig konnten wir die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit einem neuen Medikament zur Vorbeugung einer Pilzkrankung behandelt werden, reduzieren. Das bedeutet nicht nur, dass unseren Patientinnen und Patienten eine Infektion mit Pilzen erspart geblieben ist, sondern auch eine damit verbundene invasive Behandlung und Prophylaxe. Insgesamt hat sich die Therapieverträglichkeit erhöht.“

HOF

## Mehr Evaluierung

Oberstes Ziel der Forschungsbemühungen von Roman Crazzolara und seinem Team bleibt die weitere Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten. „Zukünftig werden wir die Therapien noch besser evaluieren. Dafür haben wir ein ganz neues Portal erstellt und auch in der Langzeitnachsorge sind weitere Verbesserungen geplant“, sagt Crazzolara (li. im Bild).



# Keine reine Kopfsache

Kopf-Hals-Karzinome zählen zu den häufigsten Krebsarten – vor allem bösartige Neubildungen im Mundhöhlenbereich. Weltweit werden jedes Jahr rund 300.000 neue Fälle dieser Tumorerkrankung registriert.



Der zusammenfassende Begriff Kopf-Hals-Karzinome oder Head and neck squamous cell carcinoma, kurz HNSCC, ist relativ ungenau, da er unterschiedliche topografische Regionen vereinheitlicht, in denen Plattenepithelkarzinome – SCC – vorkommen können“, erklärt Andreas Kolk, Direktor der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. An seiner Klinik wird dabei zu wesentlichen Teilen das Mundhöhlenkarzinom (orale SCC) therapiert, das einen nahezu 90-prozentigen Anteil an allen bösartigen Neubildungen im Mundhöhlenbereich und damit die größte Bedeutung

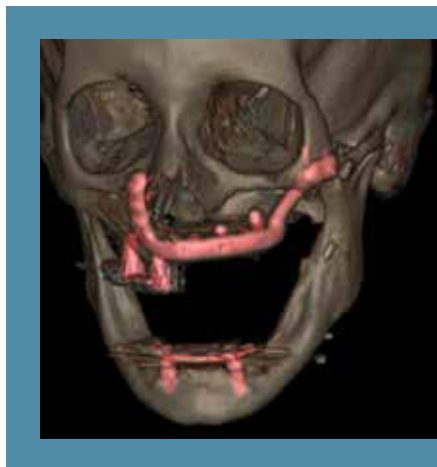
hat. „Weltweit werden jedes Jahr ungefähr 300.000 neue Mundhöhlenkarzinom-Erkrankungen registriert“, weiß Kolk. Bei steigender Tendenz. „Die Gefahr der Entstehung eines Kopf-Hals-Karzinoms steigt mit der Exposition gegenüber krebsfördernden Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum, vor allem in Kombination“, sagt Kolk. In den vergangenen Jahren traten auch vermehrt Kopf-Hals-Tumoren auf, die mit „high risk“-Subtypen des Humanen Papillomavirus (HPV) assoziiert sind. HPV-Infektionen stellen allerdings eher bei der Entwicklung des – den Rachen betreffenden – oropharyngealen SCC eine Risikokonstellation dar. „Dabei“, so Kolk, „zeichnen sich HPV-assoziierte Tumoren im Vergleich zu Nikotin-assoziierten SCC durch eine bessere Prognose sowie ein geringeres Mortalitätsrisiko aus.“ Der unterschiedliche Mechanismus dazu konnte bislang nicht hinreichend geklärt werden und liegt derzeit im Fokus weiterer Untersuchungen.

Obwohl neue Behandlungsmöglichkeiten Eingang in die Diagnostik und Therapie dieser Karzinome gefunden haben, besteht für das Mundhöhlenkarzinom – Stadien-abhängig – weiterhin eine beinahe unverändert ungünstige Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von ungefähr 50 bis 55 Prozent. „Die individuelle Prognose eines Patienten lässt sich im Einzelfall nur ungenügend abschätzen“, bedauert der Mediziner. So hätte sich in den letzten Jahren die immer stärker werdende Notwendigkeit ergeben, zuverlässige und vor allem prädikative Biomarker als Grundlage einer Therapieoptimierung, aber auch zur Vermeidung einer Überbehandlung zu entwickeln. „Entscheidungen über die für den Betroffenen optimale Therapie werden gemeinsam in einem interdisziplinären Tumorboard

zusammen mit Nachbardisziplinen, vornehmlich der Universitätsklinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde, der Strahlentherapie und der internistischen Onkologie getroffen“, erklärt er.

„**IM FALLE DER** vollständigen Resektabilität sollten Kopf-Hals-Karzinome nach wie vor aufgrund der damit verbundenen besseren Prognose primär chirurgisch entfernt werden“, ist Kolk überzeugt. Die notwendigerweise nach einem solchen chirurgischen Eingriff entstehenden Resektionsdefekte an Schleimhäuten, Muskulatur oder Knochen führen zu funktionellen und ästhetischen Einschränkungen. Daher wird in den meisten Fällen eine sofortige Wiederherstellung mit körpereigenem Gewebe angestrebt. Die Bandbreite an zur Verfügung stehenden Optionen ist groß. „Hier hat in den vergangenen 20 Jahren eine enorme Entwicklung stattgefunden. Die Zuhilfenahme des 3D-Druckes etwa ermöglicht es, extrem präzise vorzuplanen.“ Auf der anderen Seite folgt die Universitätsklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie dem Prinzip der minimalen Invasivität, so dass auch Rekonstruktionsverfahren zum Einsatz kommen, die bei PatientInnen bei der Entnahme eines Transplantates praktisch keinen Schaden bzw. Defekt hinterlassen. Diese werden als „Perforator-Transplantate“ bezeichnet und eignen sich für Defekte an der Zunge, dem Mundboden oder Gaumen, wodurch die für Sprache und Schlucken essenzielle Zungenfunktion vollständig wiedererlangt wird, ohne dass Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen.

„Zukünftig erfordert die demografische Entwicklung zumindest teilweise ein Umdenken in Bezug auf die optimale Therapie“, schaut Kolk voraus. „Die im höheren Alter verminderte Belastungsfähigkeit führt dazu, dass wir, wie auch andere Kliniken und Institute, zum einen an der möglichst präzisen und individuellen Einschätzung des Patienten und seiner Erkrankung mittels prädikativer Biomarker und unterschiedlicher Scores arbeiten, zum anderen an Therapien, die einen schonenden Ersatz oder eine Ergänzung zur chirurgischen Therapie darstellen.“ So konnten in den vergangenen zehn Jahren erhebliche Erkenntnisse in Bezug auf die Prozesse des „Immunoeditings“ eines Tumors gewonnen werden (siehe Box). Basierend auf einem



### 3D-Druck

Situation nach Oberkiefersersatz links mittels Skapula-Transplantat, das aufgrund des großen Knochendefizites mittels gefräster individueller Osteosyntheseplatte fixiert wurde und in das bereits – mittels 3D-gedruckter Schablone – drei dentale Implantate im selben Operationsschritt eingebracht wurden.

erheblichen Erkenntnisgewinn in diesem Feld bietet die Immuncheckpointblockade bei dieser Tumorentität eine Alternative. Besonders hoffnungsvoll erscheint dabei die Kombination mit onkolytischen Viren. Dabei besteht ein Ziel darin, immunologisch „kalte“ Tumoren mit unterschiedlichen Substanzen in einen inflammatorischen „heißen“ Zustand zu überführen.

„Onkolytische Viren durchbrechen das repressive Immun-Mikromilieu eines Tumors, indem sie inflammatorische Zytokine und Neo-Antigene freisetzen. Bei der Kombination mit etablierten Therapien können sie zur Re-Sensibilisierung einer Chemo- und Radiotherapie führen, pathologische Gefäßbildungen beeinflussen, die Virusverteilung im Tumor verbessern, eine Steigerung viraler Replikation bewirken, pro-apoptotische Funktionen und verstärkte antiangiogenetische Effekte aufweisen“, beschreibt Andreas Kolk weitere Vorteile dieser Behandlungsoption, basierend auf einem seiner Forschungsfelder. Die onkolytische Virotherapie hinterlässt dabei auch im Tumorgewebe im Vergleich mit anderen Verfahren wie z. B. der Bestrahlung deutlich weniger krankhafte Veränderungen. „Gerade dieser Effekt kommt dem Aspekt zugute, dass chronische Tumorpatienten wiederholte Therapien über lange Zeiträume erhalten können, ohne dass es zu Effektivitätsverlusten kommt. Das Potenzial gerade der Kombinationstherapie konnte in klinischen Studien an Gliomen und Melanomen schon sehr eindrucksvoll belegt werden. Erste Vorarbeiten haben auch beim Kopf-Hals-Karzinom bereits hoffnungsvolle Daten ergeben“, so Kolk.

RED 4

### Immunoediting

Während der dauerhafte Idealzustand darin besteht, dass ein Stadium der Tumorüberwachung in Form der Elimination eines Malignoms vorliegt, wird vielfach ein stabiler Tumor-Ruhezustand – ein Gleichgewicht zwischen Tumor und Immunsystem – erreicht. Im Falle eines „Immune-Escapes“ kommt es letztendlich zu einem Überhandnehmen des Tumors gegenüber dem Immunsystem. Hierfür hat ein Tumor zahlreiche Ansätze, die zusammengefasst als eine Kombination aus Mangel an T-Zell-Aktivierung und T-Zell-Erkennung zu bezeichnen sind. Letztendlich schafft ein solider Tumor wie ein Kopf-Hals-Karzinom ein immunsuppressives Umfeld.

# Vielseitige Qualitätskontrolle

Im zellulären Müllentsorgungssystem spielt der ESCRT-Protein-Komplex eine zentrale Rolle. Dass er auch beim Zellteilungsprozess einen wichtigen Part innehat ist neu – und durchaus überraschend.

Damit Zellen ihre Funktion erfüllen und gesund bleiben, müssen laufend neue Proteine gebildet sowie alte und fehlerhafte Proteine entfernt werden. Zellen bedienen sich dafür eines ausgeklügelten Müll-Managements, das bestimmte Gruppen von Proteinen in unterschiedliche Proteinabbau-Systeme einschleust. Einer dieser Entsorgungswege zum gezielten Abbau von Membran-Proteinen ist der „multivesicular-body-Weg“ der vom Proteinkomplex ESCRT („endosomal sorting complexes required for transport“) gesteuert wird. „Sind diese Abbauprozesse aufgrund einer Fehlfunktion gestört, kann das zu schwerwiegenden Er-

krankungen wie Krebs bis hin zu Neurodegeneration führen“, weiß der Zellbiologe David Teis. Mit seinem Team im „Membrane Traffic and Signaling“-Labor am Innsbrucker Biozentrum forscht er bereits seit vielen Jahren an den molekularen Mechanismen, welche die Funktion und den Aufbau von Membranen in unseren Zellen kontrollieren und aufrechterhalten. Auch die Funktion des ESCRT-Komplexes konnte er dabei bereits maßgeblich aufklären.

Schon als PostDoc an der University of California San Diego und der Cornell University in New York konnte er zeigen, wie bestimmte ESCRT-Komponenten kleine Container aus Zellmembranen formen, sogenannte MVBs (multivesicular bodies), die für den selektiven Abbau von Membran-Proteinen essenziell sind. In seinem Labor in Innsbruck gelang es ihm schließlich, einen weiteren Protein-Abbau-Weg zu identifizieren, der zusätzlich zur ESCRT-Maschinerie funktioniert. „Das war sehr spannend, weil dieser zweite Abbauweg, EGAD (Endosome und Golgi-assoziierte Degradation), nicht nur in den Protein-, sondern auch in den Lipidstoffwechsel eingebunden ist und so die beiden wichtigsten Komponenten unserer Membranen koordiniert“, erzählt Teis fasziniert.

Dass ESCRTs aber auch für ganz andere zelluläre Qualitäts-Kontrollmechanismen im



Die Abbildung zeigt Zellen (*S. japonicus*), deren Endoplasmatisches Reticulum (grün) und Zellkern (rot).





Einsatz sind, konnte das Team um David Teis gemeinsam mit der Arbeitsgruppe um die Zellbiologin Snezhana Oliferenko vom renommierten Londoner Francis-Crick-Institut erst kürzlich eindrucksvoll belegen. „Wir zeigen, dass die ESCRT Maschine neben ihrer Funktion beim Proteinabbau auch für die Verteilung von Chromosomen im Zellkern verantwortlich ist. Das ist notwendig, damit die Zellen in der Lage sind, ihre Zellkerne ohne Fehler zu teilen und sie danach wieder richtig um das Genom zusammenbauen können“, berichtet Teis, der – wie seine KollegInnen – von dieser Zusatzfunktion durchaus überrascht wurde. Die Identifizierung dieser neuen Rolle gelang mit dem, von Oliferenko mitetablierten, Modellorganismus *Schizosaccharomyces japonicus* – einer auf Erdbeeren wachsenden Spaltheife, die sich als ideales Modellsystem für die Kernteilung erweist, da dieser Prozess stereotypisch innerhalb von nur etwa zehn Minuten abläuft.

**MITHILFE DES NEUEN** Modellorganismus war es möglich zu sehen, dass der ESCRT-Komplex an der Kernmembran zwei Proteine – Lem2 und Nur1 – reguliert, die für die Bindung des Chromatins an die innere Kernmembran verantwortlich sind. „Das Protein Lem2 haftet an der Zellmembran und rekrutiert ESCRT, um die Loslösung durchzuführen. Wird Lem2

ausgeschaltet, dann haftet und häuft sich Chromatin an der Kernmembran an, das Loslösen wird dadurch erschwert und der Zellteilungsprozess gestört“, erklärt Erstautor Simon Sprenger, der im Rahmen des MCBO-Austausch-Programms einen Forschungsaufenthalt im Labor von Snezhana Oliferenko – einer ehemaligen Doktorandin von Institutsdirektor Lukas Huber – absolvierte.

Die Zellteilung ist ein komplexer Prozess, der reibungslos ablaufen muss. Die Mechanismen rund um den Aufbau und die räumliche Anordnung des Chromatins sind für die Wahrung der Integrität der DNA im Prozess der Zellteilung essenziell. Schwerwiegende Erkrankungen wie Krebs können die Folge eines fehlerhaften Zellteilungsprozesses sein, in dem nun auch die ESCRT-Maschine eine wichtige Rolle einzunehmen scheint. „Nachdem wir gesehen haben, dass ESCRT nicht nur auf Endosomen, sondern auch an der Membran des Zellkerns und am Chromatin eine wichtige Funktion besitzt, wollen wir gemeinsam mit dem Labor von Snezhana Oliferenko in diese Richtung weiterforschen“, blickt David Teis in die nahe Zukunft. „Das ist besonders im Bezug auf Erkrankungen wie zum Beispiel Laminopathien interessant, in denen der Zellkern seine Form und Integrität nicht erhalten kann, und Alterungsprozesse von Zellen beschleunigt.“

## David Teis

David Teis (\* 1975) studierte in Graz Biologie und Mikrobiologie. Nach dem PhD-Studium in Genetik am Institut für Molekulare Pathologie in Wien und einem vierjährigem PostDoc-Aufenthalt an der University of California San Diego und der New Yorker Cornell University forscht er seit 2009 am Institut für Zellbiologie des Innsbrucker Biozentrums, wo er das „Membrane Traffic and Signaling“-Labor leitet, in dem auch PhD-Student Simon Sprenger (re.) arbeitet. Die Forschungsarbeit von David Teis wurde unter anderem durch den START-Preis des FWF, den HFSP (Human Frontier Science Program) Career Development Award sowie mehrere FWF-Projektförderungen unterstützt. 2020 wurde Teis zum Professor für Molekulare Zellbiologie an der Medizinischen Universität Innsbruck berufen.

# Unter der Haut

Die Forschung von Patrizia Stoitzner geht im wahrsten Sinne unter die Haut. Die Biologin widmet sich dendritischen Zellen, um über sie die Immunabwehr gegen Hautkrebs besser zu verstehen und dieses Wissen für neue Therapien einzusetzen.



