

# MED • INN

Magazin der Medizinischen Universität Innsbruck

## Neuronale Einblicke

### Parkinson-Krankheit

Bildgebung, Frühdiagnosen & Studien rund um Morbus Parkinson und MSA

### Gedächtnis-Protein

Welche Rolle spielt Satb2 bei der Gedächtnisbildung und beim Lernen?

### Spotlights

p53-Mechanismus • Doppler-Labors  
Heide Hörtnagl • Ursprung des Lebens



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT  
INNSBRUCK

# Notarzt

# ohne Grenzen

Susheel Saini



schulterwurf

Der Wiener war zuletzt in der Ukraine und in Traiskirchen im Einsatz. „Ich will Menschen helfen, unabhängig von ihrer Herkunft oder Überzeugung.“

Unabhängig. Unparteiisch. Unbürokratisch.  
*Ärzte ohne Grenzen* wirkt weltweit. Wirken Sie mit.



Erste Bank IBAN AT43 2011 1289 2684 7600

[www.aerzte-ohne-grenzen.at](http://www.aerzte-ohne-grenzen.at)



## Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser!

In dieser Ausgabe unseres Campus-Magazins MED•INN werfen wir einen Blick in das menschliche Gehirn. Gerade der Schwerpunkt Neurowissenschaften ist an der Medizinischen Universität Innsbruck in Forschung und Krankenversorgung breit aufgestellt und strukturell bestens verankert. Die Basis dieses Schwerpunkts bildet neben der neurobiologischen Grundlagenforschung vor allem die klinische Forschung. Dies ist deutlich am hohen Publikations-Output, der hohen Einwerbung von Drittmitteln und der Beteiligung an diversen nationalen und internationalen neurowissenschaftlichen Verbundprojekten sichtbar. Insbesondere in den Bereichen Schlaganfall-Prävention, Bewegungsstörungen und Neurodegeneration sowie Schizophrenie werden diesem Schwerpunkt „Exzellenz“ mit „internationaler Ausstrahlung“ bescheinigt. Darüber hinaus gehört die Medizinische Universität Innsbruck mit dem universitätsübergreifenden Spezialforschungsbereich zur Erforschung chronischer Erkrankungen des zentralen Nervensystems und dem FWF-Doktoratsprogramm „Signal Processing in Neurons“ (SPIN) zu den führenden Standorten der mo-

lekularen und translationalen Neurowissenschaften in Österreich.

Herausragende Leistungen finden sich aber auch auf anderen Gebieten an unserer Universität. So können wir etwa besonders stolz sein, dass heuer das fünfte Christian Doppler Labor an der Medizinischen Universität Innsbruck eröffnet wurde. Das Besondere dabei ist, dass die fünf Labore innerhalb von nur zwei Jahren eingerichtet wurden. Ein Bericht über das neueste CD-Labor finden Sie ebenso wie Interessantes aus dem Campus oder Porträts über unsere Forscherinnen und Forscher aus der Serie „Junge Forschung an der Medizinischen Universität Innsbruck“.

Ein Porträt, das ich an dieser Stelle hervorheben möchte, ist das von Heide Hörtnagl, die sich 1977 als erste Frau an der medizinischen Fakultät in Innsbruck habilitiert hat.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre!

Ihre Helga Fritsch,

Rektorin der  
Medizinischen Universität Innsbruck

### IMPRESSUM

**Herausgeberin & Medieninhaberin:**  
Medizinische Universität Innsbruck,  
Christoph-Probst-Platz, Innrain 52,  
Innsbruck

**Verlegerin:** KULTIG Corporate  
Publishing – Koch & Partner KG,  
Maria-Theresien-Str. 21, Innsbruck

**Redaktion:** David Bullock (db),  
Mag. Andreas Hauser (ah),  
Mag. Doris Heidegger (dh),  
Dr. Barbara Hoffmann-Ammann  
(hof), Mag. Annemarie Schönherr (as)

**Layout & Bildbearbeitung:**

Florian Koch, Madeleine Gabl  
**Anzeigen:** Mag. Marina Unterberger

**Fotos:** Andreas Friedle, Florian  
Lechner, Medizinische Universität  
Innsbruck

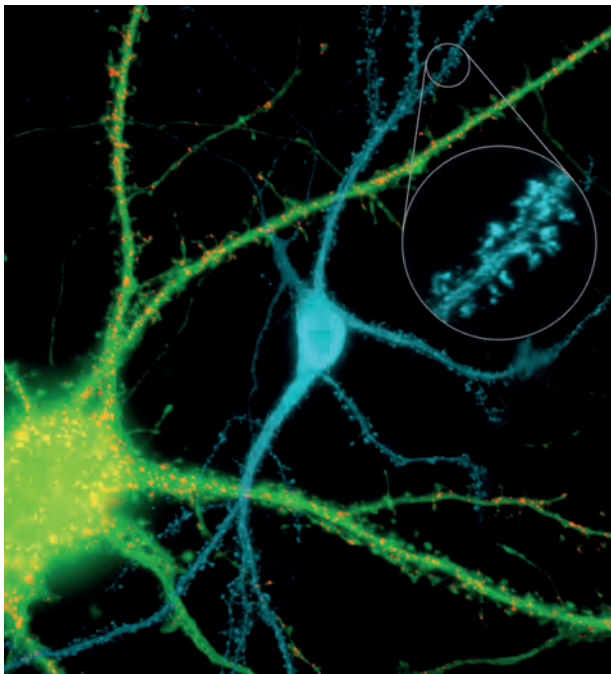
**Druck:** Gutenberg, Linz

# Inhalt

## Thema: Neuroscience

### 13

**Das seit 2007 bestehende** internationale Doktoratskolleg SPIN ist bestrebt, die Mysterien des Gehirns zu erforschen, sagt Koordinator Francesco Ferraguti.



Das Coverbild zeigt eine Fluoreszenzdarstellung kultivierter Nervenzellen mit Dendriten (grün, türkis) und Dornfortsätzen (hier in der Vergrößerung, türkis). An der Oberfläche der Zellen und in den Synapsen lassen sich Kalziumkanäle (rot) darstellen. Aufnahmen und Zusammenstellung: Ruslan Stanika (AG Obermair).

### 20

**Die Neurowissenschaftlerin Galina Apostolova** konnte zeigen, dass das Protein Satb2 für Gedächtnisbildung und Lernen notwendig ist.

### 22

**1982 begann Günther Sperk** in Innsbruck mit dem Aufbau einer Abteilung für Neuropharmakologie. Ein erster Schritt zum heutigen Forschungsschwerpunkt Neurowissenschaften.

### 8

**Morbus Parkinson** steht im Fokus der Arbeit Innsbrucker Forscherinnen und Forscher. Gesucht werden Möglichkeiten einer früheren Diagnose und besserer Therapien.

### 14

**Gerald Obermair** erforscht Kalziumkanäle im Gehirn. Sein Interesse gilt der Bedeutung dieser Proteine für die Synapsenbildung und damit auch deren Rolle bei neuronalen Erkrankungen.

### 16

**Die Arbeitsgruppe Neuroimmunologie** beschäftigt sich mit Autoantikörpern. Gemeinsam werden neue Tests entwickelt, um neuronale Erkrankungen besser zu diagnostizieren.

### 15

**Die Neuroradiologin Elke Gizewski** nimmt mit einem Drei-Tesla-MRT das menschliche Gehirn unter die Lupe.

### 19

**Michaela Defrancesco** widmet sich in ihrer Forschungsarbeit den Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz.

## Junge Forschung



29 / Sabine E. Hofer

### 28

**Junge Forschung:** Alexander Jesacher beschäftigt sich mit mikroskopischen Verfahren für programmierbare Optik, Sabine E. Hofer forscht zum Thema Diabetes im Kindesalter.

# Spotlights

30 / Andreas Villunger mit Team



## 30

**Immunologie:** Das Team rund um Andreas Villunger entschlüsselte einen neuen Aktivierungsmechanismus von p53.

## 34

**Myelofibrose:** Warum sich der in der Myelofibrose-Therapie eingesetzte JAK2-Inhibitor positiv auf die Anämie auswirkt, konnte ein Team rund um Igor Theurl klären.

## 36

**Herz-Kreislauf-Erkrankungen:** In einer Meta-Studie zeigte Peter Willeit, dass das Hormon NT-proBNP ein präziser Prognosemarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist.