Patrizia Stoitzner: „Immuntherapien würden ohne dendritische Zellen nicht funktionieren.“

Eigentlich funktioniert das menschliche Immunsystem wie eine Militärorganisation. Bestimmte Zellen patrouillieren an den Eintrittspforten des Körpers. Erkennen sie einen von außen einbrechenden Feind, kundschaften sie ihn aus. Die eingeholten Informationen bringen sie in die Verteidigungszentrale. Dort werden die Abwehrzellen alarmiert, schwärmen aus und machen den Eindringling unschädlich. Genau so funktioniert es auch in der Haut, weiß die Immunologin Patrizia Stoitzner. Gelangen etwa Bakterien in die Haut, werden Wächterzellen (siehe Box rechte Seite) aktiviert und sammeln einzelne Pathogene auf. „Pathogene in der obersten Hautschicht, der Epidermis, werden von Langerhanszellen aufgenommen. Dringen Pathogene bis in die Dermis vor, von dendritischen Zellen“, erläutert Stoitzner. Daraufhin wandern Langerhanszellen und dendritische Zellen Richtung Lymphknoten, zerlegen währenddessen die Pathogene und präsentieren die Bestandteile – Peptide – den T-Zellen wie auf einem Tablett. So über Art und Aufenthaltsort der eingedrungenen Bakterien informiert, rücken die T-Zellen aus und zerstören infizierte Zellen und Pathogene. „Wir wissen in der Zwischenzeit relativ genau, wie das System funktioniert, wenn Infektionen von außen kommen“, sagt Stoitzner, die sich auf die Erforschung von dendritischen Zellen spezialisiert hat. Doch was passiert, wenn der Feind als Tumor von innen kommt? Wie interagieren die Wächterzellen mit den Tumorzellen? Fragen, auf die Stoitzner mit ihrem Team des Labors für Langerhanszellforschung an der Innsbrucker Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Antworten sucht – und auch findet.

„Die meisten Tumoren der Haut entstehen in der Epidermis aus körpereigenen Zellen“, schildert die Forscherin. Dieser Umstand erschwert es den Langerhanszellen, Tumorzellen als Feind zu erkennen und zu beseitigen. Im Prinzip könnte dies aber das angeborene Immunsystem, wie Stoitzner mit ihrer Mitarbeiterin Daniela Ortner-Tobider zeigen konnte. In einem Karzinogenese-Mausmodell identifizierten sie eine Signalkette von Langerhanszellen über ein Zytokin und mehrere Chemokine hin zu natürlichen Killerzellen, die schließlich DNA-geschädigte, transformierte Hautzellen eliminierten. So wie alle Tumoren nutzen aber Melanome (schwarzer Hautkrebs) und Basalzell- und Plattenepithelkarzinome (weißer Hautkrebs) unterschiedliche Mechanismen, um das Immunsystem auszutricksen. Im Modell konnten die Forscherinnen auch zeigen, dass der Ausfall nur eines Akteurs in der Signalkette zu vermehrter Tumorentstehung führt. „Verstehen wir diesen Prozess der Tumorabwehr besser, können wir dieses Wissen für neue Therapien bzw. Therapiekombinationen einsetzen“, beschreibt Stoitzner die zweite Schiene ihrer Forschungsarbeit.

**IN DER THERAPIE** von Hautkrebs wurden in den letzten zehn Jahren entscheidende Fortschritte erzielt. Immuntherapien mit den Checkpoint-Inhibitoren PD-1 oder CTLA-4 sprechen bei 40 bis 60 Prozent der Melanompatientinnen und -patienten an. Eine andere, zielgerichtete Therapie mit spezifischen Inhibitoren nutzt den Umstand, dass in etwa 70 Prozent aller Melanome die gleiche Mutation in einem Gen namens BRAF auftritt. „Tumoren können allerdings Resistenzen gegen diese Therapie entwickeln“, erklärt Stoitzner. Zum

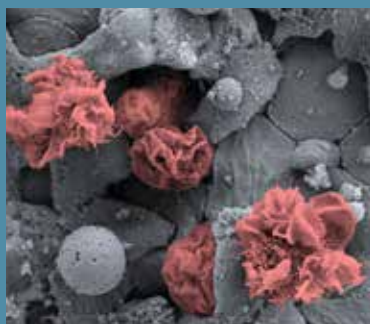
Einsatz kommt dann ein Inhibitor gegen die Proteinkinase MEK, auch Kombinationen von Immuntherapie, BRAF- und MEK-Inhibitor sind möglich. Braucht es da noch die Unterstützung durch dendritische Zellen? „Ja“, sagt Stoitzner, „durch die BRAF- und MEK-Therapie werden Tumoren immunologisch aktiv, man könnte sie mit einer dendritischen Zelltherapie kombinieren. Man weiß inzwischen aber auch, dass die Immuntherapie ohne dendritische Zellen nicht funktionieren würde. Die Therapie reaktiviert die T-Zellen – und da braucht es dendritische Zellen.“

Lange Zeit wurde – in Innsbruck etwa durch Stoitzners Doktorvater Nikolaus Romani – das Prinzip der „Tumorimpfung“ verfolgt: Im Labor vermehrte körpereigene dendritische Zellen werden Patientinnen und Patienten injiziert, um eine Immunabwehr gegen Hautkrebs auszulösen. Davon sei man aufgrund mangelnder Effektivität abgekommen, so Stoitzner, die an einer „Tumorimpfung“ der anderen Art arbeitet: Injiziert werden Tumor-Antigene, gekoppelt an spezielle Antikörper, die an den dendritischen Zellen in der Haut andocken. So beladen und mit zusätzlichen Stimulanzen aktiviert, können sie die T-Zellen alarmieren. Einen „smarten Ansatz“ nennt es Stoitzner, der allerdings einfacher klingt, als er ist: Welcher Antikörper? Welche Antigene? Welche Stimulanzen? Sollen, da sie unterschiedliche Antworten in den T-Zellen auslösen, nur die Langerhanszellen in der Epidermis oder die dermalen dendritischen Zellen anvisiert werden? Wird eng um den Tumor oder weiter weg injiziert? Um Lösungen zu finden, die schon recht nah am Menschen sind, stehen Stoitzners Team unter anderem In-vitro-T-Zelltestungen, humane Hautmodelle oder Proben größerer Hauttumoren zur Verfügung. **AH** ¶



**Patrizia Stoitzner**

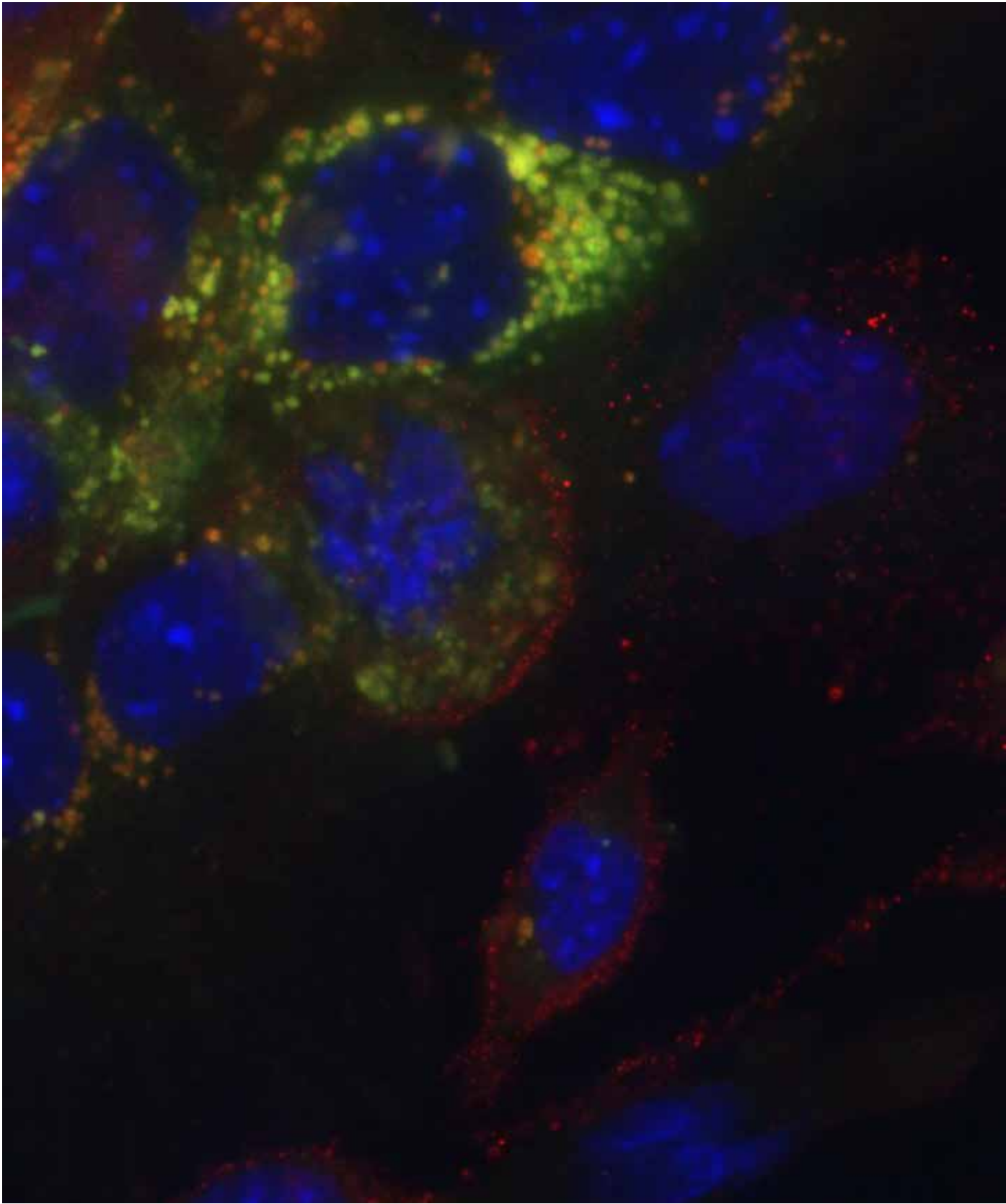
Patrizia Stoitzner (Jahrgang 1972) studierte an der Universität Innsbruck Mikrobiologie und dissertierte 2001. Seither forscht die gebürtige Vorarlbergerin an der Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Nach einem zweijährigen Forschungsaufenthalt am Malaghan Institute of Medical Research in Neuseeland übernahm sie 2007 die Leitung des Labors für Langerhanszellforschung. Stoitzner habilitierte sich 2008, im Jahr 2020 wurde sie als Professorin für Dermatologie mit dem Schwerpunkt Tumorummunologie an die Medizinische Universität Innsbruck berufen.

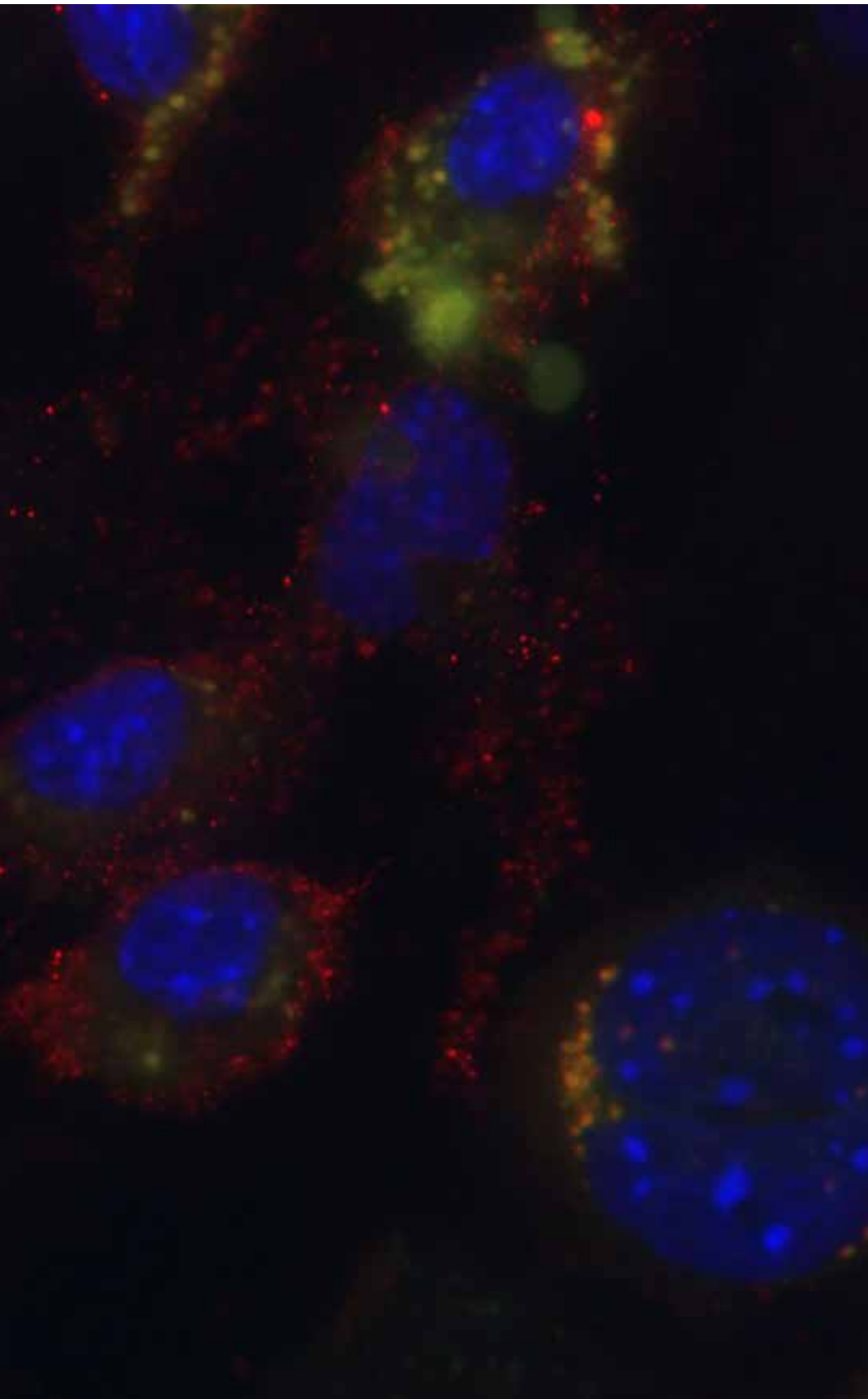


## Wächterzellen des Immunsystems

Dendritische Zellen sind Zellen des Immunsystems und befinden sich in großer Zahl in Lymphorganen und Oberflächengewebe des Körpers. Erstmals beschrieben wurden sie von dem kanadischen Immunologen Ralph M. Steinman (1943 – 2011), der für seine Entdeckung 2011 postum mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurde. Die Aufgabe der dendritischen Zellen ist die Antigenerkennung und Antigenpräsentation von in den Körper eingedrungenen Erregern, entstehenden Tumoren, aber auch körpereigenen Proteinen. Dendritische Zellen sind als einzige Zellen in der Lage, so eine primäre Immunantwort zu induzieren, indem sie naive (nicht aktivierte) T-Lymphozyten aktivieren. Es gibt mehrere Untergruppen, eine davon sind die Langerhanszellen. Diese finden sich in der Epidermis der Haut und in Schleimhäuten. Die Abbildung zeigt dendritische Zellen, die aus der Haut auswandern.







Im Detail:  
**Interaktionen  
zwischen  
Eisenstoffwechsel und  
Lipidhaushalt**

Ein Team um Günter Weiss (Direktor Universitätsklinik für Innere Medizin II) und Ivan Tancevski hat erstmals direkte Interaktionen zwischen Eisenstoffwechsel und Lipidhaushalt nachgewiesen und damit den Weg zu neuen Therapien zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels geebnet. Demnach fördert Eisen unter bestimmten Voraussetzungen den Cholesterintransfer aus Kupferzellen der Leber und verhindert damit Atherosklerose. Die mikroskopische Aufnahme von Egon Demetz zeigt Kupferzellen (rot umrandet) und primäre Hepatozyten 48 Stunden nach Eisengabe. Das Cholesterin (grün) wurde in dieser Zeit fast vollständig an die primären Leberzellen abgegeben.



## Gefäßchirurgie

An der Spitze der Innsbrucker Universitätsklinik für Gefäßchirurgie passierte ein Generationenwechsel. Der langjährige Direktor Gustav Fraedrich ging in den Ruhestand, mit **Sabine Wipper**, Oberärztin am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, wurde seine Nachfolgerin berufen.

„Ich freue mich auf meine Tätigkeit hier in Innsbruck und bedanke mich für das in mich gesetzte Vertrauen“, so die 44-Jährige. „Ein wichtiger Aspekt meiner zukünftigen Arbeit hier wird die Kooperation mit den benachbarten Fachdisziplinen sein. Im Sinne einer umfassenden und optimalen gemeinsamen Versorgung der Patientinnen und Patienten werde ich hierauf einen Fokus legen und das bestehende Netzwerk ausbauen.“

Auch in der Lehre sowie in der Forschung wird Wipper neue Akzente setzen. Sie hat bereits an größeren, internationalen Studien teilgenommen und zuletzt an der Etablierung neuer Therapiestrategien, konkret beispielsweise an neuen Zugangswegen für die endovaskuläre Versorgung des Aortenbogens, geforscht. Ebenfalls beteiligt war sie an der Entwicklung neuer Prothesen und operativer Ansätze, ebenso wie an der Testung und Weiterentwicklung von Verfahren für die intraoperative Qualitätskontrolle sowie zur Minimierung des perioperativen Risikos.

## Neuberufungen

### Translationale neurodegenerative Forschung



Eigentlich wollte die gebürtige Bulgarin **Nadia Stefanova** im Zuge eines Fellowship-Programms unter dem Mentoring von Gregor Wenning und Werner Poewe nur für knapp ein Jahr nach Innsbruck an die Universitätsklinik für Neurologie kommen. Das ist nun gut zwanzig Jahre her. Schon während des Medizinstudiums in Sofia hatte Stefanova für sich die Neurologie entdeckt und sich in ihrer PhD-Zeit im Labor auf diesen Forschungsbereich – speziell auf die rasch fortschreitende, tödlich verlaufende neurodegenerative Erkrankung Multisystematrophie (MSA) – konzentriert. Im Juni wurde Stefanova zur Professorin für translationale neurodegenerative Forschung berufen.

### Translationale Epilepsieforschung



Im Juni wurde der Neurobiochemiker und Molekularbiologe **Christoph Schwarzer** zum Professor für translationale Epilepsieforschung berufen. Das Team um Schwarzer beschäftigt sich derzeit hauptsächlich mit der Untersuchung von therapeutischen Ansätzen für Epilepsie, hierbei vorrangig mit der Temporallappenepilepsie, einer der häufigsten Formen fokaler Epilepsien in Erwachsenen und zugleich die am schwersten zu therapierende. Die neue Methode basiert auf einer Therapie, mit der ein spezielles Gen selektiv in die Nervenzellen in jener Gehirnregion eingeschleust wird, von der die epileptischen Anfälle ausgehen.

### RNA-Biologie und Proteinsynthese



Seit seinem Chemiestudium beschäftigt sich **Matthias Erlacher** mit der sogenannten „kleinen“ oder auch „coolen“ Schwester der DNA. Heute ist die RNA-Forschung ein weltweit intensiv untersuchtes Feld. Erlacher ist geleitet von dem Interesse, mehr Einblicke in das grundlegende Verständnis der RNA zu erhalten. „Ich bin neugierig wie etwas funktioniert und welche Auswirkungen kleinste Änderungen auf einen bestimmten Mechanismus haben können“, sagt Erlacher, der im Juli zum Professor für RNA-Biologie und Proteinsynthese berufen wurde. Erlacher forscht in einer Forschungsgruppe am Institut für Genomik und RNomik, das von Alexander Hüttenhofer geleitet wird.

## Orthopädie und Traumatologie

Seit Oktober 2020 ist **Rohit Arora** Professor für Orthopädie und Traumatologie – ein wichtiger Schritt zur gemeinsamen Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie. „In beiden Bereichen, sowohl in der Orthopädie als auch in der Traumatologie, bestehen in Innsbruck Fachkönnen und Expertisen, die international hoch anerkannt sind und ihresgleichen suchen“, weiß Arora. So verfolgt er das Ziel, den Standort



Innsbruck als ein Centre of Excellence von Orthopädie und Traumatologie mit einer hervorragenden PatientInnenversorgung, wie er sagt, gemeinsam aufzubauen. „Ich sehe der herausfordernden Aufgabe des Aufbaus einer gemeinsamen Universitätsklinik aus Orthopädie und Traumatologie mit Freude entgegen“, meint der Mediziner.

Rohit Arora wurde 1975 in Neu-Delhi geboren. Mit acht Jahren kam er mit seiner Familie nach Innsbruck, wo er zur Schule ging und Medizin studierte. Nach seiner Promotion zum Doktor der Gesamten Heilkunde begann er 2002 seine Facharztausbildung an der Innsbrucker Universitätsklinik für Unfallchirurgie, die er 2008 abschloss. Der Facharzt für Orthopädie und Traumatologie sowie Unfallchirurgie habilitierte sich 2009. Rohit Arora ist Mitglied nationaler und internationaler Gesellschaften für Unfallchirurgie.





## Diabetologie und Endokrinologie

Die gebürtige Linzerin **Susanne Kaser** wurde zur Professorin für Diabetologie und Endokrinologie berufen. Für neue Medikamente und personalisierte Behandlungsmethoden braucht es, so Kaser, mehr Wissen über die biochemischen Vorgänge bei Diabetes und seinen Folgeerkrankungen. Um dieses Wissen zu generieren, forscht sie im Bereich der Insulinresistenz und der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung als Folge von Übergewicht, Fehlernährung und Insulinresistenz.

## Zahnersatz und Zahnerhalt



**Ines Kapferer-Seebacher** wurde zur Professorin für Zahnersatz und Zahnerhalt mit besonderer Berücksichtigung der Parodontologie berufen. Ein weiteres Tätigkeitsfeld der auf Parodontitis spezialisierten Ärztin sind die klinische Diagnose und genetische Entschlüsselung seltener Erkrankungen mit dentalen Manifestationen. Mit ihrer Expertise erhält die Universitätsklinik für Zahnersatz und Zahnerhaltung ein Alleinstellungsmerkmal im europäischen Raum.

## Neuberufungen

### Dermatologie (Schwerpunkt Tumorimmunologie)



Für dendritische Zellen interessiert sich die gebürtige Vorarlbergerin **Patrizia Stoitzner** seit ihrer Diplomarbeit. „Mich faszinieren diese Immunzellen mit ihren langen und verzweigten Zellfortsätzen, die sich so durch das Bindegewebsgeflecht der Haut bewegen können und bis zu den Lymphknoten wandern“, erzählt die 47-jährige Forscherin, die an der Universität Innsbruck ein Diplomstudium in Mikrobiologie und ein Doktoratsstudium in Immunologie abgeschlossen hat und sich 2008 im Fach Immunologie habilitierte. Im Mai wurde Stoitzner zur Professorin für Dermatologie mit dem Schwerpunkt Tumorimmunologie berufen, mehr über ihre Forschungsarbeit finden Sie auf Seite 22.

### Molekulare Zellbiologie



Mit seinem Team im „Membrane Traffic and Signaling“-Labor am Institut für Zellbiologie forscht **David Teis** bereits seit vielen Jahren daran, wie die Funktion von zellulären Membranen aufrechterhalten wird. Dabei hat das „Teis-Lab“ unter anderem die ESCRT-Maschinerie im Visier – ein intrazellulärer Proteinkomplex, der nicht mehr benötigte Membran-Proteine abbaut und somit für die wichtige „Müll-Entsorgung“ in den Zellen zuständig ist. Im Laufe der Jahre konnte das „Teis-Lab“ maßgeblich zur Aufklärung der Funktion der ESCRT-Maschinerie beitragen. Im April wurde Teis zum Professor für Molekulare Zellbiologie berufen, mehr über seine Forschungsarbeit finden Sie auf Seite 20.

### Infektionsbiologie



Die studierte Zoologin **Doris Wilflingseder** forscht an der Interaktion von Viren und Pilzen mit Komponenten des Immunsystems mittels 3D-Zellkulturmodell. Seit Beginn ihrer wissenschaftlichen Tätigkeit verfolgt die habilitierte Immunologin den Traum von tierversuchsfreier Grundlagenforschung. Wirklichkeit geworden ist auf ihre Initiative hin auch die Etablierung des „animalFree Research Cluster“, mit dem die 3R-Expertise (Replacement-Reduction-Refinement) der Region Tirol gebündelt und die tierversuchsfreie Forschung am Standort intensiviert wird. Seit August ist Wilflingseder Professorin für Infektionsbiologie.

## Transplantationschirurgie

Seit Juli ist **Stefan Schneeberger** Professor für Transplantationschirurgie an der Medizinischen Universität Innsbruck, gemeinsam mit seinem Team an der von Dietmar Öfner-Velano geleiteten Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie wird er den Transplantationsstandort Innsbruck und umliegenden medizinischen Zentren weiterentwickeln. Schneeberger hat sich, statt einem Ruf aus Wien zu folgen, für ein Gegenangebot aus Innsbruck entschieden.

Bereits während seines Medizinstudiums hatte der gebürtige Zillertaler die Möglichkeit, im Forschungslabor vom Pionier der Transplantationschirurgie in



Österreich, Raimund Margreiter, wissenschaftlich mitzuarbeiten. Am renommierten Transplantationszentrum der University of Pittsburgh und an der Johns Hopkins Medical University, Baltimore, verfeinerte er sein Können. Akzente setzte er seit seiner Rückkehr nach Innsbruck sowohl in Forschung und Lehre als auch in der Krankenversorgung. So etablierte Schneeberger, der 2017 zum jüngsten Präsidenten der European Society for Organ Transplantation gekürt wurde, Innsbruck als weltweit erstes Zentrum, das ein innovatives System zur Organkonservierung unter nahe-physiologischen Bedingungen in die klinische Routine gebracht hat.

# Die Werkzeugmacherin

Francesca Finotello entwickelt neue Vorhersage-Tools, damit künftig mehr Menschen von der vielversprechenden Krebsimmuntherapie profitieren.

Als Werkzeug für das Management und die Analyse großer Datenmengen zeigt die Bioinformatik in der personalisierten Medizin ihren besonderen Mehrwert. Auch die bioinformatischen Tools der 35-jährigen gebürtigen Italienerin Francesca Finotello, die in Padua Bioengineering studiert hat und seit 2015 am Institut für Bioinformatik des Innsbrucker Biozentrums arbeitet, belegen das eindrucksvoll. Das Team um Institutsdirektor Zlatko Trajanoski gehört weltweit zu einer der wenigen Gruppen, die aus bioinformatischen Analysen zielgerichtete Informationen für die Krebsimmuntherapie liefern können. „Mit den von uns entwickelten bioinformatischen Methoden können wir die komplexen Wechselwirkungen zwischen Tumor- und Immunzellen untersuchen und dieses Wissen nutzen, um

die Reaktion auf die Krebsimmuntherapie vorherzusagen“, erklärt die Expertin für bioinformatische Analysen von Next-Generation-Sequenzierungsdaten (NGS).

Seit Februar 2017 leitet Finotello ihr eigenes Hertha-Firnberg-Projekt des FWF. Ziel ist die Entwicklung bioinformatischer Methoden für die Charakterisierung der Tumor-Immunzell-Interaktionen bei Lungenkrebs aus NGS-Daten. So hat sie etwa *quantIseq*, eine neue bioinformatische Pipeline, welche die verschiedenen Immunzelltypen in Tumorproben aus RNA-Sequenzierdaten quantifiziert, entworfen und implementiert. Zu den von ihr gemeinsam mit KollegInnen entwickelten Tools gehört auch *Timiner*, ein Werkzeug für immungenomische Analysen und zur Vorhersage von Tumorneoantigenen, also kleinen mutierten Peptiden, die vom Immunsystem erkannt werden.

In ihrem OeNB-Projekt untersucht Finotello „nicht-kanonische“ Neoantigene, also solche, die aus anderen Arten tumorspezifischer Aberrationen wie alternativem RNA-Spleißen und Genfusionen erzeugt wurden: „Wir wollen eine Pipeline zur umfassenden Charakterisierung verschiedener ‚nicht-kanonischer‘ Neoantigene aus den Sequenzierungsdaten der Patientinnen und Patienten entwickeln, um die Landschaft der Neoantigene bei Darmkrebs zu charakterisieren und mögliche neue Ziele für die Immuntherapie zu identifizieren, die einer höheren Anzahl von Patientinnen und Patienten Vorteile bringen könnten.“ Das erste Ergebnis war die Entwicklung von *NeoFuse*, einem neuen Tool für die Vorhersage von Fusionsneoantigenen aus RNA-nachweisenden Daten.

Das Team um Finotello hat auch *Scirpy* kreiert – ein Berechnungswerkzeug, das die gemeinsame Analyse und Visualisierung von Transkriptomen und TCRs von Tausenden von Einzelzellen erleichtert und zur Untersuchung von Immunantworten gegen Krebs eingesetzt werden kann.

HEI 

*„Das Gute an diesen, von Patientenproben abgeleiteten NGS-Daten ist, dass sie umfassende Informationen über die Tumor-Mikroumgebung und die Mechanismen der Immunerkennung liefern. Doch erst spezielle Bioinformatik-Tools liefern mechanistische Erkenntnisse für die Verbesserung personalisierter Immuntherapien.“*

Francesca Finotello





*„Je früher MSA  
diagnostiziert wird,  
desto eher können  
krankheitsmodifizierende  
Therapien greifen.“*

Alessandra Fanciulli

# MSA im Brennpunkt

Die gebürtige Römerin Alessandra Fanciulli kam 2012 für das PhD-Studium nach Innsbruck und hat mit der Multisystematrophie ihr Spezialgebiet gefunden.

Der Untergang von Zellen in bestimmten Regionen des Gehirns ist Ursache für die Entwicklung der Multisystematrophie (MSA), einer seltenen, rasch fortschreitenden und letztlich tödlich verlaufenden neurodegenerativen Erkrankung, von der in Österreich derzeit etwa 1.000 Menschen – im Gegensatz zu 20.000 Parkinsonkranken – betroffen sind und die damit zu den Seltenen Erkrankungen gehört. Dieser Umstand sowie symptomatische Überlappungen mit anderen Krankheitsbildern erschweren eine frühzeitige MSA-Diagnostik. Alessandra Fanciulli forscht an der Abteilung für Neurobiologie der Universitätsklinik für Neurologie mit dem ausgewiesenen MSA-Experten Gregor Wenning seit vielen Jahren zu frühen Diagnosekriterien und hat mit ihm auch das erste Buch und die erste Review im *New England Journal of Medicine* über MSA publiziert. „Je früher MSA diagnostiziert wird, desto eher können krankheitsmodifizierende Therapien greifen“, weiß die angehende Fachärztin für Neurologie aus ihrer bisherigen Forschungsarbeit und ihrer klinischen, diagnostischen Tätigkeit im Kipptisch-Labor – eines der ersten österreichweit. Hier liegt der Fo-

kus auf kardiovaskulärer Dysautonomie, also Kreislaufstörungen, wie spontane Blutdruckabfälle und plötzlich einsetzende, kurz andauernde Bewusstlosigkeit (Synkopen), die durch Fehlfunktionen im autonomen Nervensystem entstehen. Mit ihrer Expertise konnte Fanciulli auch an den Europäischen Synkopen-Leitlinien und an der bislang fehlenden Definition von „Hypertonie im Liegen“ mitarbeiten.

In zwei Forschungsarbeiten gelang es Fanciulli einerseits, einen Bedside-Score zu entwickeln, der allgemeine NeurologInnen unterstützt, PatientInnen mit höherem MSA-Risiko frühzeitig zu erkennen. „In meiner zweiten Forschungsarbeit überprüften wir die autonomen Parameter der aktuellen MSA-Diagnosekriterien und generierten dabei wichtige Erkenntnisse, wie etwa den Hinweis, dass die Harnretention, also die unvollständige Blasenentleerung, die nach derzeitigem Kenntnisstand nur im Frühstadium relevant zu sein scheint, auch im Spätstadium eine Rolle in der Differenzialdiagnose der MSA spielt. Damit haben wir einen sehr brauchbaren Parameter definiert, um MSA von Parkinson unterscheiden zu können“, erklärt die Neurologin.