## 38

**Ursprung des Lebens:** Markus Kellers Experimente in einem simulierten Ur-Ozean zeigen die Entstehung wichtiger Stoffwechselmechanismen vor vier Milliarden Jahren.

## 42

**ALUMNI im Porträt:** Die Medizin war eine Männerwelt, als Heide Hörtnagl studierte und ihre wissenschaftliche Karriere begann. 1977 habilitierte sie sich als erste Medizinerin in Innsbruck.

## 46

**CD-Labor:** Alexander Moschen untersucht die biologische Rolle von IFIH1 bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

## 48

**Standort:** Der Beitrag der Medizinische Universität Innsbruck zum Wirtschaftsstandort Tirol.

## 50

**Brustkrebs:** Neue Erkenntnisse, ob Aluminiumsalze in Deodorants ein Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs sein könnten, liefert eine epidemiologische Studie.

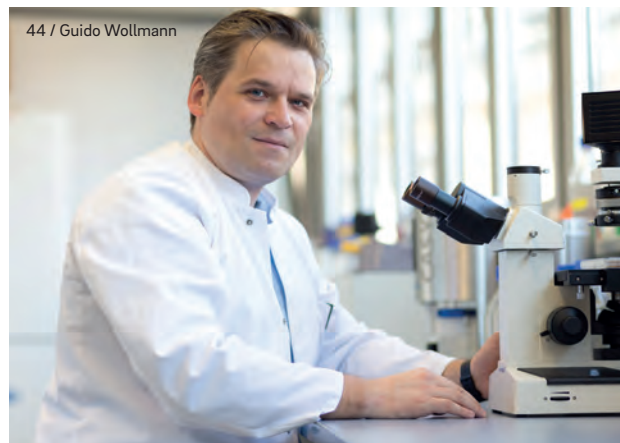
## 41

**Interview:** Veterinärmediziner Hermann Dietrich über die Vermittlung von Sachkunde im tierexperimentellen Arbeiten, das 3R-Prinzip und dessen Grenzen.

## 44

**Virologie:** Guido Wollmann arbeitet in einem neuen Christian Doppler Labor mit einem maßgeschneiderten Virus, das Tumorzellen attackiert.

44 / Guido Wollmann



## Rubriken

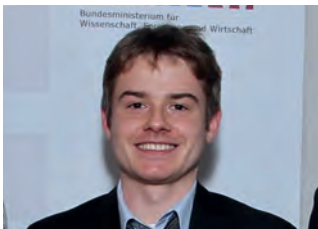
Editorial/Impressum 3 | Preise & Auszeichnungen 6

Im Detail: Makrophagen 24 | Kurz & Gut 26

## Projektförderung

Mit insgesamt 371 Förderanträgen gab es für die zweite Vergabesitzung 2016 eine neue Höchstanzahl von Einreichungen beim Jubiläumsfonds zur Förderung der Forschungs- und Lehraufgaben der Wissenschaft, das Direktorium der Österreichischen Nationalbank genehmigte auch zwei Projekte der Medizinischen Universität Innsbruck. Judith Löffler-Ragg (Uniklinik für Innere Medizin II) befasst sich mit dem systemischen Eisenmangel ohne Anämie. Rupert Oberhuber (Uniklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie) widmet sich Zytokinexpressionsanalysen und Konfokalmikroskopie zur Beurteilung der Leberorganqualität.

## Award Of Excellence



Seit 2008 werden die 40 besten Absolventinnen und Absolventen von Doktoratsstudien innerhalb eines Studienjahrs vom Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft mit dem „Award of Excellence“ ausgezeichnet. Unter den Ausgezeichneten für 2016 war auch Alonso Y Adell (Sektion für Zellbiologie), der in seiner Dissertation die molekularen Maschinen charakterisierte, die dafür sorgen, dass ausgediente oder defekte Membran-Proteine im Lysosom abgebaut werden.



## Liechtensteinpreis

Der Preis des Fürstentums Liechtenstein wird seit 1983 jährlich verliehen und zählt zu den renommiertesten Auszeichnungen für wissenschaftliche Forschung an den zwei Innsbrucker Universitäten. 2017 wurde von Seiten der Medizinischen Universität Innsbruck Taras Valovka (Sektion für Neuroanatomie) ausgezeichnet, von Seiten der Universität Innsbruck Stefan Achleitner (Institut für Infrastruktur) sowie Andreas Müller (Institut für Europarecht und Völkerrecht). In seiner im Fachjournal PNAS publizierten Arbeit beschreibt Valovka erstmals einen neuen Mechanismus im Zusammenhang mit der Regulation von Entzündungsgenen und liefert damit einen vielversprechenden Angriffspunkt für die Entwicklung innovativer Therapieoptionen bei Autoimmunerkrankungen und Krebs. „In unseren Untersuchungen konnten wir zeigen“, so Valovka, „dass ein Enzym mit dem Namen Protein Arginine Methyltransferase 1 die Expression inflammatorischer Gene kontrolliert, indem es zwei Methylgruppen asymmetrisch an eine bestimmte Aminosäure der transaktivierenden Untereinheit von NF- $\kappa$ B anhängt und somit die Genexpression unterdrückt wird.“ Die Aktivierung der als Entzündungsschalter fungierenden Protein-Familie NF- $\kappa$ B und deren Genregulation wird mit der Entstehung von Autoimmun-, aber auch Krebserkrankungen in Verbindung gebracht und ist deshalb weltweit Gegenstand intensiver Forschung.

Valovka absolvierte an der Uni Lemberg ein Masterstudium in Biochemie sowie ein PhD-Studium in Molekularer Biologie (Lemberg und Kiew) und forschte im Rahmen eines weiteren Doktoratsstudiums in Biochemie am Ludwig Institute for Cancer Research des University College London. 2013 habilitierte sich Valovka in Molekularer Biologie an der Uni Innsbruck, zudem forschte er auch zwei Jahre an der Sektion für Zellbiologie des Innsbrucker Biozentrums. Derzeit setzt er seine Forschung zur physiologischen und pathologischen Funktion der Protein-Arginin-Methylierung an der Medizinischen Universität Innsbruck fort.

## Landes-Ehrenzeichen

Die Expertin für Gender Medizin, Margarethe Hochleitner, erhielt im Februar 2017 das Ehrenzeichen des Landes Tirol. Hochleitner hat sich nicht nur als engagierte Kardiologin um ihre Patientinnen und Patienten verdient gemacht, sondern sie setzt sich auch erfolgreich dafür ein, Gender Medizin als Querschnittsmaterie in allen Fachrichtungen der Medizin zu implementieren. 2007 hatte die Medizinische Universität Innsbruck als erste medizinische Hochschule in Österreich das Fach in die Pflichtlehre aufgenommen.



## Ärztelkammer-Preis

Im Rahmen der Geehrtenfeier 2017 der Tiroler Ärztekammer im März wurden auch an zwei Forscher der Universitätsklinik für Neurologie Wissenschaftspreise verliehen. Der Dr.-Johannes-Tuba-Preis für Gerontologie und Geriatrie ging an den Neurobiologen Gregor Wenning, der sich seit mehr als zwei Jahrzehnten mit den Ursachen, dem Verlauf und der Therapie der progressiven neurodegenerativen Multisystematrophie (MSA) befasst. Der Neurologe Philipp Mahlknecht wurde mit dem Förderungspreis für junge ärztliche WissenschaftlerInnen ausgezeichnet, im Fokus seiner Forschung stehen neurodegenerative Erkrankungen.

## Ehrendoktor

Seit 2008 hält Siegfried Schwarz von der Sektion für Experimentelle Pathophysiologie und Immunologie der Medizinischen Universität Innsbruck eine „Teaching Week“ an der Suranaree University of Technology (SUT) in Thailand ab. Für seine Verdienste in der Lehre erhielt Schwarz von der SUT nun die Ehrendoktorwürde. Seit 2011 besteht – auf Betreiben von Schwarz – ein Kooperationsabkommen zwischen der SUT und Innsbruck. Teil der Vereinbarung ist, dass Medizin-studierende aus Innsbruck in Thailand famulieren können.