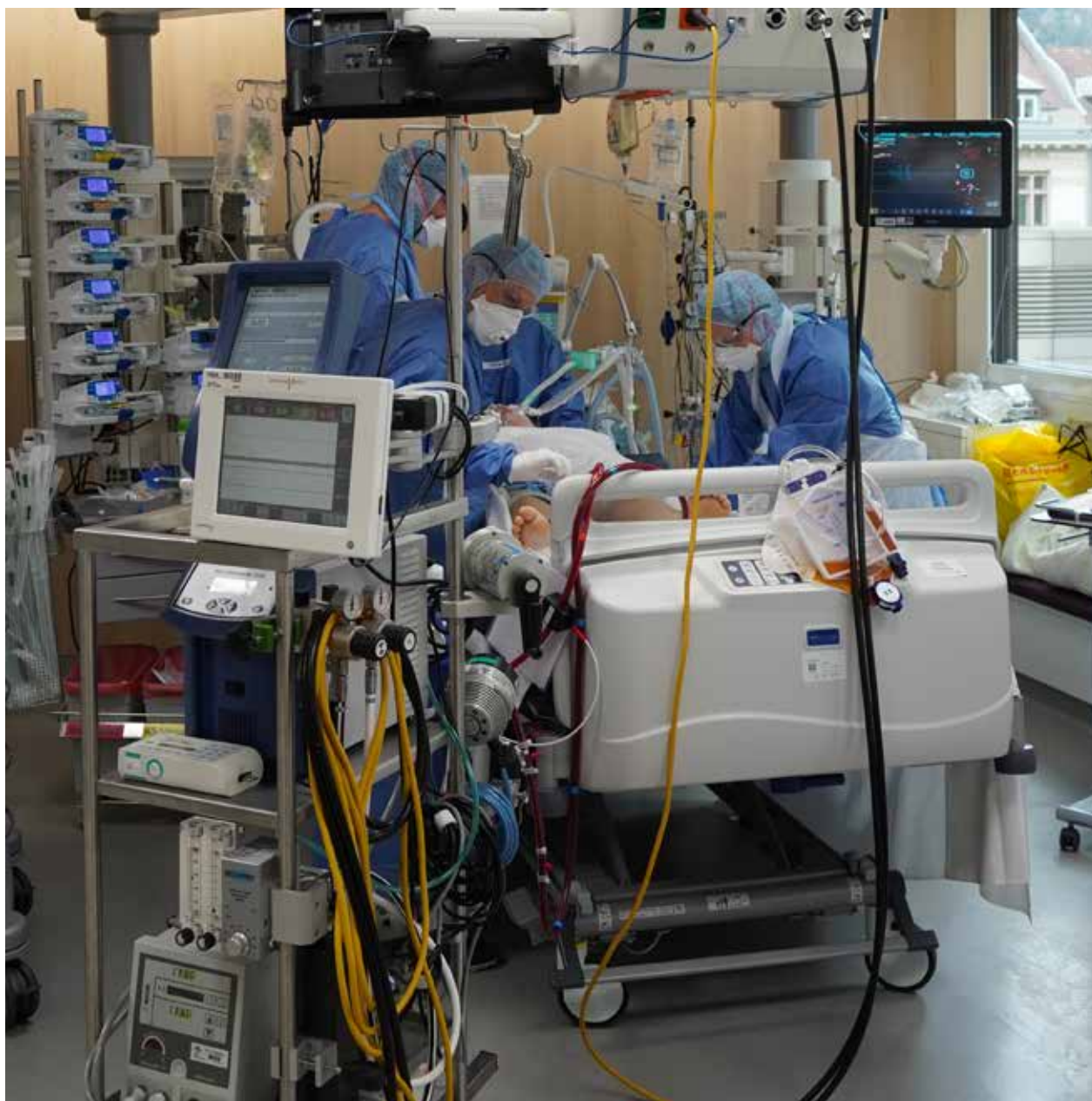
## Zentrum für Dysautonomie

Die Arbeitsgruppe rund um Gregor Wenning und Alessandra Fanciulli ist derzeit vor allem damit beschäftigt, Österreichs erstes Dysautonomie-Zentrum aufzubauen. „Das Ziel ist die multidisziplinäre Behandlung von Patientinnen und Patienten mit autonomen Störungen, die Symptom vieler verschiedener Erkrankungen sein können. Dafür möchten wir mit KollegInnen aus der Kardiologie, der Neuro-Urologie, der Gastroenterologie, der Psychiatrie und der Klinik für Hör-, Stimm- und Sprachstörungen eng zusammenarbeiten“, erzählt Fanciulli über ihre Arbeit.



# Aus dem Notfall lernen

Ende Februar wurden die ersten COVID-19-Fälle in Österreich bekannt, wenige Wochen später waren es Tausende. Tirol war ein Hotspot, auf Intensiv- und Normalstationen wurden Hunderte Menschen behandelt. Für Ärzte wie Günter Weiss und Michael Joannidis war es eine Herausforderung – und ein Lernprozess.



Am Montag, dem 24. Februar 2020, wandten sich eine 24-jährige Italienerin und ihr gleichaltriger Freund an die Leitstelle Tirol: Sie seien am Freitag aus der Lombardei nach Innsbruck zurückgekehrt, am Wochenende hätten sie erhöhte Temperatur gehabt, dazu gekommen seien auch Lungen- und Halsschmerzen. Am Dienstag herrschte nach Tests Gewissheit: Das Corona-Virus hatte Österreich erreicht.

An der Innsbrucker Klinik hatte man zuvor schon besorgt über den Brenner geblickt. „Die alarmierenden Berichte über die überlasteten Gesundheitseinrichtungen und Intensivstationen haben uns sehr beunruhigt“, blickt Michael Joannidis, Leiter der Gemeinsamen Einrichtung für Internistische Notfall- und Intensivmedizin, zurück. Dass mit SARS-CoV-2 „ein neues Virus auf uns zukommt, war uns schon Anfang Jänner bewusst“, sagt Günter Weiss, Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin II an der Medizinischen Universität Innsbruck. Der Mediziner gab auch schon im Jänner sogenannte Standard Operating Procedures, kurz SOP, für die COVID-19-Infektion aus, „wir sind aber davon ausgegangen, dass hin und wieder Fälle aufpoppen werden, dass es Verdachtsfälle mit Reiseassoziation China geben wird. Die Situation in Italien hat uns dann aber überfahren. Auch weil wir zu diesem Zeitpunkt nicht wussten, wie viele Erkrankte es in Tirol schon gibt, auf welchem Eisberg wir sitzen“, bekräftigt Weiss.

Der Infektiologe begann, sich sofort um logistische Abläufe – von der Aufnahme über Verdachtsfalleinstufungen und eine zeitgerechte Diagnostik bis hin zum Schutz anderer Patientinnen und Patienten sowie des Personals – zu kümmern. „Über unser Tiroler Netzwerk bereiteten wir uns auf den drohenden Ansturm vor“, berichtet Joannidis. Der auch eintraf – „Wir hatten noch nie innerhalb so kurzer Zeit so viele Patientinnen und Patienten mit Lungenversagen auf der Intensivstation. Und auch junge Menschen, die Hälfte war jünger als 64 Jahre alt.“ Was noch dazu kam: die im Vergleich zu anderen Viruserkrankungen längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. „COVID-19-Patientinnen und -Patienten, die mit der Maschine beatmet werden mussten, hatten eine mittlere Aufenthaltsdauer von 15 Tagen, bei konservativer Beatmung mit

Maske war es halb so lang“, schildert Joannidis, der aber auch eine interessante Beobachtung machen konnte. „Bei sechs Patienten haben wir die Lungenfunktion mit einer ECMO, einer extrakorporalen Membranoxygenierung, überbrückt. Normalerweise liegt die Sterblichkeit bei einer ECMO bei 50 Prozent. Uns ist ein Patient verstorben, bei fünf hat sich die Lunge aber so gut erholt, dass wir sie von der Maschine nehmen konnten. Das können wir für die Zukunft mitnehmen.“

**FÜR GÜNTER WEISS** und sein Team war es trotzdem umso wichtiger, die Erkrankten so lange wie möglich auf der Normalstation zu halten, einerseits aus Kapazitätsgründen auf der Intensiv, andererseits, so Weiss, „weil ein Aufenthalt von drei, ja vier Wochen auf der Intensivstation gerade für ältere Menschen physisch fast nicht mehr verkraftbar ist.“

Ohne zugelassenes Medikament war es das erste Ziel, die Atemfunktion zu verbessern. „Viel gebracht haben pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Atemwegstabilisierung inklusive Physio- und Inhalationstherapie“, sagt Weiss. Begleiterkrankungen wurden behandelt, bei Verdacht einer Superinfektion griff man zu Antibiotika mit einer anti-entzündlichen Komponente. Zusätzlich entschieden sich die Innsbrucker Ärztinnen und Ärzte, mit Favipiravir ein Virostatikum zu verwenden. „Im Laufe der Zeit haben wir bemerkt, dass die Therapie vom Infektionsverlauf abhängt. Es hat sich schnell herauskristallisiert, dass es unterschiedliche Verläufe gibt: keine oder wenig Symptome und jene mit Symptomen wie Fieber und Husten, die nach einiger Zeit zunehmend Atembeschwerden entwickeln“, rekapituliert Weiss. Sauerstofftherapien sollten verhindern, dass letztere auf die Intensivstation verlegt werden mussten. Weiss: „Im internationalen Vergleich ist uns das gut gelungen.“

Herausgestellt hat sich in der Zwischenzeit auch, dass eine COVID-19-Infektion einen sogenannten Zytokinsturm auslösen kann. Normalerweise steuern bestimmte Proteine, die Zytokine, in unserem Körper die Abwehr von Krankheitserregern, bei COVID-19-Infizierten kann es, so Weiss, zu dieser „überschießenden Entzündungsreaktion“ kommen, in Folge zu einer Lungenentzündung oder einem Lungen-



**Michael Joannidis**

Michael Joannidis absolvierte in Innsbruck das Medizinstudium. Er sammelte umfangreiche Auslandserfahrung als „Clinical and Research Fellow“ am Beth Israel Hospital und der Harvard Medical School in Boston und habilitierte sich nach seiner Rückkehr im Fach Innere Medizin. 2003 übernahm Joannidis die Leitung der internistischen Intensivstation der Innsbrucker Universitätsklinik für Innere Medizin I, die heutige Gemeinsame Einrichtung für Internistische Notfall- und Intensivmedizin, 2012 wurde er zum Universitätsprofessor für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Internistische Intensiv- und Notfallmedizin berufen.



## Günter Weiss

Der gebürtige Innsbrucker Günter Weiss studierte in seiner Heimatstadt Medizin und promovierte 1990 am Institut für Medizinische Chemie und Biochemie. Auslandsaufenthalte führten ihn nach Deutschland (Europäische Molekularbiologische Labors, Heidelberg) und in die USA (Gastprofessur an der George Washington University, Washington, DC). Weiss habilitierte sich 1996 für Medizinische Biochemie und 1999 für Innere Medizin. Ab 2001 war er geschäftsführender Oberarzt und stv. Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin I. 2009 wurde er als Professor für „Klinische Infektiologie und Immunologie“ an die Medizinische Universität Innsbruck berufen, wo er seit 2012 als Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin II vorsteht.

versagen. „Wir haben uns in der Behandlung aufgrund ihrer lang anhaltenden Wirkung gegen Anti-Zytokine entschieden, sondern für entzündungshemmende Corticosteroide“, sagt Weiss. Kontrollierte Studien zeigen inzwischen auch, dass diese Therapie bei einem COVID-19-Zytokinsturm von Vorteil ist.

Überhaupt habe es, schildert Michael Joannidis, die Behandlung erschwert, dass es Ende Februar, Anfang März „aus intensivmedizinischer Sicht eine Unmenge an experimentellen Therapieschemata und Erfahrungsberichten gegeben hat, die aber noch in keiner Weise durch kontrollierte Studien abgedeckt waren.“ Insofern war es für das Team der Intensivmedizin eine schwierige Entscheidung, wie bei kritischen Patientinnen und Patienten medikamentös vorzugehen sei. „Wir haben uns entschieden, zum Schutz unserer vulnerablen Patientinnen und Patienten auf experimentelle Therapien gegen COVID-19 zu verzichten. Zusatzerkrankungen wie Infektionen durch Bakterien oder Pilze haben wir wie üblich intensivmedizinisch behandelt“, erläutert Joannidis. Aus heutiger Sicht ein richtiger Weg, „sämtliche Studien zu experimentellen Therapieschemata sind negativ. Das einzige, was einen positiven Effekt auf die Sterblichkeit zeigt, ist das Kortison-Medikament Dexamethason.“ Wobei es gerade anfangs der Corona-Pandemie von Fachgesellschaften Empfehlungen gab, Kortison nicht anzuwenden, da es bei vergangenen Influenzaepidemien sogar negative Wirkungen hatte.

„Im Gegensatz dazu haben wir Kortison gegeben – allerdings auf Individualbasis abhän-

gig vom Lungenbild“, so Joannidis. Abseits davon verließ man sich auf die eigene Expertise zum akuten Lungenversagen – Wer wird mit welchem Druck beatmet? Wer profitiert von der Bauchlage? Wer bekommt inhalative Medikamente, welche die Oxygenierung in der Lunge verbessern? Die „konservative und individualisierte Behandlung“ war erfolgreich, „die Sterblichkeit bei den 106 Patientinnen und Patienten, die in Tirol intensivmedizinisch behandelt wurden, lag bei 23 Prozent“, berichtet Joannidis. Zahlen aus Deutschland liegen bei rund 50 Prozent, „wobei“, wie der Mediziner einschränkt, „bei unserer kleinen Kohorte auch noch andere Faktoren, z. B. sozio-ökonomische Hintergründe oder weniger Grunderkrankungen eine Rolle spielen können.“

**DASS RISIKOFAKTOREN** wie Adipositas, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen oder hohes Alter eine Rolle bei der Schwere von COVID-19-Erkrankungen spielen, konnte schon durch mehrere Studien belegt werden. Bei 47 untersuchten Innsbrucker Intensiv-Patientinnen und -Patienten stieß Joannidis gemeinsam mit Susanne Kaser (Universitätsklinik für Innere Medizin I) auf einen neuen – 85 Prozent wiesen einen bisher nicht erkannten Diabetes oder Prädiabetes auf. Herangezogen wurde dabei der HbA1c-Wert im Blut (der bei einer normalen Gesundenuntersuchung nicht gemessen wird), der somit als Marker für das Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs herangezogen werden könnte.

Einen anderen möglichen Biomarker – Neopterin – untersuchte Günter Weiss, ab einem gewissen Level ergibt sich eine 85-prozentige Wahrscheinlichkeit eines intensiven Verlaufs. Auch funktioneller Eisenmangel, so eine Innsbrucker Erkenntnis, erhöht diese Wahrscheinlichkeit. „Solche Marker könnten uns in Zukunft helfen, zu erkennen, wer stationär ein hohes Risiko hat, ein Fall für die Intensiv zu werden, und daher früher mit forcierter nichtinvasiver Beatmung zu beginnen. Das hat sich als Schlüssel zum Erfolg gezeigt – auch in Wien“, berichtet Weiss. Für den Mediziner ist aber auch klar, dass „Biomarker nur ein Puzzlestück“ sein können: „Essenziell ist die klinische Einschätzung. Eine Pneumonie hört man sehr gut, daher ist es wichtig, auf die Lunge zu horchen – jeden Tag.“ AH ¶

**START  
UP.  
TIROL**

Ihre **Idee** ist **zu gut**,  
um sie links liegen zu lassen!\*

\*) Das Team von **STARTUP.TIROL** begleitet Sie auf  
Ihrem Weg vom Forschungsergebnis zum eigenen  
Unternehmen.

Bild: Werkstätte Wattens (Fotograf: Clemens Ascher)

austria  
wirtschafts  
service 

Gefördert durch AplusB Scale-up Programm  
des bmvit, abgewickelt durch die aws.

 Bundesministerium  
Verkehr, Innovation  
und Technologie



TEIL VON  
**AplusB**  
ACADEMIA PLUS BUSINESS

Gründungszentrum Start Up Tirol GmbH • Ing.-Etzel-Straße 17 • 6020 Innsbruck • office@startup.tirol • +43 512 576262 300

STARTUP.TIROL ist das gemeinsame Zentrum für Gründungen aus dem akademischen Umfeld der Universität Innsbruck, der Standortagentur Tirol, der Medizinischen Universität Innsbruck, des Management Center Innsbruck (MCI), der FH Kufstein, des Vereins STARTUP.TIROL, der UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik und der Wirtschaftskammer Tirol.

**WWW.STARTUP.TIROL**





# Virale Gesamtschau

Vizerektorin Christine Bandtlow über die Innsbrucker Forschungsaktivitäten rund um SARS-CoV-2 und COVID-19, das Einmalige der Ischgl-Studie und den Einfluss von Corona auf die internationale Forschungslandschaft.