## Geförderte Studie

Es sind weniger Spenderorgane vorhanden, als benötigt werden. Mit dieser Herausforderung in der Transplantationsmedizin beschäftigt sich eine innovative klinische Studie an der Innsbru-



cker Uniklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie. Dabei werden Nieren von Organ Spendern mittels Konfokalmikroskopie untersucht. Ziel der Arbeit ist es, den Kreis der potenziellen Nierenspenderinnen und -spender zu erweitern. Die Fertigstellung der Forschungsarbeit erfolgt nun mit Mitteln aus dem Daniel Swarovski Förderungsfonds. Projektleiter Rupert Oberhuber erhielt die Unterstützungszusage.

## Erfolgreicher Businessplan

Mit einem neuen nicht-invasiven Point-of-Care Urin-Test konnte sich beim aktuellen Businessplan-Wettbewerb aws Best of Biotech das Team um Peter Heinz-Erian von der Uniklinik für Pädiatrie I und Gerda Fuhrmann (Institut für Allgemeine, Anorganische und Theoretische Chemie der Uni Innsbruck) unter 31 eingereichten Projekten mit einer der drei innovativsten Geschäftsideen durchsetzen. „Wir



haben mit Sodisens einen neuen, nicht-invasiven Point-of-Care Test entwickelt, der die schnelle Beurteilung und das effiziente Monitoring des Natriumhaushalts ermöglicht“, erklärt Heinz-Erian. Der Urin-Test besteht aus einem Teststreifen und einem tragbaren Readoutmeter, ist einfach zu bedienen und kann überall und jederzeit direkt an und von Patientinnen und Patienten selbst durchgeführt werden. „Dieses neue Medizinprodukt bietet höchste Mobilität und Flexibilität für die Patientinnen und Patienten und hilft, ernsthafte, aus Natriumhaushaltsstörungen resultierende Komplikationen wie z.B. Kreislaufversagen, epileptische Anfälle und Bewusstseinsstörungen einzudämmen. Mit der gleichzeitigen Reduzierung von Arztbesuchen und Kosten kann damit auch das Gesundheitssystem entlastet werden“, betont Heinz-Erian.

## Wissenschaftspreis aus Südtirol

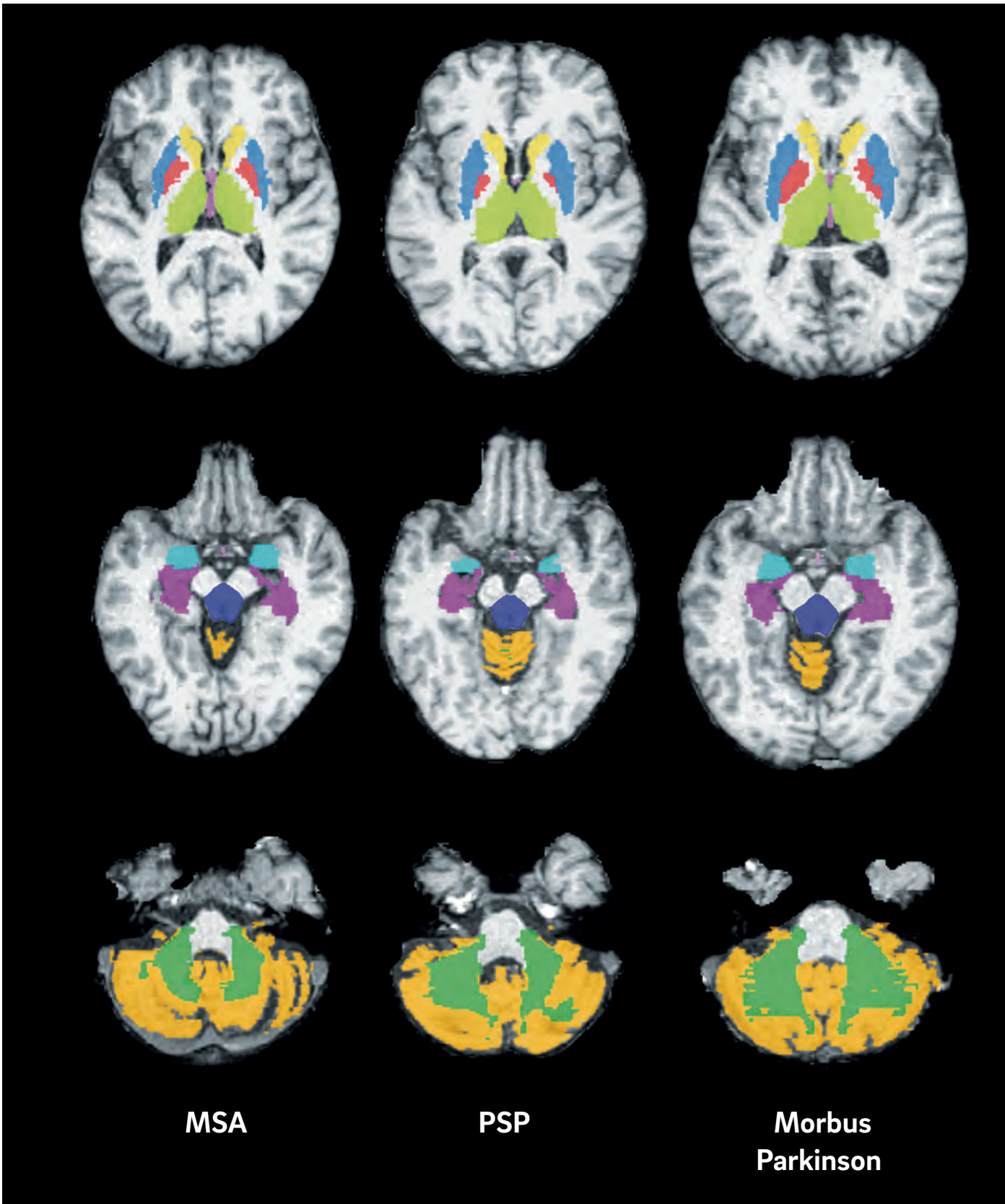
Der aus Kaltern stammende Neurologe und Morbus-Parkinson-Experte Klaus Seppi erforscht seit vielen Jahren an der Uniklinik für Neurologie Diagnose- und Risikomarker von Morbus Parkinson, für diese Arbeit wurde er heuer mit dem Wissenschaftspreis des Landes Südtirol ausgezeichnet. Seppi richtet seinen Fokus vor allem auf die Diagnostik der neurodegenerativen Erkrankung. „Wie bei vielen anderen neurologischen Krankheiten besteht besonders auch bei Morbus Parkinson die Erfordernis einer möglichst frühen Diagnose“, sagt Seppi. Der Südtiroler Wissenschaftspreis wird alle zwei Jahre verliehen und ist mit 15 000 Euro dotiert.



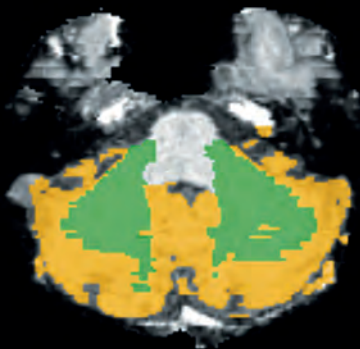
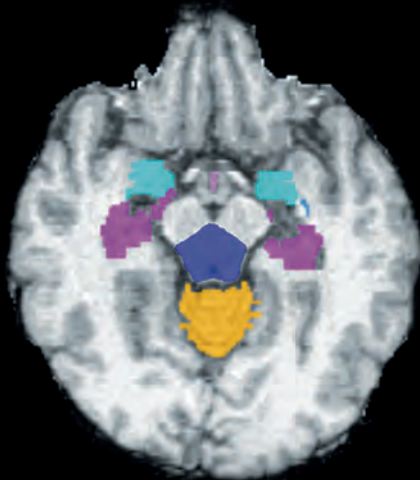
## Alfred-Breit-Preis

Peter Lukas, Direktor der Uniklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, wurde mit dem renommierten Alfred-Breit-Preis der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie ausgezeichnet. Der nach dem Vorreiter neuer bildgebender Methoden zur Optimierung radioonkologischer Therapiemethoden benannte Preis gilt als höchst dotierte Auszeichnung auf dem Gebiet der Radioonkologie. Lukas: „Einerseits war Alfred Breit so etwas wie mein wissenschaftlicher Ziehvater, andererseits gefällt mir das Vergabekriterium, wonach der Preis auch für Entwicklungen und Verfahren verliehen wird, die sich in der Klinik etabliert und an Patientinnen und Patienten bewährt haben, ohne dass sie publiziert wurden bzw. der Beurteilung nach Impact Factor folgen.“







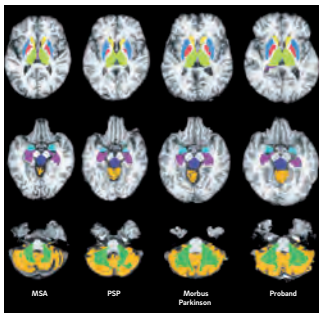


**Proband**

# Parkinson im Fokus

---

Im Jahr 1817 beschrieb James Parkinson erstmals die nach ihm benannte Krankheit, 200 Jahre später ist Morbus Parkinson zwar gut behandelbar, aber noch nicht heilbar. Probleme bereiten zudem die frühe und richtige Diagnose der Parkinson-Krankheit und ihre Abgrenzung von anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Lösungen dafür suchen Forscherinnen und Forscher der Medizinischen Universität Innsbruck.



## MRT-Vergleich

Die Abbildung auf Seite 8/9 zeigt T1 gewichtete MRT-Bilder mit Volumenminderung des Putamens (hellblau) und Kleinhirns (orange = graue Substanz, grün = weiße Substanz) eines Patienten mit Multisystematrophie (MSA) sowie Volumenminderung des Mittelhirns (dunkelblau) und Pallidums (rot) eines Patienten mit progressiver supranukleärer Paralyse (PSP) im Vergleich zu einem Patienten mit Morbus Parkinson und einem altersnormierten Probanden.

Es ist ein kleines Protein, das in den Mittelpunkt der Forschung gerückt ist. In gelöster Form reguliert Alpha-Synuclein unter anderem die Dopamin-Ausschüttung im Gehirn und nimmt eine wichtige Rolle bei der Übertragung von Nervenimpulsen ein. Kommt es aber zu Fehlfaltungen von Alpha-Synuclein, verklumpt es in eine oligomere Form und wird toxisch. Das verklumpte Alpha-Synuclein aggregiert in Zellen des Gehirns – mit fatalen Folgen, besteht doch ein enger Zusammenhang zwischen diesen Aggregationen und neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson (MP) oder Multisystematrophie (MSA).

„Das oligomere Synuclein wird in der Zelle mit einer Membran umhüllt, sozusagen ausgespuckt, und von anderen Zellen aufgenommen“, beschreibt Werner Poewe, Direktor der Innsbrucker Universitätsklinik für Neurologie, die Verbreitung des toxischen Alpha-Synucleins, die auch einen Therapieansatz ermöglicht: Kann man das verpackte Alpha-Synuclein auf dem Weg zur neuen Zelle abfangen und somit den Verlauf der Erkrankung verlangsamen? Getestet wurde diese Art von MP-Impfstoff im Rahmen des EU-Projekts Sympath, die Innsbrucker Neurologie war mit 18 PatientInnen Teil der 36 PatientInnen umfassenden Phase-I-Studie. „Es hat sich gezeigt, dass Alpha-Synuclein-Antikörper gebildet werden, dass der Impfstoff sicher ist und keine Allergien verursacht“, fasst Poewe den ersten Studienteil zusammen. Eine Studie, die für den international anerkannten MP-Experten in das Gesamtbild seines For-

schungsbereichs passt: „Die Sache bekommt ein Momentum.“

Das Problem bei neurodegenerativen Erkrankungen wie MP sei, so Poewe, „dass der Krankheitsprozess schon seit Jahren im Gange ist, bevor die ersten Symptome für eine Diagnose auftreten“. Ein weiteres Problem sei die Diagnose selbst, fügt Gregor Wenning, Leiter der Abteilung Neurobiologie, hinzu: „Hauptsymptome von MP überlappen sich mit den Symptomen von MSA.“ Eine genaue Unterscheidung der zwei neurodegenerativen Erkrankungen ist aber wichtig, da die nicht aufhaltbare MSA sehr rasch fortschreitet, die Betroffenen daher früher mit größeren Behinderungen rechnen müssen. „Es gibt leider noch keine Therapie für MSA, mit einer richtigen und frühen Diagnose können die PatientInnen ihr Leben aber besser planen“, so Wenning.

Seit 25 Jahren erforscht der Neurologe die im Vergleich zu MP seltene MSA – 30 000 Menschen in Österreich sind an MP erkrankt, rund 1000 an MSA –, in Innsbruck ist Wenning seit 1995. In dieser Zeit, sagt Wenning, war die MSA-Forschungsgruppe an der Entwicklung von Diagnosekriterien, die heute weltweit zum Einsatz kommen, federführend beteiligt. Zudem setzt man auf bildgebende Verfahren. „Magnetresonanz-Untersuchungen bei PatientInnen mit klassischem MP sind in der Regel unauffällig. Bei MSA hingegen sieht man mit Hilfe bestimmter MRT-Marker Veränderungen“, berichtet Wenning. Vor rund 15 Jahren „übertrug“ Klinikkollege Klaus Seppi mit Michael Schocke, dem Partner an der Radiologie,



Werner Poewe, Klaus Seppi (v.li.): International anerkannte Experten für Morbus Parkinson.

die diffusionsgewichtete MRT-Sequenz, wie sie z.B. nach Schlaganfällen eingesetzt wird, auf MP- und MSA-Kranke. Mit Erfolg. „Diese Methode für eine frühe Differentialdiagnose ist heute Standard“, sagt Poewe. Für Gregor Wenning wiederum bedeutet dies, dass „wir die richtige MSA-Diagnose schon nach ein, zwei Jahren stellen können“. Dies wiederum bietet die Möglichkeit, vermehrt Therapiestudien durchführen zu können, wichtige Vorarbeiten dazu leistet Nadia Stefanova, die das Alpha-Synuclein genau unter die mikroskopische Lupe nimmt.

„Im Fall von MP aggregiert Alpha-Synuclein in den Neuronen, im Fall von MSA in Stützzellen, den Oligodendrozyten“, weiß Stefanova, „die Folgemechanismen sind unterschiedlich, daher unterscheidet sich auch die klinische Präsentation der zwei Krankheiten.“ Die Forscherin entwickelte im Labor ein transgenes Mausmodell, in dem Alpha-Synuclein in den Oligodendrozyten überexprimiert: „So können wir die progressive Entwicklung der Krankheit sicht- und messbar machen und präklinisch Therapieoptionen und Strategien für klinische Studien testen.“ An sieben multizentrischen Studien war man in den letzten zehn Jahren beteiligt, verfolgt wurden dabei unterschiedliche Ansätze, unter anderem mit Wachstumshormonen, Glutamatblockern, einem Antibiotikum und einem zugelassenen Parkinson-Mittel. Auch sonst ist man international vernetzt, im EU-Projekt Artemis (Leitung: Universität Bordeaux) ist Wenning mit seinem Team dabei, vier Therapiemöglichkeiten zu analysieren und kombinieren. Bei Multi-Syn,

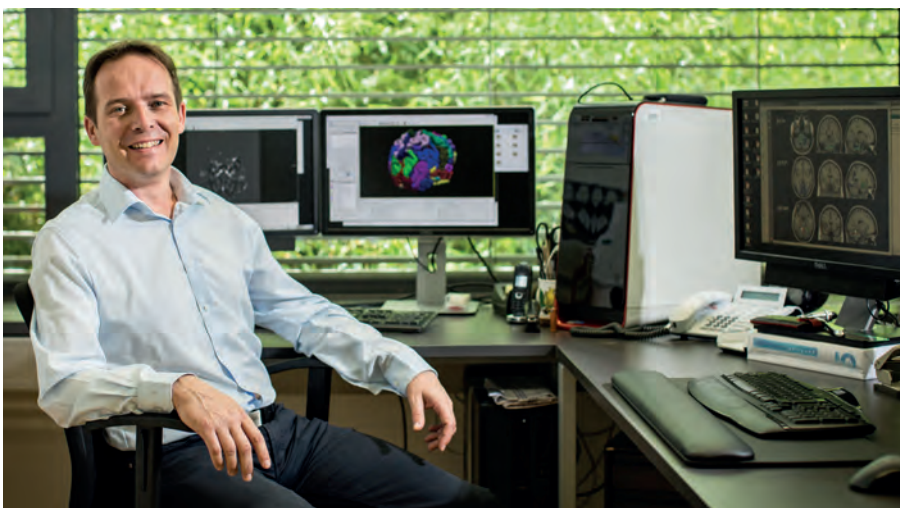
ebenfalls ein EU-Projekt, geht es unter der Koordination der Universitätsklinik Tübingen darum, einen Tracer zu entwickeln, um Alpha-Synuclein zu binden und die Ablagerungen mittels Positronen-Emissionstomografie (PET) sichtbar zu machen.