*An der Medizinischen Universität Innsbruck führte die Corona-Pandemie zu einem rasanten Anstieg einschlägiger Forschungsprojekte. Wie konnte das in so kurzer Zeit abgewickelt werden?*

**CHRISTINE BANDTLOW:** In erster Linie war es eine Herausforderung für die Ethikkommission, die ab Anfang April zusätzliche Sitzungstage eingeschoben hat, um COVID-spezifische klinische Forschungsprojekte, für die ein Ethikvotum erforderlich ist, zu begutachten. Das Gleiche gilt für die grundwissenschaftliche Seite – auch diese Kolleginnen und Kollegen haben zusätzliche Stunden gearbeitet. Es hat niemand damit gerechnet, dass es so viele Anträge und Aktivitäten gibt. Die Idee war, möglichst früh Patientinnen und Patienten zu rekrutieren, um Behandlungsmethoden für eine zweite Welle zu optimieren.

*Konnten genügend rekrutiert werden?*

**BANDTLOW:** Ausgegangen sind wir von der Ischgl-bedingten Welle, die ihren Peak im Frühjahr hatte. Dann kam eine Phase, in der gestellte Anträge nicht wie geplant durchgeführt werden konnten, da wir zu wenig Betroffene hatten. Jetzt geht es in vielen Projekten um die Auswirkungen einer COVID-Erkrankung, die sehr unterschiedlich sein können.

*Gab es zusätzliche finanzielle Mittel?*

**BANDTLOW:** Es gab von der Bundesregierung Gelder für klinische Studien. Für Grundlagen-Projekte gibt es keine Extragelder – bedauerlicherweise. Dafür ist in Österreich der Wissenschaftsfonds FWF zuständig. Er hat mit der COVID-19-Akutförderung ein eigenes Programm, das bedeutet aber nur, dass entsprechende Anträge schneller bearbeitet werden.

Die Gelder stammen aus dem bestehenden Budget. Das Land Tirol hat dem FWF Gelder für COVID-19-Forschung zur Verfügung gestellt, wofür wir sehr dankbar sind. In anderen Ländern wie der Schweiz, Deutschland oder den Niederlanden gibt es zusätzliche Gelder.

*Glauben Sie, dass sich durch Corona das Ansehen heimischer Forschung ändert?*

**BANDTLOW:** Forschung ist in Österreich immer eine leidige Angelegenheit. Diese Pandemie hat gezeigt, wie wichtig Forschung ist. Es sind nun auch Forscherinnen und Forscher, die in Beratungsgremien mitreden, die neue Pandemiepläne mitgestalten. Man weiß aber nie, wann Forschung wirklich relevant wird, ob Forschungsergebnisse plötzlich wichtig werden, von denen man vor 20 Jahren vielleicht gesagt hat: Was interessiert uns das? SARS und Corona-Viren gibt es zum Beispiel schon lange, eine spezielle Förderung gab es aber nie, weil bislang in Europa auch keine Gefahr bestand – die meisten Corona-Viren sind harmlos, das SARS-Virus etwa ist wieder verschwunden.

*Sind Forscherinnen und Forscher durch Corona in ein ungewohntes mediales Umfeld geraten, da es schnelle und klare Antworten fordert?*

**BANDTLOW:** Im Forschungsumfeld lernt man immer wieder Beispiele kennen, dass das Gegenteil von dem bewiesen wurde, was über Jahrzehnte, wenn nicht sogar Jahrhunderte Gültigkeit hatte. Es hieß ja, die Erde ist eine Scheibe – und dann war sie es doch nicht. Insofern ist man sehr zurückhaltend in der Interpretation von Daten. Dieses vorsichtige Formulieren bekommt man schon in der Ausbildung vermittelt. Für das aktuelle Setting, für Talkshows und Ähnliches, sind Forscherinnen und Forscher nicht optimal ausgebildet, um etwa Forschungsdaten in einfachen Worten darzustellen.

*Mediales Highlight ist sicherlich die Ischgl-Studie, sie bezeichneten die Umstände als „einmalige Situation“. Was ist das Einmalige?*

**BANDTLOW:** Dass es bis dato keine vergleichbaren Studien mit einer ähnlichen Konstellation gegeben hat. Hotspots gab es auch anderswo, Ischgl war aber durch die Quarantäne für die Forschung ein besonderer Ort. Man konnte beobachten, wie sich das Virus verbreitet hat und sich ohne Störfaktoren von außen verhält.

*Gibt es Studien in Innsbruck, die mit Studien an anderen Universitäten nicht vergleichbar sind?*

**BANDTLOW:** Ich denke, dass alle Studien sehr ähnlich sind. Uns beschäftigt am meisten die psychosoziale Komponente. Wie gehen Menschen, die selbst erkrankt und betroffen sind, mit ihrer Erkrankung um – bis hin wie Kinder damit umgehen. Letzteres gibt es meines Wissens nach in Österreich nicht. Unsere Studie wird mit Kindern vom Kindergartenalter bis hin zu Zwölfjährigen an der Kinder- und Jugendpsychiatrie durchgeführt. Hintergrund ist, dass Kinder eine Bedrohung oft anders erleben. Von Interesse ist aber auch, was es für Kinder heißt, wenn sie nicht in den Kindergarten oder in die Schule gehen konnten, keinen strukturierten Tagesablauf hatten und zu Hause sein mussten. Die Idee ist, wie man zukünftig Eltern, Pädagoginnen und Pädagogen unterstützen kann, falls es wieder zu Maßnahmen wie einem Shutdown kommen sollte.

*Auffallend ist auch die hohe Anzahl der an den Projekten beteiligten Kliniken und Institute. Unterzieht man das Virus einer Gesamtschau?*

**BANDTLOW:** Ja, durchaus. Es reicht von der akuten Versorgung über den Umgang mit der Datenflut bis hin zu Aussagen für die Politik, was Epidemien angeht. Insofern hat eine Medizinische Universität wie Innsbruck, die im Gesundheitsbereich ohnehin breit aufgestellt ist, sehr viel Möglichkeiten, Forschung zu bündeln. So kommen Kliniken, die in die COVID-19-Akutphase nicht eingebunden waren, jetzt zum Zug, weil wir gelernt haben, dass das Virus nicht nur eine Lungenerkrankung ist, sondern auch andere Organe angreifen und schädigen kann. Im Grundlagenbereich ist es spannend, weil man den Wirkmechanismus verstehen will, weil man schnellere, vor allem auch günstigere Testsysteme herstellen will.

*Beeinflusst Corona die Forschungslandschaft?*

**BANDTLOW:** Die rasche und aggressive Ausbreitung des Virus hat viele Forscherinnen und Forscher aus aller Welt veranlasst, Daten auszutauschen und auf Plattformen hochzuladen. Für sie ist es ein Novum, auf Daten von Kolleginnen und Kollegen, die man gar nicht kennt, zugreifen zu können. Auch die sonst übliche, oft forschungsfeindliche Konkurrenz, da jeder zum Beispiel die Erstbeschreibung für sich in Anspruch nehmen will, ist sekundär geworden.

## Christine Bandtlow

Die promovierte Biologin (Universität Konstanz, 1988) absolvierte ein PhD-Studium am Max-Planck-Institut für Psychiatrie im deutschen Martinsried, bevor sie an die Universität Zürich wechselte und am Institut für Hirnforschung unabhängige Forschungsgruppen leitete (1994 – 2000). 1995 hatte sich Christine Bandtlow an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich in Medizinischer Biochemie habilitiert. Im Jahr 2000 wurde sie als Professorin für Medizinische Biochemie nach Innsbruck berufen und leitet seither das Institut für Neurobiochemie. Seit 2013 ist sie Vizerektorin für Forschung und Internationales an der Medizinischen Universität Innsbruck.



# Fast die Hälfte des Ortes

**42,4 Prozent der Ischgler Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer waren Antikörper-positiv – der höchste Prozentsatz in allen bislang bekannten Studien.**



## Ischgl-Studie

Vom 21. bis 27. April 2020 nahmen 79 Prozent der Ischglernerinnen und Ischglerner an der Studie teil. 1.473 Personen (1.259 Erwachsene, 214 Kinder) aus 479 Haushalten standen für die PCR- und Antikörpertestung zur Ermittlung bestehender bzw. überstandener Infektionen sowie für die Befragung zu Symptomen und Infektionsverlauf zur Verfügung.

Im Fokus der Studie stand auch die Anwendungssicherheit der Testverfahren zur Feststellung von Antikörpern. Dafür wurde ein dreistufiges Verfahren mit maximaler Sensitivität und praktisch 100 Prozent Spezifität etabliert. Zum Einsatz kamen zwei hochsensitive ELISA-Tests, deren negative Ergebnisse als endgültig negativ beurteilt wurden. Übereinstimmend positive Ergebnisse wurden als „Hinweis auf eine zurückliegende Infektion mit SARS-CoV-2“ beurteilt. War nur ein ELISA positiv, der andere negativ, wurde zur weiteren Abklärung ein Neutralisationstest durchgeführt.


**K**napp 1.500 Bewohnerinnen und Bewohner der Tiroler Gemeinde Ischgl wurden Ende April 2020 auf das neue Corona-Virus bzw. auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet. Da es sich bei Ischgl um eine Gemeinde handelt, die aufgrund sogenannter Superspreading-Events überdurchschnittlich von der Corona-Pandemie betroffen und infolge der strikten Quarantänemaßnahmen von der Umwelt abgeschlossen war, können aus der populationsbasierten Querschnittstudie wichtige Erkenntnisse zu Virus-Ausbreitung und Infektionsverlauf gewonnen werden. Im Hinblick auf den erhobenen Nachweis von Antikörpern ist die Studie jedoch nicht repräsentativ für die österreichische Gesamtbevölkerung.

Die Seroprävalenz (Antikörper gegen SARS-CoV-2) der StudienteilnehmerInnen liegt bei 42,4 Prozent (bei Kindern unter 18 Jahren: 27 Prozent). Das ist die zentrale Erkenntnis der Antikörper-Studie, die unter der Leitung von Dorothee von Laer, Direktorin des Instituts für Virologie an der Medizinischen Universität Innsbruck, durchgeführt wurde. „Wir haben es in Ischgl mit der höchsten je in einer Studie nachgewiesenen Seroprävalenz zu tun. Auch

wenn damit nicht von einer Herdenimmunität auszugehen ist, dürfte die Ischgler Bevölkerung doch zu einem Gutteil geschützt sein“, kommentiert von Laer das Ergebnis.

Der Anteil der seropositiv Getesteten liegt damit etwa sechs Mal höher (bei Kindern zehn Mal höher) als die Zahl der zuvor mittels PCR positiv getesteten Personen, die Rate der offiziell gemeldeten Fälle beträgt damit nur 15 Prozent der de facto Infizierten. Die Zahl der nicht dokumentierten Fälle, die aufgrund eines asymptomatischen oder milden Infektionsverlaufs nicht getestet wurden, lässt sich ausschließlich mit Antikörpertests nachweisen. „Eine hohe Rate nicht dokumentierter Fälle haben wir bereits vor Studienbeginn angenommen und sie hat sich nun, wie in anderen Hotspots auch, bestätigt“, so von Laer.

Auch für Peter Willeit, Epidemiologe an der Innsbrucker Universitätsklinik für Neurologie, hat die Untersuchung einen besonderen Stellenwert: „In keiner anderen Studie hatte ein so hoher Prozentsatz an StudienteilnehmerInnen Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut. In Gröden lag der Prozentsatz beispielsweise bei 27 Prozent, in einer Studie in Genf bei etwa zehn Prozent. Besonders interessant an den Ergebnissen der Studie in Ischgl ist, dass ein Großteil der Personen mit Antikörpern erst durch die Studie als Corona-Fälle identifiziert wurde. Das unterstreicht, wie wichtig die Durchführung von Antikörper-Studien ist.“

Mittels Fragebogen konnten in der Studie auch vorsichtige Rückschlüsse auf den Infektionsverlauf erhoben werden. So berichtete ein Großteil der seropositiv getesteten StudienteilnehmerInnen über Geschmacks- und Geruchsstörungen, gefolgt von Fieber und Husten. Unter den seropositiv getesteten Kindern verlief die Infektion meist asymptomatisch. Lediglich neun Erwachsene unter den StudienteilnehmerInnen mussten im Krankenhaus behandelt werden. **HOF** 



*„Wir können herausfinden, wie das Virus an den menschlichen respiratorischen Schleimhautbarrieren mit den Zellen wechselwirkt und neue Methoden testen, um den Eintritt des Virus zu verhindern.“*

Wilfried Posch

# Virus im 3D-Modell

**Wilfried Posch erforscht die vielschichtigen Interaktionen von SARS-CoV-2 und Immunzellen in einem humanen 3D-Modell.**

Als Ende 2019 mit COVID-19 eine neuartige Viruserkrankung in China ausbrach, konnte das Genom des Erregers relativ rasch entschlüsselt werden. Doch nach wie vor gibt es viele offene Fragen: Was genau bewirkt es im menschlichen Organismus? Wie ist der Infektionsverlauf in den Atemwegen? Und wie kann man den Erreger am Eintritt hindern? Die Wechselwirkungen zwischen Viren und den relevanten Playern des Immunsystems sind komplex und gerade im Fall des Corona-Virus noch vielfach unbekannt. „Erst ein besseres Verständnis dieser vielschichtigen Interaktionen kann neue Angriffsflächen und Strategien im Kampf gegen SARS-CoV-2 sichtbar machen“, betont Wilfried Posch. Der Molekularbiologe und Immunologe erforscht diese Fragen erstmals an einem 3D-Modell. Das Außergewöhnliche an diesem Modell: Es besteht ausschließlich aus menschlichen Zellen und wurde zudem um Komponenten des Immunsystems erweitert.

Mit den gemeinsam mit Doris Wilflingseder – ebenfalls vom Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie – entwickelten 3D-Modellen für den oberen und unteren Respirationstrakt und Typ-2-Alveolarzellen

lassen sich Interaktionen des neuen Corona-Virus mit dem Immunsystem bzw. humanen Gewebeschichten gleichsam simulieren. Je nach Bedarf werden verschiedene Zellen in dieses vielschichtige In-vitro-System eingebaut, um spezifische Settings nachzustellen. „So können wir quasi im Live-Modus Aktionen beobachten, wie etwa Epithelzellen auf Infektionen reagieren und welche Zytokine vor und nach Zugabe verschiedener Immunkomponenten ausgeschüttet werden oder auch, wie schnell Partikel in den Systemen weitertransportiert werden“, sagt Posch.

Da SARS-CoV-2 vor allem die Lunge schädigt, bietet das 3D-Modell einen besonderen Mehrwert. „Unser humanes System, das einen sehr realistischen Nachbau des mehrschichtigen respiratorischen Epithels zulässt, war ursprünglich auf Pilzsporen ausgelegt. Aber natürlich kann im ausdifferenzierten Epithel anstelle der Pilzsporen nun SARS-CoV-2 als Erreger eingesetzt und in der Folge auch die Wirkung therapeutischer Interventionen geprüft werden“, so Wilflingseder über die flexiblen Forschungsbedingungen, die neuen Erkenntnissen für die Entwicklung eines Medikaments den Weg ebnen könnten. **RED**

## Matching Funds

Als Antwort auf die Corona-Pandemie initiierte der FWF eine SARS-CoV-2-Akutförderung – ein Fast-Track-Verfahren für Forschungsanträge, die sich mit der Prävention, Früherkennung, Eindämmung sowie der Erforschung von SARS-CoV-2 beschäftigen und besonders auf internationale Kooperation setzen. Das Projekt von Wilfried Posch wird mit einer Förderungssumme von 400.000 Euro im Rahmen des Matching-Funds-Modells gemeinsam mit dem Land Tirol finanziert.



# Betreuung aus der Ferne

„HerzMobil Tirol“, sagt der Kardiologe Gerhard Pözl, „ist in Österreich das erste Versorgungsprojekt für Herzinsuffizienz, das es von der Projektphase in die Regelversorgung geschafft hat.“



*„Die Telemedizin wird die große Entwicklung der nächsten zehn, zwanzig Jahre sein. Man wird sich von der Vorstellung lösen müssen, dass neben jeder Patientin, neben jedem Patienten ein Arzt steht.“*

Gerhard Pözl

Rund 24.000 stationäre Spitalsaufenthalte im Jahr 2018 spuckt die Datenbank der Statistik Austria unter der Rubrik „Herzinsuffizienz“ aus, an die 22.000 dieser Patientinnen und Patienten konnten nach erfolgreicher Behandlung wieder nach Hause entlassen werden. Allerdings nur eine Entlassung auf Zeit. „Die Wiederaufnahmerate beträgt in den ersten sechs Monaten etwa 50 Prozent“, weiß Gerhard Pözl von der auf Kardiologie und Angiologie spezialisierten Universitätsklinik für Innere Medizin III an der Medizinischen Universität Innsbruck. „Und die Jahresmortalität liegt in der Regel bei 20 bis 30 Prozent“, ergänzt der Mediziner.