**ÜBERHAUPT ERÖFFNEN** moderne Bildgebungstechniken wie MRT, PET oder die Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT) neue Einblicke in gestörte Strukturen und frühe Funktionsstörungen. Mit zwei deutschen Zentren konnte etwa Klaus Seppi mit Ultraschalldiagnostik bei MP-PatientInnen charakteristische Änderungen im Bereich der Substantia nigra nachweisen. „Allerdings“, so Seppi, „finden sich diese Veränderungen auch bei rund zehn Prozent der Normalbevölkerung.“ Anschließend habe man aber zeigen können, „dass diese Veränderung bei gesunden Menschen mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist, innerhalb von drei bis fünf Jahren an MP zu erkranken.“ Die Bildgebung hilft aber auch, MP von anderen Erkrankungen wie etwa dem medikamenten-induzierten Parkinson-Syndrom oder psychogenem Parkinson zu unterscheiden.

„Die Möglichkeit dieser Differentialdiagnose hängt maßgeblich mit der Bildgebung des Dopamin-Stoffwechsels zusammen“, bestätigt Christoph Scherfler, Professor für Computational Neuroscience an der Medizinischen Universität Innsbruck. Mit PET und SPECT können die einzelnen Krankheitsbilder in der Zwischenzeit mit einer Sensitivität von mehr als 90 Prozent von anderen differenziert wer-

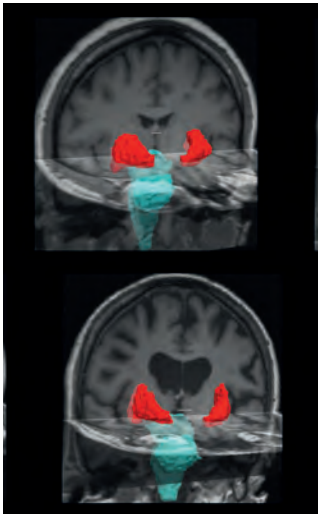
## Morbus Parkinson

Die Parkinson-Krankheit ist eine langsam fortschreitende neurologische Erkrankung und zählt zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Erstmals beschrieben wurde die Krankheit im Jahr 1817 vom englischen Arzt James Parkinson in der Monografie *An Essay on the Shaking Palsy*. Parkinson ist gekennzeichnet durch das vornehmliche Absterben von Nervenzellen in der Substantia nigra mit dem Botenstoff Dopamin. Der Mangel an Dopamin führt letztlich zu einer Verminderung der aktivierenden Wirkung der Basalganglien auf die Großhirnrinde. Leitsymptome von Parkinson sind u.a. Muskelstarre, verlangsamte Bewegungen, die bis hin zur Bewegungslosigkeit führen können, Muskelzittern und Haltungsinstabilität. Morbus Parkinson ist nach dem derzeitigen Wissensstand nicht heilbar, lässt sich jedoch durch die lebenslange Einnahme von Medikamenten deutlich erleichtern.



**„Das computergestützte Auswertungsverfahren für MRT-Bilder dient als Hilfestellung für Ärztinnen und Ärzte.“**

Christoph Scherfler



## MultiSystematrophie

Nadia Stefanova und Gregor Wenning konzentrieren sich in ihrer Forschungsarbeit auf die Multisystematrophie (MSA). Es handelt sich dabei um eine rasch fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die durch einen Untergang von Zellen in bestimmten Regionen des Gehirns verursacht wird. Klinisch präsentiert sie sich mit einer Vielzahl von Symptomen, die vor allem das autonome Nervensystem und die motorischen Funktionen betreffen. Die Abbildung zeigt das Putamen bei einer gesunden Person (oben) und die Atrophie (Volumensminderung) bei einem Patienten mit MSA.

den. Seinen Forschungsfokus legt Scherfler aber auf MRT, eng zusammenarbeitend mit der Uniklinik für Neuroradiologie, der Core Facility „Neuroimaging Research“ sowie seinen KollegInnen von der Uniklinik für Neurologie.

**GEARBEITET WIRD DABEI** mit unterschiedlichen MRT-Sequenzen, um MP von atypischen Parkinsonformen wie MSA unterscheiden zu können. Scherfler holt sich dafür IT-Hilfe, mit seinen eigens entwickelten computergestützten Auswertungsverfahren kann die Genauigkeit der Diagnostik verbessert werden. „Der Rechner kennt rund 170 Gehirnregionen und vergleicht die MRT-Scans von MP-Kranken mit einem Kontrollkorrektiv gesunder ProbandInnen“, erläutert Scherfler. Das Ergebnis zeigt die Abweichungen, bei einer MSA-Kohorte, so Scherfler, „mit einer Sensitivität von 100 Prozent gegenüber PatientInnen mit einem Parkinson-Syndrom.“ Der nächste Schritt ist für Scherfler die Unterscheidung im MRT von MP und Parkinson-ähnlichen Erkrankungen, das Problem sei aber, dass MP im konventionellen MRT so gut wie keine Veränderung zeigt. Doch der Bildgebungsexperte sieht eine Möglichkeit.

Die idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD) führt bei den meisten Betroffenen im weiteren Verlauf zu einer neurodegenerativen Erkrankung, am häufigsten zu MP. Die seltene Krankheit wird in Innsbruck schon seit Längerem in Kooperation mit Barcelona im Projekt SINBAR erforscht, Scherfler konnte vor einigen Jahren erstmals im MRT zerebrale

Veränderungen bei iRBD zeigen. Nun widmen sich Roberto de Marzi und Klaus Seppi eisen-gewichteten Sequenzen bei iRBD. MP-Betroffene haben veränderte Eisenablagerungen in der Substantia nigra, mit speziellen MRT-Sequenzen kann dies als „weißes Signal“ gemessen werden. „Wir konnten dies nun auch bei iRBD-PatientInnen zeigen“, berichtet Seppi. Konkret geht es um eine Nigrosome 1 genannte Unterregion. Seppi: „70 Prozent der iRBD-Betroffenen haben dort dieses fehlende Signal.“ Ein Signal, das laut Klinikchef Poewe eventuell das Potenzial für einen Marker habe.

„Bildgebung und die Schlafexpertise bei iRBD sind sicherlich die Stärken von Innsbruck“, resümiert Poewe, „dazu kommt noch die Epidemiologie.“ Hausintern kann man z.B. auf die Daten der Bruneck-Studie zurückgreifen, seit 1990 werden ursprünglich 1000 EinwohnerInnen der Stadt Bruneck regelmäßig untersucht. Seppi verglich die Bruneck-Daten mit einem mathematischen Algorithmus, der für MP-Progressionsmarker erstellt wurde, und war von den Übereinstimmungen „selbst überrascht“, der Algorithmus, sagt Poewe, „hat in Südtirol seinen Härtestest bestanden“.

Den Härtestest Richtung verbesserte Therapie werden in den nächsten Jahren noch zahlreiche Studien bestehen müssen, bei vielen ist Innsbruck Partner. Das EU-Projekt FAIR-PARK etwa überprüft die Wirksamkeit einer Eisen-bindenden Therapie. In Tirol werden PatientInnen rekrutiert, auch die computergestützte Bildauswertung ist Sache heimischer ExpertInnen.

AH 11

„Mit den Kooperationen mit München und Verona können wir neue Entwicklungen in dem breiten Bereich der Neurowissenschaften besser aufgreifen.“

Francesco Ferraguti



# Nord-Süd-Achse

Das internationale Doktoratskolleg SPIN ist bestrebt, die Mysterien des Gehirns zu erforschen, sagt Koordinator Francesco Ferraguti.

*Das Doktoratskolleg SPIN startete heuer in die vierte Periode. War die Verlängerung ein schweres Unterfangen?*

**FRANCESCO FERRAGUTI:** Es war sehr schwierig. Vom FWF werden viele Doktoratskollegs unterstützt, der Fonds kann aber nicht mehr alle Programme finanzieren: Der Wettbewerb war daher stark.

*Wie unterscheidet sich SPIN vom Doktoratskolleg MCBO?*

**FERRAGUTI:** Wir sind kleiner, haben nur neun Forschungsgruppen – zwei davon sind an der Uni Innsbruck. Zweitens sind wir sehr fokussiert: Es geht ausschließlich um Neurowissenschaften, damit sind wir auch das einzige derartige FWF-geförderte Kolleg in Österreich.

*Neu sind die Kooperationsverträge mit zwei Graduiertenschulen, der GSN-LMU in München sowie der Neuroscience School Verona?*

**FERRAGUTI:** Das ist etwas Besonderes für unser Doktoratskolleg, die GSN-LMU z.B. ist im Bereich Neurowissenschaften der größte Anbieter für Doktoratskollegs und Masterprogramme in Deutschland. Es ist kein klassischer Austausch, aber unsere Studierenden können alle von den Partnerprogrammen abgehaltenen Kurse besuchen, die Studierenden aus München und Verona unsere. Unser Angebot ist dadurch viel größer geworden. Es

ist ein erster Schritt, um eine regionale Nord-Süd-Achse im Bereich Neurowissenschaften zu bilden.

*Bestehen schon Forschungs Kooperationen?*

**FERRAGUTI:** Im Sinne von großen Projekten noch nicht, das ist aber unser Ziel – gemeinsam europäische Forschungsprojekte oder Lead-Agency-Verfahren zu entwickeln und zu erreichen. Zuerst wollen wir aber eine gemeinsame und breitere Basis für unsere Studierenden schaffen.

*Was bedeutet SPIN für Innsbruck?*

**FERRAGUTI:** Wir waren ein Grundstein für die Bildung einer neurowissenschaftlichen Gemeinschaft am Standort, was für den Spezialforschungsbereich zur Erforschung chronischer Erkrankungen des zentralen Nervensystems wichtig war. Und gemeinsam mit dem MCBO haben wir viel zur Entwicklung eines modernen internationalen PhD-Studiums an der Medizinischen Universität beigetragen. Wir sind z.B. auch Gründungsmitglied der European Neuroscience Schools.

*Gibt es schon Überlegungen für die Zeit nach der FWF-Förderung?*

**FERRAGUTI:** Natürlich denken wir darüber nach, gemeinsam mit den Graduiertenkollegs MCBO und HOROS etwa an eine Life Science School in Innsbruck.

## StudiumFakten

Das Doktoratskolleg „Signal Processing in Neurons“ (SPIN) beschäftigt sich mit der Erforschung der Funktionsweisen sowie der Erkrankungen des Nervensystems. Es bietet Doktorandinnen und Doktoranden der Medizin und Naturwissenschaft eine umfangreiche Forschungsausbildung. Das vom Wissenschaftsfonds FWF finanzierte und von der Medizinischen Universität Innsbruck sowie der Universität Innsbruck unterstützte Kolleg umfasst neun Arbeitsgruppen mit Doktorandenteams für themenübergreifende Forschungsprojekte. Die vierte und letzte Förderperiode wurde 2016 genehmigt, das anfangs von Georg Dechant (Gemeinsame Einrichtung für Neurowissenschaften) geleitete Doktoratskolleg läuft noch bis 2019.

# Spannende Kanäle

Mit seiner Arbeitsgruppe erforscht Gerald Obermair Kalziumkanäle im Gehirn. Sein Interesse gilt der Bedeutung dieser Proteine für die Synapsenbildung und damit auch deren Rolle bei neuronalen Erkrankungen.



Gerald Obermair

Gerald Obermair (geb. 1973 in Salzburg) studierte an der Universität Salzburg und der Bowling Green State University Zoologie, die Dissertation erfolgte an der Sektion für Physiologie der Medizinischen Universität Innsbruck. Seither ist Obermair an der Sektion als Forscher tätig, zuerst als Post-Doc, dann als Universitätsassistent, seit 2013 als Assoziierter Professor. Gemeinsam mit anderen Innsbrucker Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern erforscht er im Sonderforschungsbereich „Cell signaling in chronic CNS disorders“ die neuronalen Funktionen von Kalziumkanälen.

Geht es um Spannung in unserem Kopf, ist ein Kalziumkanal nicht weit entfernt, geht es um spannungsabhängige Kalziumkanäle in unserem Kopf, ist auch Gerald Obermair meist nicht weit entfernt. Der Forscher der Sektion für Physiologie an der Medizinischen Universität Innsbruck richtet den Fokus seiner Forschungsarbeit schon seit Jahren auf die spannungsabhängigen Kalziumkanäle in Nervenzellen des Gehirns. Verständlich, sind diese Proteine doch an der Bildung des Gedächtnisses beteiligt, ihr Ausfall, ihre Über- oder Unterfunktion kann aber auch bei Erkrankungen wie Migräne, Epilepsie, Morbus Parkinson, Depression und anderen eine Rolle spielen. Wobei sich Obermair mit seiner Arbeitsgruppe auf zwei Fragestellungen konzentriert: Was hat es mit den Untereinheiten von Kalziumkanälen, speziell mit Alpha2-Delta, auf sich? Und welchen Beitrag leisten Kalziumkanäle zum Funktionieren von Synapsen?

Im menschlichen Gehirn sind circa 100 Milliarden Nervenzellen in Netzwerken miteinander verschaltet und kommunizieren über rund 100 Billionen hochspezialisierte Kontaktstellen, den sogenannten Synapsen. An ihnen treffen Dendriten und Axone verschiedener Nervenzellen aufeinander, getrennt durch einen etwa 20 Nanometer schmalen Zwischenraum – den synaptischen Spalt. Über diesen Spalt hinweg kommt es zum Informationsfluss zwischen Sender (Axone) und Empfänger (Dendriten), verschickt wird die Information mit Hilfe von Botenstoffen (Neurotransmitter). Diese biochemischen Stoffe werden in der Nervenzelle produziert und wandern – schön verpackt – zu den Axon-

enden. Entpackt werden die Neurotransmitter durch einen Anstieg der intrazellulären Kalzium-Konzentration, der durch eine in der „Senderzelle“ erzeugte elektrische Spannung, das Aktionspotenzial, ausgelöst wird. Denn die Spannungsänderung öffnet ein in der Zellmembran liegendes Tunnelprotein, den Kalziumkanal, durch das Kalzium von außen in die Zelle strömen kann. Die entpackten Botenstoffe werden schließlich in den synaptischen Spalt freigesetzt und übertragen somit Information an die benachbarte Zelle, wo sie an spezielle Rezeptoren binden.

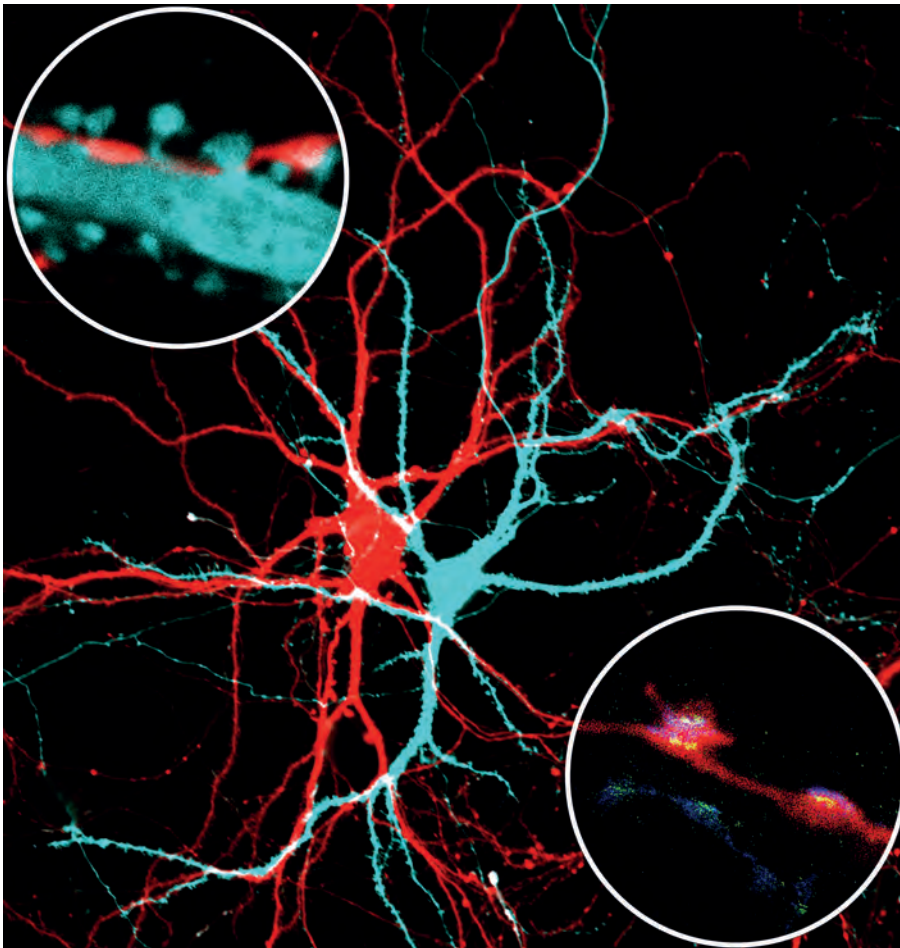
„BEI EINER REIHE neuronaler Erkrankungen kommt es zu einer Degeneration solcher synaptischen Verbindungen. Es gibt aber auch Erkrankungen mit zu vielen bzw. falschen Verbindungen“, sagt Obermair. Entscheidend ist unter anderem die Menge des Kalziums, das in die Zelle gelangt. Ist es zu viel, wird die Zelle „überfüttert“, sogenannte Dornfortsätze beginnen zu wachsen und auszudünnen, in der Folge degenerieren die Synapsen. „Wir konnten zeigen, dass eine veränderte Expression eines bestimmten Kalziumkanal-Typs, der L-Typ namens  $Ca_v1.3$ , genau das vermittelt“, berichtet der gebürtige Salzburger. Theoretisch sei daher dieser Kanal ein Ansatzpunkt, um die Synapsen zu schützen, es gebe auch zugelassene Medikamente, die an diesen Typ binden. „Das Problem ist, dass diese Medikamente auch an einen anderen Typ binden. Und beide Typen findet man im Gehirn, aber auch anderswo, z.B. im Herz“, erklärt Obermair. Daher, so der Neurowissenschaftler, wird daran geforscht, die Medikamente so auszurichten, dass sie  $Ca_v1.3$  nur im Gehirn blockieren.