Diese Raten zu senken, war das erklärte Ziel, als im Jahr 2012 die Medizinische Universität Innsbruck, die tiroler Kliniken und das AIT (Austrian Institute of Technology) eine Machbarkeitsstudie starteten. „Technische Pilotierung einer kollaborativen Herzinsuffizienz-Versorgung mit mobilfunkbasiertem Telemonitoring in Tirol“ lautete der sperrige Titel, um für Betroffene der Volkskrankheit – in Österreich circa 200.000 bis 400.000 – nach einem Spitalsaufenthalt die Nachversorgung in den eigenen vier Wänden zu optimieren. 2017, fünf Jahre nach Projektstart, wurde HerzMobil Tirol in die Regelversorgung übernommen und wird heute von den Versicherungen bezahlt. „Das pickt“, sagt Pözl, der einerseits schon einräumt, gehofft zu haben, „dass es schneller geht. Andererseits bin ich mehr als positiv überrascht, dass es überhaupt so weit gekommen ist. HerzMobil Tirol ist in Österreich das erste Versorgungsprojekt für Herzinsuffizienz,

das es von der Projektphase in die Regelversorgung geschafft hat.“

**AN DIE FÜNF LITER** Blut pumpt das Herz pro Minute in unseren Kreislauf und versorgt den Körper mit Sauerstoff und Nährstoffen – strengen wir uns an, kann dieses Volumen auf das Vier- bis Fünffache gesteigert werden. Funktioniert die Pumpe aber nicht mehr richtig, fehlt dem Körper die notwendige Blutmenge – bei Belastung, aber auch bei Ruhe. Müdigkeit, Schwäche und Atemnot sind die Folge, ebenso Appetitlosigkeit oder geschwollene Beine. Ein Gesamtpaket, das tödliche Folgen haben, aber auch behandelt werden kann. „Mit HerzMobil wollen wir Betroffene nach ihrem Krankenhausaufenthalt stabilisieren und ihnen so viel Sicherheit geben, dass sie mit ihrer Krankheit gut umgehen können“, sagt Pözl. AIT entwickelte dafür ein telemedizinisches System, bestehend aus Waage, Blutdruck- und Pulsmessgerät sowie Smartphone. Von speziell ausgebildeten Pflegepersonen, die eine Weiterbildung zu HerzinsuffizienzberaterInnen absolviert haben, werden die Patientinnen und Patienten (bei Bedarf auch deren Angehörige) in Bezug auf die Erkrankung, den Umgang mit ihr, Ernährungsfragen und die Bedienung des Gerätesets geschult. Bei Hausbesuchen bietet das Pflegeteam, wenn nötig, weitere Unterstützung an. Drei Monate lang werden die Daten via HerzMobil-App ans HerzMobil-Team übermittelt und dort täglich vom Pflegeteam kontrolliert, dreimal sucht auch der Netzwerkarzt das Gespräch mit den Patientinnen und Patienten.



„Die drei Monate dienen auch der Therapieoptimierung“, erläutert Pözl, der von positiven und nachhaltigen Effekten berichten kann. Pilotanalysen zeigen, dass sich die Wiederaufnahmerate ins Krankenhaus nach sechs Monaten bei 27 Prozent bewegt und die Jahresmortalität bei 8,7 Prozent liegt. Eine umfassende Vergleichsstudie (270 HerzMobil-PatientInnen vs. eine Kontrollgruppe mit ähnlichen Charakteristika) ist derzeit in Arbeit. 72 ausführliche Interviews mit Betroffenen zu Beginn des Programms sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten wurden auch geführt. „Dabei ging es um Fragen zum Verständnis der Erkrankung und den Umgang mit ihr. Der Empowerment-Faktor ist nach den ersten drei Monaten signifikant abgesunken. Erfreulich war, dass diese signifikante Verbesserung über die folgenden neun Monate stabil geblieben ist“, berichtet Pözl.

**DER ÄRZTLICHE LEITER** von HerzMobil Tirol denkt mit dem Team schon an einen Ausbau des Angebots. Mit TeleReha ist ein Pilotprojekt zur Rehabilitation von Menschen mit Herzschwäche am Laufen, das ein telemedizinisch betreutes Bewegungsprogramm beinhaltet. „Wir arbeiten auch an einem Ampelsystem für die behandelnden Ärzte. Aufgrund der übertragenen Daten können wir ablesen, ob

die Medikamentendosis passt oder ob noch Handlungsbedarf besteht. Diesen können wir zur Unterstützung dem Arzt signalisieren“, sagt Pözl. Außerdem sollen zusätzliche Sensoren – etwa über das Ohr ähnlich einem Hörapparat oder am Handgelenk – Biosignale übermitteln, die Auskunft über die Veränderung der Herzfrequenz unter Belastung, über die Reaktion des Kreislaufsystems bei Bewegung etc. geben. Und diese Möglichkeit, die Gruppe zu vermessen, brachte Pözl auf die Idee, Telemonitoring auch bei COVID-19-Hochrisikopatientinnen und -patienten einzusetzen.

„In der Hochphase der COVID-19-Pandemie wurden bei uns rund 70 Prozent der positiv Getesteten aufgrund geringer Symptome zu Hause betreut. Wir wissen aber, dass eine COVID-19-Infektion in zwei Schüben verläuft. Einer zu Beginn, der zweite nach acht bis zehn Tagen. Speziell bei älteren Menschen und solchen mit Vorerkrankungen ist dieser zweite Schub gefährlich“, erklärt der Mediziner. Wird dieser zu Hause nicht erkannt, endet er oft auf der Intensivstation oder tödlich. Diese Patientinnen und Patienten bzw. Veränderungen von Biosignalen, so der Plan, könnten telemonitorisch kontrolliert werden – ein einschlägiges Projekt wurde eingereicht, genehmigt und befindet sich in der Vorbereitungsphase.

## HerzMobil Tirol

HerzMobil Tirol ist ein telemedizinisches Versorgungsprogramm für Patientinnen und Patienten mit Herzschwäche. Angeboten wird es über das Landesinstitut für Integrierte Versorgung Tirol der tiroler Kliniken. Das Konzept beruht auf einem Fünf-Säulen-Modell: Schulung, Monitoring, Therapieoptimierung, Verbesserung der Kommunikation und körperliches Training. Derzeit läuft das Programm in den Bezirken Innsbruck, Innsbruck Land, Schwaz, Kufstein, Imst und Landeck, eine tirolweite Versorgung soll 2021 erreicht werden. Rund 400 Betroffene wurden seit dem Start im Jahr 2012 vom HerzMobil-Team betreut.

AH 11



Team der Hautklinik: Angela Romani, Thomas Trafoier, Susanne Neyer, Julia Reichelt, Matthias Schmuth, Christine Heufler (v.li.)

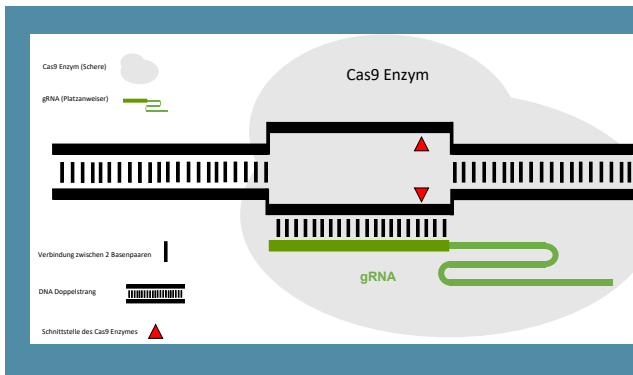
# Schnitte durch die DNA

**Keratoderm führt zu einer massiven Verdickung der Hornhaut an Fußsohlen und Handflächen, was – neben der psychischen Belastung – zu Schmerzen, Entzündungen und Infektionen führen kann. Ein Team der Innsbrucker Hautklinik will diese Seltene Krankheit mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas heilen.**

Die Hornhaut an Handflächen und Fußsohlen ist nicht dick, sie ist überdick und brüchig. So brüchig, dass sogenannte Rhagaden entstehen, schmerzhafte Risse bis in die Dermis. So dick, dass das Gehen und das Greifen beeinträchtigt werden. So dick, dass eine „normale“ Fußpflege nicht mehr hilft, Betroffene greifen zu Skalpell, gar zu Schleifmaschinen, oft mit Verletzungen und Infektionen als Folge.

Meist wird die zugrunde liegende Erkrankung erstmals sichtbar, wenn Kinder laufen

lernen. Wobei „meist“ relativ ist, Keratoderm zählt zu den sogenannten Seltenen Krankheiten. „Per Definition sind das Krankheiten, die weniger als eine von 5.000 Personen betreffen“, erläutert Matthias Schmuth, Direktor der Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Medizinischen Universität Innsbruck. Wobei er mit seinem Team in Innsbruck rund 20 Patientinnen und Patienten behandelt. Die Erklärung: Keratoderm ist eine genetisch bedingte Krankheit und wird autosomal-dominant – ein verändertes Gen auf ei-

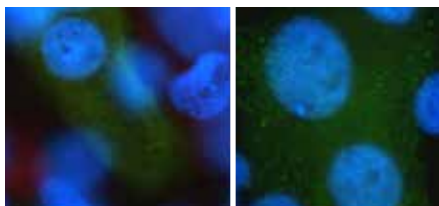


## Ein Enzym als Schere

Die CRISPR/Cas-Methode (engl. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) ist eine molekularbiologische Methode, um DNA gezielt zu schneiden und zu verändern. Gene können mit dem CRISPR/Cas-System eingefügt, entfernt oder ausgeschaltet werden. Die natürlichen Reparaturmechanismen der Zelle fügen den Strang wieder zusammen – so kann man Gene inaktivieren oder gezielt verändern. Zum Einsatz kommt dabei das DNA-schneidende Enzym Cas, das mit Hilfe eines speziell gestalteten Platzanweisers (Guide RNA, gRNA) an jenen Platz am Chromosom geführt wird, wo es aktiv werden soll.

nem der beiden homologen Chromosomen – an rund die Hälfte der Nachkommen vererbt. „Wir behandeln eine Familie, die schon seit mehreren Generationen mit der Erkrankung kämpft“, erzählt Schmuth. Die Innsbrucker Erfahrung schlägt sich auch in dem Wissen über die Krankheit nieder. Eine medikamentöse Behandlung mit einem Vitamin-A-ähnlichen Präparat wurde in den 1970ern in Innsbruck erprobt (Schmuth: „Leider mit unzureichender Wirkung.“), in den 1990ern konnte unter der Leitung eines US-amerikanischen Teams gemeinsam mit Innsbruck der Gendefekt lokalisiert werden – eine Punktmutation am Chromosom 17 im Keratin-9-Gen. Und genau dort setzt der Arzt und PhD-Student Thomas Trafoier an: Mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas (siehe Box oben) versucht er gemeinsam mit Schmuth, Julia Reichelt und Christina Heufler, Keratoderm – zumindest bzw. vorerst im Reagenzglas – zu heilen.

**KERATINE BILDEN** sogenannte Intermediärfilamente. Ähnlich einem Baugerüst geben sie den Zellen Stabilität und Festigkeit. Fehlen diese Verstrebungen bzw. sind sie nicht funktionell, führt dies zu Störungen – im Fall von



Die Abbildungen zeigen blau die Kerne von Hautzellen. Grün zu sehen ist – jeweils nach Stresseinwirkung – Keratin 9, links in einer gesunden Zelle, rechts in einer Zelle mit Mutation. Die grünen Punkte rechts sind Aggregate, was eine gewisse Instabilität der Filamente zeigt, die unter Stress zusammenfallen bzw. verklumpen.

mutiertem Keratin 9 zu massiver Hornhautverdickung. „Wir verfolgen den Ansatz, das mutierte Keratin-9-Gen auszuschalten“, sagt Thomas Trafoier und Julia Reichelt ergänzt: „Es gibt von jeder Sorte zwei Gene, also auch zwei Keratin-9-Gene. Bei Keratoderm-Patientinnen und -Patienten ist ein Gen mutiert, das andere normal. Gelingt es uns, das mutierte auszuschalten, kann das normale die komplette Funktion übernehmen.“ Dass dieser Ansatz funktioniert, konnte Reichelt an ihren früheren Wirkstätten Newcastle und Salzburg an einer anderen vererbten Hautkrankheit – Epidermolytische Ichthyose – und einem anderen Gen – Keratin 10 – zeigen. In der Zellkultur wurde mittels Genschere in Hautzellen das mutierte Keratin 10 ausgeschaltet. Derart therapierte Zellen könnten, wie 2017 für eine andere, ebenfalls seltene Erbkrankheit der Haut beschrieben (Junktionale Epidermolysis Bullosa), im Labor zu spielkartengroßen Hautstücken gezüchtet und transplantiert werden

So weit ist man in Innsbruck mit Keratin 9 noch nicht, in der Zellkultur zeigen sich aber schon erste Ergebnisse. Christina Heufler hat die entsprechende gRNA – ein künstlich hergestelltes RNA-Molekül – entworfen, um mit dem Cas9-Enzym genau an der Mutation im Keratin-9-Gen anzudocken. „Mit der Hoffnung, dass das mutierte Gen öfter geschnitten wird als das normale“, sagt Heufler. Die Hoffnung hat sich erfüllt, „jetzt können wir untersuchen“, so Heufler, „wie sich diese Zellen von den kranken Zellen funktionell unterscheiden.“ Von einer Therapie sei man, so Schmuth, noch weit entfernt, trotzdem arbeitete man auch schon an einer Alternative zur Hauttransplantation.

## Zentrum für Seltene Krankheiten

Aufbauend auf die in Innsbruck seit 2010 bestehende enge interdisziplinäre Zusammenarbeit wurde 2014 das Zentrum für Seltene Krankheiten Innsbruck (ZSKI) gegründet, ein Zusammenschluss von Expertinnen und Experten aus verschiedenen Fachdisziplinen am Standort. Auf Basis der umfangreichen Expertise auf dem Gebiet der seltenen genetisch bedingten Hauterkrankungen an der Innsbrucker Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie wurde deshalb als ein Kernbereich des ZSKI das Zentrum für Genodermatosen mit Schwerpunkt Verhornungsstörungen gegründet, das eng mit der Kinder- und Zahnklinik sowie dem Institut für Human-genetik kooperiert und von Robert Gruber koordiniert wird.



Die Abbildung zeigt Hornhautverdickungen auf der Fußsohle, ausgelöst durch die Erbkrankheit Keratoderm.



# Die Uni kann kein Video-Portal werden

Vizekanzler Peter Loidl und Medizinstudent Michael Wieneroiter über das Corona-Semester, Online-Lehrveranstaltungen und Präsenzuniversität, bessere Prüfungsergebnisse und Lehren für die Lehre aus dem universitären Shutdown.

**„Erstsemestrige müssen physisch an der Universität ankommen und nicht vom ersten Tag an in der Küche vor ihrem Laptop sitzen.“**

Peter Loidl, Vizekanzler für Lehre und Studienangelegenheiten



*Nach insgesamt 13 Jahren als Vizekanzler für Lehre – hätten Sie jemals gedacht, dass eine Universität monatelang die Präsenzlehre einstellen muss?*

**PETER LOIDL:** Nein, damit hat niemand gerechnet, es hat alle Unis am falschen Fuß erwischt. Online-Lehre war bislang für uns an der Medizinischen Universität einfach kein Thema. Ehrlich gesagt war ich insofern nicht optimistisch. Und auch wenn ich nicht das Gefühl habe, dass es wahnsinnig gut funktioniert hat, hat es besser funktioniert, als ich es mir erwartet habe. Es ist noch weit weg von gut, ich glaube aber nicht, dass Online-Lehre für eine medizinische Universität die Lösung ist.

*Sie waren im Corona-Semester ÖH-Vorsitzender. Hat sich die ÖH damit beschäftigt, was auf die Studierenden zukommen könnte?*

**MICHAEL WIENEROITER:** Insofern, als wir uns schon länger damit auseinandersetzen,

was online möglich wäre. Nicht gedacht haben wir, dass man von einem Moment auf den anderen auf 100 Prozent online umstellt. Was uns und vielen Studierenden in diesem Semester klar geworden ist: Es gibt viel, was man online nicht machen kann und darf.