**OBERMAIRS ZWEITER** Forschungsschwerpunkt widmet sich den Untereinheiten von Kalziumkanälen. „Jeder Kanal hat drei Untereinheiten, den eigentlichen Tunnel Alpha1 sowie Beta und Alpha2-Delta, wobei Alpha2-Delta außen in der Zellmembran verankert ist“, sagt Obermair. „Man weiß“, fährt der Forscher fort, „dass diese drei Untereinheiten einen Kanal bilden.“ Nur welche Aufgaben haben die Untereinheiten, erfüllen sie eventuell auch noch welche abseits der Kalziumkanäle? „Es gibt Hinweise, dass Alpha2-Delta nicht nur Kalziumkanäle in die Synapsen bringt, sondern auch dafür sorgt, dass sich die unterschiedlichen Synapsen richtig entwickeln“, deutet Obermair die Wichtigkeit von Alpha2-Delta für die Synapsenbildung an.

Noch differenzierter wird die Forschungsarbeit durch die Tatsache, dass es vier verschiedenen Typen von Alpha2-Delta gibt. Studien zeigen, dass das Fehlen von Alpha2-Delta-4 zu Defekten in der Retina und

z.B. zu Nachtblindheit führen kann. Die anderen drei Alpha2-Delta-Typen befinden sich im Gehirn und Daten, so Obermair, würden belegen, dass diese drei Typen in den gleichen Nervenzellen zu finden sind. „Bisherige Studien haben sich meist mit dem Fehlen eines einzigen Alpha2-Delta-Typs beschäftigt“, weiß Obermair. Zum Beispiel degenerieren ohne Alpha2-Delta-3 Synapsen im Hörnerv und ohne Alpha2-Delta-2 kommt es zu Defekten in den Haarsinneszellen des Innenohres. „Um nun deren genaue Rolle zu erforschen, müssen wir alle drei Alpha2-Delta-Typen oder bestimmte Kombinationen davon in Nervenzellen ausschalten“, weist der Forscher in die Richtung, die er mit seinem Team verfolgen will. Die Basis dazu wurde an der Sektion für Physiologie schon gelegt: In langer Vorarbeit wurden Zellkulturmodelle entwickelt, die es ermöglichen, mit jenen Zellen zu arbeiten, die alle drei Alpha2-Delta-Typen enthalten.

AH 



## Axone & Dendriten

Zur Erforschung der Synapsen werden kultivierte Nervenzellen Fluoreszenz-markiert. Dies ermöglicht die Darstellung von Axonen und Dendriten (oben links, rot und türkis) sowie die Analyse prä- und postsynaptischer Proteine (unten rechts) mittels hochauflösender Mikroskopie (super-resolution gSTED microscopy) an der Biooptics Facility der Medizinischen Universität Innsbruck. Aufnahmen und Zusammenstellung: Stefanie Geisler (AG Obermair)



Florian Deisenhammer (Neurologisches Routinelabor, li.) sowie Markus Reindl und Kathrin Schanda: „Erfolgreiches Arbeiten ist nur durch enge Kooperation möglich.“

# Autoantikörperprofis

Die Arbeitsgruppe Neuroimmunologie beschäftigt sich seit mehr als 20 Jahren mit Autoantikörpern – sowohl in der Klinik als auch im Labor. Gemeinsam werden neue Tests entwickelt, um neuronale Erkrankungen besser zu diagnostizieren.

Man nennt sie auch die „Krankheit mit tausend Gesichtern“, so vielfältig sind die Beschwerden der Betroffenen. „Die Diagnose von MS, der Multiplen Sklerose, ist sehr komplex“, bestätigt Markus Reindl, Leiter des Neurologischen Forschungslabors an der Innsbrucker Universitätsklinik für Neurologie: „Sie ist eine Art Algorithmus aus Klinik, Bildgebung und Labordiagnostik.“ Ein Algorithmus, der in den letzten Jahren immer weiter verfeinert wurde. „Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, kurz NMOSD, wurden früher klinisch als MS diagnostiziert“, berichtet Reindl. Doch diese autoimmun bedingte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems verläuft anders als MS und ist auch anders zu

behandeln, eine frühe richtige Diagnose ist daher viel wert. Moderne bildgebende Verfahren können die Diagnose ebenso unterstützen wie sogenannte Antikörpertests.

Antikörper sind vom Immunsystem gebildete Eiweißmoleküle und spielen im Körper eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von körperfremden Krankheitserregern und Fremdstoffen. In der Diagnostik macht man sich die Bildung von Antikörpern zunutze, um daraus z.B. auf einen Infekt schließen zu können. Ähnliches gilt für Autoimmunerkrankungen, mit dem gravierenden Unterschied, dass sich das Immunsystem und seine Antikörper gegen körpereigene Gewebe oder Zellen richten. Im Fall von NMOSD wurde ein entsprechender Autoantikörper identifiziert,



er richtet sich gegen das Protein Aquaporin-4 (AQP4), die Arbeitsgruppe rund um Reindl war an der Entwicklung des AQP4-Test beteiligt. „Wir waren eines der ersten Labors in Europa, die mit diesem Test gearbeitet haben“, sagt Reindl. Über die Österreichische Multiple Sklerose Forschungsgesellschaft wurde eine Studie finanziert, aus den Serumproben von Patientinnen und Patienten mit NMOSD-Verdacht „konnten wir rund 150 an NMOSD Erkrankte identifizieren.“

**EIN ANDERES TARGET** ist das Adhäsionsmolekül Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), ein spezifischer diagnostischer Marker für MS und bestimmte seltene neurologische, MS-ähnliche Autoimmunerkrankungen. Der in Innsbruck entwickelte MOG-Test soll nun gemeinsam mit dem Industriepartner Euroimmun „routinetauglich“ gemacht werden. „Es gibt eine Reihe von Labors, die mit hauseigenen Tests arbeiten. Neue EU-Richtlinien für Medizinprodukte werden die Verwendung solcher Test schwieriger machen“, weiß Reindl. Einen kommerziellen Test, so der Forscher, gebe es noch nicht, das von der FFG co-finanzierte Bridge-Projekt soll Abhilfe schaffen. „Einerseits soll der Test spezifischer gegenüber anderen neurologischen Erkrankungen sein, andererseits im Labor einfach zu handhaben“, sagt der Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Neuroimmunologie. Der nächste Schritt beim Projekt ist eine multizentrische Validierung, neben Innsbruck sind Labors in Oxford, im amerikanischen Rochester und in Sydney dabei. Reindl: „Nach dem Vergleich der Testsysteme wird Euroimmun über das weitere Vorgehen entscheiden.“ Eine derartige angewandte Forschung, ist Reindl überzeugt, wäre ohne die enge Kooperation mit den tirol kliniken, ohne der Zusammenar-

beit mit Thomas Berger von der Universitätsklinik für Neurologie sowie Florian Deisenhammer vom Neurologischen Routinelabor nicht möglich.