**LOIDL:** Wir haben viel gelernt, werden noch viel lernen und auch Elemente in Zukunft verwenden. Wir sollten aber nicht in die Falle tapfen, eine Fernuniversität zu werden.

*Wie wurde der Lehrbetrieb organisiert?*

**LOIDL:** Es ist schleppend angelaufen. Einige haben sich sehr schnell organisiert und z. B. Vorlesungen via Youtube oder WebEx angeboten. Ein bisschen was hat jeder gemacht, ein paar mehr, ein paar sehr viel.

**WIENEROITER:** Für uns gab es viele kleine Stars. Sachen etwa, die schon oft kritisiert wurden, waren plötzlich durch neue Ideen befruchtend. Das Biochemie-Praktikum zum Beispiel ist sonst ... eher wechselnd beliebt. Das Online-Seminar ist, wenn ich mich aus dem Fenster lehnen darf, besser angekommen als das normale Präsenzpraktikum.

**LOIDL:** Im Wintersemester wird jeder was machen müssen, klinische Vorlesungen im siebten und neunten Semester sind als Präsenzvorlesungen abzuhalten. Im Kinder- und Herzzentrum haben wir – bei Abstandswahrung – den Platz. Erstes, drittes und fünftes Semester geht in Präsenz nicht, für die 200, 300, 400 Studierenden haben wir die Räumlichkeiten nicht. Diese Vorlesungen werden online gehalten – live oder als Aufzeichnung. Wir richten dafür ein tutoriertes Aufnahme-

studio ein. Man kann auch experimentieren, etwa Unterlagen für ein Selbststudium zur Verfügung stellen und Repetitoriumsstunden virtuell oder präsent abhalten. So wird die Lehre im Wintersemester wohl stattfinden.

**WIENEROITER:** So ein Repetitorium hatten wir im zehnten Semester in den großen Fächern – das war neu und klass. Man konnte zum gelernten Stoff kurz vor der Prüfung noch gezielt Fragen stellen – und alle haben die Antworten mitbekommen. Das war hilfreich und könnte durchaus auch in Zukunft ein Format sein, das man online beibehalten könnte.

*Wie war die Reaktion der Studierenden?*

**WIENEROITER:** Gemischt. Manche sind in Stress geraten. Andere wollten schon am 16. März eine Lösung für das ganze Semester. Andere nutzten die Zeit für persönliche Weiterbildung. Und andere waren froh über alles, was angeboten wurde. Es gibt die Gruppe der – immer weniger werdenden – Vorlesungsbesucherinnen und -besucher, die froh über Online-Vorlesungen war. Es kamen auch positive Rückmeldungen von Studierenden, die meinten: „Sonst geh ich nicht hin, weil es sich nicht ausieht.“

*Eine Lösung für die Zukunft?*

**LOIDL:** Ich bin eher zurückhaltend skeptisch. Es gibt sicher praktische Lehrveranstaltungen, die man sehr gut und viel gescheiter in einer Seminarform abhält, wo die Studierenden mehr lernen als im Labor. Bisher hat sich da nicht viel bewegt, es wird aber ein gewisser Umdenkprozess stattfinden, da es anders funktioniert hat. Ansonsten sollte man nüchtern analysieren, was online machbar und sinnvoll ist. Praktikumseinführungen etwa oder theoretische Teile von klinischen Praktika – da muss man nicht im Hörsaal sitzen. Was Vorlesungen betrifft, sollte man bei den Formaten darauf achten, dass es persönlichen Kontakt gibt. Bei Repetitorien oder Flipped Classrooms müssen sich die Lehrenden mit den Fragen der Studierenden auseinandersetzen.

**WIENEROITER:** Wir haben festgestellt, dass über WebEx teilweise mehr Fragen gestellt wurden. Bei 100 Leuten im Hörsaal traut sich das nicht jeder. Die physische Interaktion wird aber bleiben müssen, die Uni kann kein Video-Portal werden.

**LOIDL:** Wir müssen den Mut haben, zu sagen: Wir sind eine Präsenzuniversität und Medizin



lebt vom persönlichen Kontakt. Daher wird die Orientierungslehrveranstaltung im ersten Semester mit 470, 480 Studierenden nicht online stattfinden. Wir bieten sie viermal für jeweils knapp mehr als 100 Leute an. Erstsemesterige müssen physisch an der Universität ankommen und nicht vom ersten Tag an in der Küche vor ihrem Laptop sitzen.

*Wie wirkte sich Corona auf Prüfungen aus?*

**LOIDL:** Unsere großen Prüfungen sind Computerprüfungen, die können nur präsenzmäßig stattfinden. Wir hatten auch kein Problem – in der umgebauten Fritz-Pregl-Straße bringen wir rund 200 Studierende unter Abstandswahrung unter. Wir werden das auch in Zukunft hier machen. Bei kleinen Prüfungen kann ich mir Online-Formate vorstellen.

**WIENEROITER:** Wir waren natürlich froh, dass die Prüfungen stattgefunden haben. Für uns war das einer der wichtigsten Punkte – da geht es um Stipendien, Familienbeihilfen, das klinische praktische Jahr. Ein großes Lob hier an die Med-Uni, dass das geklappt hat – inklusive Desinfektionstüchlein für die eigene Tastatur.

**LOIDL:** Ein Lob zurück. Der Kontakt zu den Studierenden und der ÖH hat sehr gut funktioniert. 95 Prozent der Studierenden waren fair, einsichtig, engagiert und motiviert. Das hat man auch bei den Prüfungen gesehen – sie sind deutlich besser ausgefallen als sonst.

*Corona-bedingt gab es wenig Ablenkung...*

**LOIDL:** Logisch, vielleicht hat so manche und mancher dadurch mehr gelernt. AH ¶

**„Wir wollen die Chance nutzen, das Gute aus der Situation mitzunehmen. Durch Corona haben wir aber auch gemerkt, wie wichtig Präsenz ist.“**

Michael Wieneroiter, Medizinstudent und ÖH-Vorsitzender im „Corona-Semester“

Das Interview wurde im August 2020 geführt.

# Der zweite Streich

Der Biochemikerin Katrin Watschinger gelang zum zweiten Mal die Identifizierung eines lang gesuchten Fettstoffwechsel-Gens. Damit liefert sie neue Ansatzpunkte zur Behandlung von genetisch bedingten Fettstoffwechselstörungen.



**Katrin Watschinger**

Katrin Watschinger studierte Chemie und Biochemie an der Universität Innsbruck. Neben zahlreichen wissenschaftlich anerkannten Veröffentlichungen und Forschungsaufenthalten in Montpellier, Wien, London und Oxford wurde sie bereits mehrfach mit Preisen und Stipendien ausgezeichnet: etwa mit dem Kardinal-Innitzer-Förderungspreis, dem Wissenschaftspreis der Stadt Innsbruck oder dem Förderpreis des Landes Tirol. Seit 2011 lehrt sie an der Medizinischen Universität Innsbruck, wo sie sich 2016 habilitierte.

Die Identifikation von genetischen Sequenzen, die für spezifische Enzymreaktionen verantwortlich sind, liefert nicht nur wichtige Erkenntnisse für das grundsätzliche Verständnis lebenswichtiger Vorgänge in unserem Körper. Es lassen sich auch neue therapeutische Angriffsflächen zur Behandlung von genetisch bedingten Fettstoffwechselstörungen definieren, wie etwa für das Zellweger Syndrom, eine seltene letale Erbkrankheit oder die Rhizomele Chondrodysplasia punctata (RCDP). Beide Erkrankungen sind auf ein Defizit an Etherlipiden bzw. Plasmalogenen zurückzuführen. Das für den entscheidenden letzten Schritt in der Plasmalogenbildung verantwortliche Gen konnte von Katrin Watschinger und Ernst Werner dank eines innovativen Testverfahrens nun gefunden werden.

Plasmalogene sind Fette, die in unserem Gehirn sehr häufig vorkommen. Ihre Funktion ist nicht bis ins Detail geklärt, doch gibt es Anhaltspunkte, dass eine verstärkte Abnahme von Plasmalogenen mit einer Störung der Gehirnfunktion bei Alzheimer einhergeht. Grundsätzlich werden Fette in unserem Körper für viele lebenswichtige Rollen benötigt. Sie sind unser Haupt-Energiespeicher, bilden die Hüllen aller unserer Zellen und sind wichtige Botenstoffe. Zur Erfüllung dieser verschiedenartigen Rollen stellt der Körper mehrere tausend verschiedene Fettmoleküle her. „Die Zuordnung von Genen für eine bestimm-

te Enzymreaktion ist deshalb wichtig, weil für 3.000 der etwa 20.000 proteincodierenden menschlichen Gene noch immer keine Rolle bekannt ist. Auf der anderen Seite kennt man auch knapp hundert gut beschriebene enzymatische Reaktionen im menschlichen Körper, für die kein Gen bekannt ist“, beschreibt die aus Südtirol stammende Biochemikerin die Ausgangslage.

**MIT EINEM INNOVATIVEN**, vor Ort etablierten Testverfahren konnte das Team des Instituts für Biologische Chemie gemeinsam mit Markus Keller vom Institut für Humangenetik nun jene Reaktion identifizieren, die den letzten Schritt der Plasmalogen-Bildung bewerkstelligt. Bei diesem Schritt wird an einer besonderen Stelle im Molekül, benachbart zur Etherbindung, eine Doppelbindung eingeführt, wodurch diese Fettklasse besondere physikalische, chemische und biochemische Eigenschaften erhält. „Die Reaktion zum Einführen dieser Doppelbindung war schon vor mehr als 40 Jahren beschrieben worden, das dafür verantwortliche Enzym – die Plasmanythanolamin Desaturase – ist aber so empfindlich, dass man es bis heute nicht reinigen konnte“, erklärt Ernst Werner. Der Schlüssel zum Erfolg für das Forschungsteam am Biozentrum war schließlich die Entwicklung neuartiger hochempfindlicher Testverfahren in Kombination mit der bioinformatischen Auswahl von Kandidatengenen. Durch die

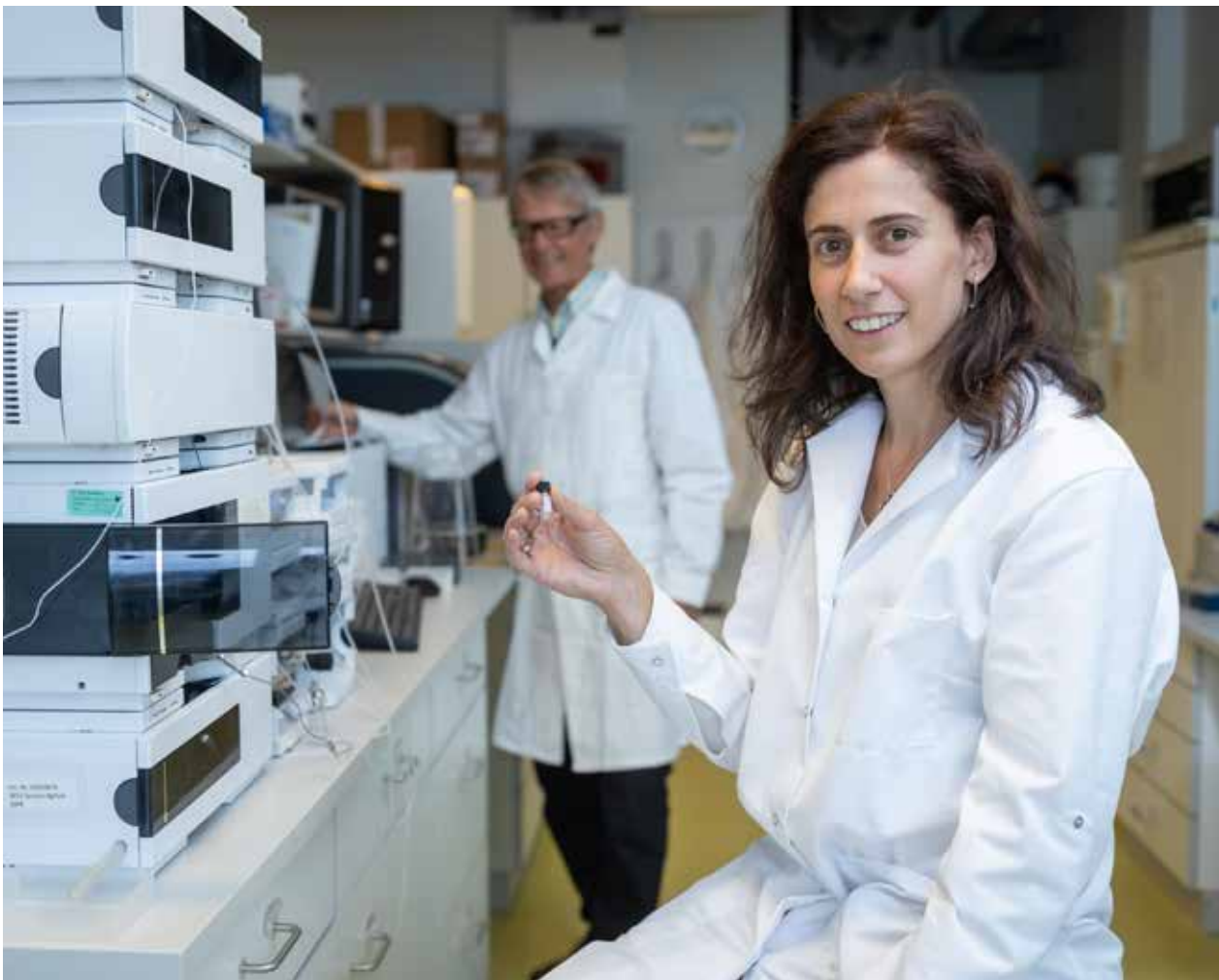
Korrelation von gemessenen enzymatischen Aktivitäten in sieben Geweben der Maus und in elf menschlichen Zelllinien mit den Genexpressionsdaten von über 7.000 Genen konnten Watschinger und Werner einen Gen-Top-hit – das Transmembranprotein TMEM189 – identifizieren, der dann auch tatsächlich für das gesuchte Enzym codierte.

Nachdem das Gen ausfindig gemacht wurde, ist es nun auch manipulierbar und liefert somit eine neue therapeutische Angriffsfläche. „Mit unseren Ergebnissen ist es nun erstmals möglich, die Einführung der Doppelbindung in die Plasmalogene gezielt zu steuern. Damit lassen sich alle bisher angestellten Vermutungen über die physiologische Bedeutung dieser Stoffklasse experimentell prüfen. Wir können also feststellen, ob bei einer Stoffwechselerkrankung das Fehlen

aller Etherlipide die Symptome auslöst oder ob das spezielle Plasmalogen-Defizit dafür verantwortlich ist und ob dieses Gen mit der Krankheit assoziiert ist“, so Watschinger.

Ein ähnliches Erfolgserlebnis konnte die junge Chemikerin schon vor zehn Jahren verbuchen. Damals ging es um das fettspaltende und den Fettstoffwechsel regulierende Enzym Alkylglycerol Monooxygenase. Bereits 1964 erstmals beschrieben, versuchten Forschungsgruppen viele Jahre lang, diesem Enzym einen Abschnitt auf unserer Erbinformation – also jener DNA-Sequenz, die den Bauplan dieses Enzyms enthält – zuzuordnen. Die Identifizierung des genauen Gen-Abschnitts für die Codierung dieser Enzymreaktion gelang Katrin Watschinger und Ernst Werner 2010 mithilfe eines eigens entwickelten Zellkulturmodells.

HEI 



Katrin Watschinger und Ernst Werner: Mit innovativem Testverfahren gelang die Identifizierung des Transmembranproteins TMEM189.



# Verbesserung der Nachsorge

Während es für die Nachbehandlung einer Krebserkrankung oder eines Herzinfarkts eine standardisierte Vorgangsweise gibt, fehlt nach einem Schlaganfall ein solches Konzept. Zukünftig könnte das Stroke-Card-Konzept Anwendung finden.



Erfolg durch Behandlungskonzept Stroke-Card: gesteigerte Lebensqualität und Rückgang von kardiovaskulären Folgeerkrankungen

**A**lle 20 Minuten erleidet in Österreich ein Mensch einen Schlaganfall. Eine Forschungsarbeit der Medizinischen Universität Innsbruck zeigt nun, wie die Nachsorge nach Entlassung aus dem Krankenhaus erheblich verbessert werden kann. Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten, die nach diesem neuem Stroke-Card-Konzept behandelt wurden, haben eine höhere Lebensqualität, weniger kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und einen besseren Outcome – das zeigen die Ergebnisse einer im Juli 2020 veröffentlichten Studie. Das Konzept zur standardisierten Nachbehandlung von Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten wurde seit 2014 von der Innsbrucker Universitätsklinik für Neurologie und dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Wien evaluiert. Das *ECLINICAL Medicine Journal*, eine der jüngsten Zeitschriften des Lancet-Verlags, veröffentlichte die Ergebnisse. „In der wissenschaftlichen Arbeit präsentieren wir die Resultate einer der bisher weltweit größten, kontrollierten randomisierten Studie zur Schlaganfall-Nachsorge“, erklärt Stefan Kiechl, Direktor der Innsbrucker Universitätsklinik für Neurologie, der gemeinsam mit Johann Willeit die Forschungsarbeit initiiert und das Studiendesign entworfen hat.

2.149 Patientinnen und Patienten wurden von Jänner 2014 bis Dezember 2017 in die Untersuchung eingeschlossen. 1.438 wurden nach dem Behandlungskonzept Stroke-Card behandelt und 711 erhielten die Standardbehandlung. Neben einer gesteigerten Lebensqualität zeigte sich, dass auch die Rate der kardiovaskulären Folgeerkrankungen zurückgegangen ist. Das Risiko konnte von 8,3 Prozent auf 5,4 Prozent, also um etwa ein Drittel, reduziert werden. „Der Behandlungsleitfaden ist sehr effizient. Wir müssen 35 Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall entsprechend des Stroke-Card-Konzepts behandeln, um einen weiteren Schlaganfall oder Herzinfarkt zu verhindern“, erklärt Kiechl.

**DAS STROKE-CARD-KONZEPT** sieht vor, dass das multidisziplinäre Stroke-Team des Akutkrankenhauses für die Patientinnen und Patienten auch nach stationärer Entlassung für weitere drei Monate neben dem Hausarzt Ansprechpartner bleibt. Diese Teams – bestehend aus PflegerInnen, TherapeutInnen und

ÄrztInnen – haben sich in der Akutbehandlung, die in Österreich durchschnittlich neun Tage dauert, bereits bewährt. Nach der Entlassung können die Patientinnen und Patienten mit einer personalisierten App ihre Risikofaktoren überwachen. Mittels Fragebogen werden Daten zur Lebensqualität und Folgeerkrankungen erhoben. Nach drei Monaten kommen die Patientinnen und Patienten erneut für eine umfassende, ambulante Nachsorgeuntersuchung durch das Stroke-Team ins Krankenhaus. „Dieses Konzept ist verhältnismäßig einfach umzusetzen und durch die Betreuung durch ein Team, das die Patientinnen und Patienten bereits kennt, sehr effektiv und für die Patientinnen und Patienten motivierend“, berichtet Kiechl.

In Österreich erleiden pro Jahr rund 25.000 Menschen einen Schlaganfall. 800 Patientinnen und Patienten werden an der Universitätsklinik für Neurologie pro Jahr nach einem Schlaganfall behandelt. Das Stroke-Card-Konzept schließt eine wichtige Lücke in der Therapie. „Bisher gab es keine einfachen, gut umsetzbaren Konzepte, um Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall standardisiert zu versorgen“, erklärt der Neurologe Johann Willeit. Ebenfalls von Vorteil ist die Erfassung von Spätkomplikationen nach dem Schlaganfall. Rund 20 bis 50 Prozent der Patientinnen und Patienten leiden nach einem Schlaganfall an Angststörungen, Depressionen, Fatigue (leichte Ermüdbarkeit), Schmerzen, anhaltenden neurologischen Ausfällen oder Spastik. Im Rahmen des Stroke-Card-Konzepts werden diese systematisch erfasst und entsprechend behandelt. Basierend auf den guten Erfahrungen durch die Studie wird in Innsbruck das neue Behandlungsmodell als Standard eingeführt.

Das Stroke-Card-Konzept hat gute Chancen, in Österreich und anderen Ländern zum Einsatz zu kommen. In der Behandlung von Schlaganfällen hat Österreich einen international anerkannten, sehr guten Ruf und hohen Qualitätsstandard, wie Johann Willeit betont. „Mit den Schlaganfallpfaden, wie es sie in Tirol und in anderen Bundesländern gibt, erreichen wir eine der weltweit höchsten Raten für die Thrombolysetherapie“, sagt Willeit. „Mit dieser jüngsten Studie setzen wir einmal mehr einen deutlichen Akzent.“

HOF ¶



**„Dieses Konzept ist verhältnismäßig einfach umzusetzen und durch die Betreuung durch ein Team, das die Patientinnen und Patienten bereits kennt, sehr effektiv und für die Patientinnen und Patienten motivierend.“**

Stefan Kiechl

# Tumorspurenfischen

Dass er in Innsbruck Molekulare Medizin studiert hat, war ein purer Zufall, der sich als richtige Entscheidung herausstellte. Heute forscht er in Texas an einem Liquid-Biopsy-Test für Lungenkrebs – Simon Heeke als ALUMNUS im Porträt.



Simon Heeke: „Beim Studium habe ich gelernt, die Sprache der Mediziner und die der Biologen zu verstehen.“

Seit er in Houston lebt, gehört ein Blick auf das Wetter zum Alltag – in der Nacht vor dem WebEx-Gespräch mit MED•INN näherte sich Hurrikan Laura der texanischen Sieben-Millionen-Metropole. Den Video-Talk musste Simon Heeke aber nicht verschieben. „Laura hat Houston nur gestreift, es hat gerade mal geregnet“, sagt Heeke, den sein Weg von München über Innsbruck und Nizza in den Süden der USA geführt hat. Zufälle spielten dabei eine wichtige Rolle.

Innsbruck lernte Simon Heeke schon vor seinem Studium kennen. Ältere Freunde studierten am Fuß der Nordkette, der Münchner kam immer wieder auf Besuch, ihm gefiel das Feeling in der jungen Universitätsstadt. Folglich zog es ihn zum Studium nach Tirol, die Wahl fiel auf Biologie. „Eine falsche“, wusste er bald, brach nach einem Jahr ab und suchte eine Alternative. „Auf der Website der Medizinischen Universität Innsbruck habe ich gesehen, dass im Wintersemester 2011 genau das Studium startet, das ich immer machen wollte – Molekulare Medizin“, benennt er Zufall Nummer 1. 25 Glückliche bestanden ECTS-Test und Aufnahmeinterview, statt mit 400 Studierenden im Biologie-Hörsaal saß Heeke nun mit 24 Erstsemestrigen in der Vorlesung – „Hinten im Hörsaal verstecken spielte sich da nicht.“ Dass das Studium ein neues war, habe man schon gemerkt – nämlich im positiven Sinn. „Alle waren motiviert, weil wir die Ersten waren. Das Feedback, das wir gegeben haben, ist angekommen und in das Studium eingeflossen“, erinnert er sich. Blickt er heute auf Bachelor und Master in Innsbruck zurück, betont er, dass das Alleinstellungsmerkmal des Studiums in Innsbruck ihm bis heute am meisten gebracht hat – die Medizinvorlesungen.

„Biologie- oder Molekularstudien gibt es woanders ebenso, auch sehr gute. In Innsbruck hatten wir neben der molekularbiologischen Ausbildung die Möglichkeit, medizinische Vorlesungen zu besuchen. So verstehe ich beide Sprachen. Denn ein Mediziner und ein Biologe reden oft über das Gleiche, verstehen sich aber nicht“, erklärt Heeke. Biologen seien zudem eher problemorientiert, wollen z. B. wissen, welche Funktionen das Protein x oder die Zelle y haben. „Der Mediziner, auch wenn er wissenschaftlich arbeitet, hat aber immer den Patienten im Blick. Wenn Protein x oder Zelle y dem Patienten nichts bringen, interessieren sie den Mediziner nicht“, ist Heeke überzeugt

**FÜR SEINEN PHD** wechselte Simon Heeke nach Frankreich, er bekam einen Platz am „Institute for Research on Aging and Cancer“ in Nizza. Dort beschäftigte er sich mit Liquid Biopsy und Lungenkrebs, um im Blut und nicht in Gewebeproben Tumormutationen zu erkennen. Tumoren setzen Material – Tumorzellen oder Tumor-DNA als Abbaumaterial abgestorbener Tumorzellen – frei, das im Blut zirkuliert. Mit modernster Technik kann dieses Material aus dem Blut „gefischt“ werden und so z. B. ein Tumor oder eine Tumor-Mutation erkannt werden. „Solche Mutationen bedingen die Wahl der Therapie“, sagt Heeke. In Nizza prüfte er unter anderem von Unternehmen entwickelte Liquid-Biopsy-Tests auf ihre Funktionalität, vor allem aber, ob sie in der klinischen Routine eingesetzt werden können. 2019 schloss Heeke seinen PhD an der Universität Côte d’Azur ab, seinen Weg über den Atlantik ebnete ihm Zufall Nummer 2.

Seit 1973 sind Nizza und Houston Partnerstädte, die Freundschaft war im Laufe der Jahrzehnte allerdings etwas eingeschlafen. Während Heekes Frankreich-Zeit sollte sie aufgefrischt werden, „mein Chef war Teil der wissenschaftlichen Delegation“. Einem Be-



such bei Krebsforscherinnen und -forschern in Houston folgte ein Kongress, an dem Heeke teilnahm und Kontakte knüpfte. Die Chance, am Texas Medical Center – einem der größten Gesundheitszentren der Welt – bzw. am MD Anderson Cancer Center – einem der weltweit führenden Krebsforschungszentren – zu arbeiten, nahm er dankend an. In Texas dreht er nun den „Forschungsspieß“ um – diesmal arbeitet er an der Entwicklung eines neuen Liquid-Biopsy-Tests für das kleinzellige Bronchi-alkarzinom. „Es macht zwar nur 15 Prozent der Lungenkrebs-erkrankungen aus, es gibt aber wenige Therapieoptionen“, erklärt Heeke, der in seinem Team „ein paar Ideen verfolgt, wie es besser funktionieren könnte.“

Houston selbst, sagt er, habe ihn und seine Freundin positiv überrascht. Trotz der Millionen Einwohner viel freier Platz und zahlreiche Parks, für eine Großstadt in den USA geringe Lebenshaltungskosten, viele State Parks, in denen sie ihre Freizeit verbringen. Corona hat aber auch Houston fest im Griff. Speziell rund um Heekes Arbeitsplatz, wo sich unter anderem eines der größten Transplantationszentren der Welt befindet, sind die Vorsichtsmaßnahmen massiv. Masken sind Standard, Schichtbetrieb ebenso. Es wurden aber auch aus Sorge vor dem Virus zwischen Forschungsgebäuden und Kliniken eigene Mauern gebaut. AH ¶

*„Wir arbeiten an einem Liquid-Biopsy-Test für das kleinzellige Bronchi-alkarzinom. Es macht zwar nur 15 Prozent der Lungenkrebs-erkrankungen aus, es gibt aber wenige Therapieoptionen. Wir verfolgen nun ein paar Ideen, wie es besser funktionieren könnte.“*

Simon Heeke



ALUMN-I-MED

## ALUMN-I-MED

ALUMN-I-MED ist ein Netzwerk für AbsolventInnen, FreundInnen, MitarbeiterInnen und FörderInnen der Medizinischen Universität Innsbruck. Wer alte Kontakte bewahren, neue knüpfen, Wissen erweitern, Erfahrungen teilen und die ALUMN-I-MED-Events nicht versäumen will, wird Mitglied.

## KONTAKT

Ilse Stibernitz  
Innrain 52, 6020 Innsbruck  
Tel.: 0512/9003-70084  
E-Mail: [alumni@i-med.ac.at](mailto:alumni@i-med.ac.at)  
Weitere Informationen:  
[www.i-med.ac.at/alumni-i-med/](http://www.i-med.ac.at/alumni-i-med/)

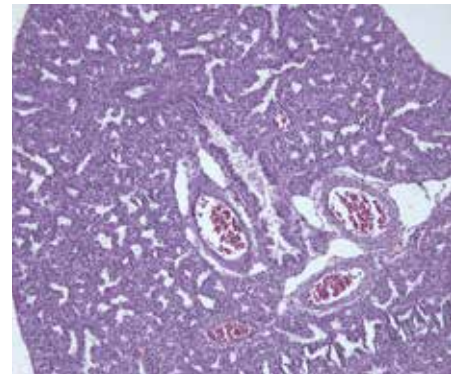


# Mikro-RNAs mit Makro-Wirkung

Verena Labi zeigt, wie winzige RNA-Abschnitte die Regulation des apoptotischen Proteins BIM und damit die embryonale Lungentwicklung beeinflussen.

Der programmierte Zelltod (Apoptose) stellt einen wichtigen Mechanismus in der Embryonalentwicklung, in der Zellhomöostase und bei der Tumorentstehung dar und steht im Fokus des Forschungsinteresses von Verena Labi am Institut für Entwicklungsimmunologie. Schon seit vielen Jahren hat die Biologin das Protein BIM im Visier und damit eines der Moleküle in unseren Zellen, das den programmierten Zelltod auslösen kann. In Experimenten im Mausmodell erforschte sie mit KollegInnen des Teams um Klaus Rajewsky vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin, wie winzige, regulatorische Abschnitte der RNA (Ribonucleinsäure), sogenannte mikro-RNAs, die Konzentration von BIM in der Zelle regulieren. Mikro-RNAs sind kurze RNA-Moleküle, die durch Bindung an eine Vielzahl verschiedener Boten-RNA-Moleküle (mRNAs) die Proteinzusammensetzung einer Zelle beeinflussen können. Nachdem bioinformatische Analysen gezeigt haben, dass vier verschiedene mikro-RNAs, die mit dem sperrigen Namen miRNA-17-92 zusammengefasst werden, ungewöhnlich viele Bindungsstellen in der BIM-mRNA besitzen, untersuchten die ForscherInnen um Labi die Wechselwirkungen zwischen den miRNA-17-92-mikroRNAs und der BIM-mRNA genauer und entwickelten dafür ein einzigartiges Mausmodell, in dem die Bindungen gezielt blockiert werden können. Überraschenderweise ergaben bereits die ersten Analysen, dass die Blockade der Bindungen fatale Auswirkungen auf die embryonale Lungentwicklung hat.

„**KÖNNEN DIE** miRNA-17-92-mikro-RNAs nicht mehr an die BIM-mRNA binden, wird zu viel BIM in den Lungenzellen hergestellt. Dies



Unreifes Lungengewebe zum Zeitpunkt der Geburt

führt zu vermehrtem programmierten Zelltod während der Lungenreifung im Embryo; die für das Überleben essenzielle Lungenentfaltung und damit die Versorgung der Organe mit Sauerstoff gleich nach der Geburt bleiben aus. Somit haben wir entdeckt, dass die miRNA-17-92-mikro-RNAs Zellen in der embryonalen Lunge vor einem ungeplanten Zelltod schützen und damit die Lebensfähigkeit des Organismus bei der Geburt sichern“, erklärt Labi den bislang unbeschriebenen Zusammenhang zwischen Apoptose und Lungentwicklung. Die Biologin nahm die BIM-Regulation schließlich auch in einem weiteren Zelltyp des Immunsystems, den B-Lymphozyten, unter die Lupe. „Wir haben auch festgestellt, dass Zellen unseres Immunsystems, die B-Lymphozyten, normalerweise nicht von der Interaktion zwischen den miRNA-17-92-mikro-RNAs und BIM abhängen. Dies kann sich jedoch ändern, nämlich dann, wenn diese Zellen zu entarten drohen“, so Labi, die derzeit in Folgeprojekten auch das Zusammenspiel von miRNA-17-92 und BIM in der Entstehung von Lymphomen und Lungenkarzinomen erforscht. HEI

 **contour**<sup>®</sup>  
Steigfelle made in Austria



## hybrid Steigfelle

Aus dem Herz der Alpen,  
auf die Berge der Welt ...

... auf unseren contour Steigfellen  
mit hybrid Klebertechnologie

 [contourskins.com](http://contourskins.com)  
 [facebook.com/contourskins](https://facebook.com/contourskins)



**Hilfe**  
ist jetzt mit  
Abstand am  
wichtigsten.



Jetzt an Ärzte ohne Grenzen spenden!  
unsere Kontonummer:

**AT43 2011 1289 2684 7600**



**MEDECINS SANS FRONTIERES**  
**ÄRZTE OHNE GRENZEN**