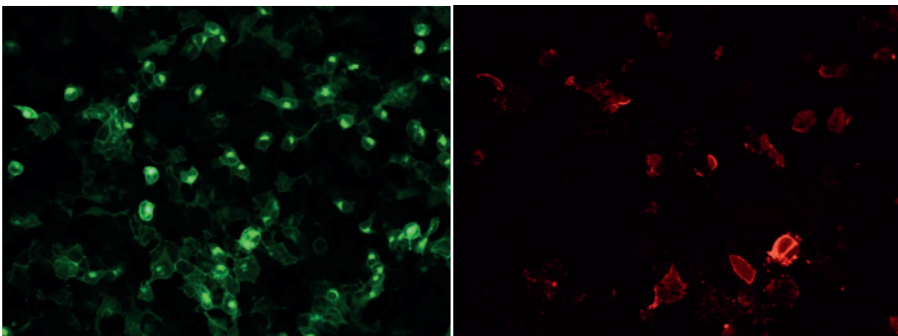
Wie wichtig eine frühzeitige richtige Diagnose ist, belegen Zahlen und Entwicklungen. Die Häufigkeit von neuronalen Autoimmunerkrankungen wie etwa MS ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen, die Zahl der seltenen neuronalen Autoimmunerkrankungen ist laut Reindl „in den letzten Jahren explodiert“. Ein Grund für Zweites ist für Reindl die verbesserte Diagnostik („Früher sind sie in den großen Topf der neuropsychiatrischen Erkrankungen gekommen.“), die Hintergründe des Anstiegs von MS „sind spannend und zu diskutieren“. Eine Möglichkeit sieht er in der Hygienethese: „Unser Immunsystem hat sich im Laufe von Jahrtausenden perfekt auf Infektionen eingestellt.“ Ohne Infekte wäre es aber möglicherweise unterfordert und richtet sich gegen andere Ziele.

Das Immunsystem spielt auch bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, eine spezielle Entzündung des Gehirns, eine Rolle – sozusagen eine doppelte. „Der Auslöser der Krankheit ist oft ein Tumor“, berichtet Reindl. Teratome, gutartige Eierstocktumore, exprimieren den NMDA-Rezeptor, ein für die Signalübertragung im Gehirn wichtiges Protein. Das Immunsystem erkennt den NMDA-Rezeptor allerdings als Fremdkörper und bildet Antikörper, immunisiert den Körper gegen das wichtige körpereigene Protein. Reindl: „Im Prinzip ist es eine fehlgeleitete Antitumorantwort.“ Manchmal kann aber auch eine vorherige Infektion mit Herpesviren zu einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis führen. Behandelt wird die – meist junge – Patientin aber wegen der Symptome einer Entzündung des Gehirns.

AH ¶

## MOG-Antikörper

Im Neurologischen Forschungslabor entwickelter zellbasierter Immunofluoreszenz-Test für MOG-Antikörper: menschliche HEK293A Zellen produzieren humanes Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), das mit einem grün-fluoreszierenden Protein (EGFP) markiert wurde (Bild links). Die Bindung von humanen MOG-Antikörpern aus dem Serum von Patientinnen und Patienten an die MOG-produzierenden Zellen wird durch eine Färbung mit roter Fluoreszenz nachgewiesen (Bild rechts).



# Neue Einblicke

Mit einem eigenen Drei-Tesla-MRT für die Forschung nimmt das Team der Neuroradiologin Elke Gizewski das menschliche Gehirn unter die Lupe.

## Core Facility

Der Drei-Tesla-Forschungs-Magnetresonanztomograf ist – gemeinsam mit einem Team von Expertinnen und Experten – das Herzstück der Core Facility „Neuroimaging Research“ der Medizinischen Universität Innsbruck. Geleitet von Elke Gizewski, Direktorin der Universitätsklinik für Neuroradiologie, steht der MRT allen Institutionen der Uni und der Klinik zur Verfügung, die neurowissenschaftliche Fragestellungen bearbeiten.



Es hat schon was, am Bildschirm Menschen beim Denken zuschauen zu können“, lacht Elke Gizewski, wobei die Direktorin der Universitätsklinik für Neuroradiologie sofort abschwächt: „Das geht so natürlich nicht.“ Doch bildgebende Verfahren gewähren dank des technischen Fortschritts stets neue Einblicke in den menschlichen Körper. Die Magnetresonanztomografie (MRT) etwa wird seit mehr als 30 Jahren in der medizinischen Praxis eingesetzt. Mit Hilfe von Magnetfeldern und hochfrequenten elektromagnetischen Wellen ermöglicht sie genaue Schnittbilder des Körperinneren, wobei Weichteile wie Gehirn und innere Organe besonders kontrastreich, differenziert und detailreich dargestellt werden können. Moderne MRT-Verfahren können aber auch die Hirnaktivierung über eine Änderung der Durchblutung (funktionelle MRT/fMRT) oder Stoffwechselprodukte im Gehirn (MR-Spektroskopie/MRS) messen – beide Verfahren stehen im Fokus der Forschungsarbeit der Innsbrucker Neuroradiologie, im Fall der

MRS kann sogar – dank einer „Spezialaufrüstung“ des Drei-Tesla-Forschungs-MRT – der Energiestoffwechsel im Gehirn beobachtet werden: Wo wird wann wie viel Adenosin-triphosphat synthetisiert? Wo befindet sich mehr Phosphat, wo weniger?

**AM GEHIRN** sei dies einzigartig in Österreich, betont Gizewski, in zwei Forschungsprojekten beschäftigt man sich mit der Thematik Energiestoffwechsel und Schlaganfall bzw. Hirntumore. Ein Schlaganfall führt zu einem lokal begrenzten Absterben von Hirngewebe, das keine Energie mehr verstoffwechselt. Für Gizewski und ihre Partner ist aber das Gewebe rundherum, der Grenzbereich zwischen totem und gesundem Gewebe, von Interesse. „Eine Frage ist etwa, wie viel Erholungspotenzial in diesem Areal vorhanden ist und ob sich daraus ein Prognosemarker für die Therapie erstellen lässt“, beschreibt Gizewski den Forschungsansatz.

Im onkologischen Bereich erhofft sich Gizewski eine Möglichkeit, Hirntumore zu unterscheiden. „Es gibt hoch- und niedermaligne, zudem noch Untereinheiten mit unterschiedlicher Prognose“, weiß die Neuroradiologin. Derzeit ermöglicht nur eine Biopsie eine genaue Diagnose, doch auch die muss nicht unbedingt Gewissheit bringen, hängt es doch davon ab, welche Stelle biopsiert wird. Möglich wäre, dass der Energiestoffwechsel Auskunft über den „Hot Spot“ des Tumors gibt.

Onkologie, Schlaganfallforschung, Multiple Sklerose – neuroradiologische Forschung orientiert sich zu einem großen Teil an den Kooperationspartnern. Mit Michaela Defrancesco (Seite 19) etwa nimmt man Alzheimer unter die MRT-Lupe. Die hochaufgelösten Strukturaufnahmen sollen in Kombination mit klinischen Parametern helfen, noch mehr Wissen über die Krankheit und ihre Entwicklung zu generieren.

AH 11



*„Forschungsziel ist es, durch Interventionen, Kontrolle von Risikofaktoren und kognitive Aktivierung das Ausbrechen der Alzheimer-Krankheit hinauszuzögern.“*

Michaela Defrancesco

# Marker-Suche

**Besseres Wissen über Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz soll helfen, die Erkrankung früher zu diagnostizieren, sagt Michaela Defrancesco.**

**A**ls Auguste Deter im April 1906 starb, untersuchte ihr ehemaliger Arzt das Gehirn der Toten. Unter dem Mikroskop fand er eine Menge abgestorbener Nervenzellen und Eiweißablagerungen, sogenannte Plaques, und berichtete in der *Allgemeinen Zeitschrift für Psychiatrie* „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ – seither ist die häufigste aller Demenzerkrankheiten untrennbar mit dem Namen Alois Alzheimer verbunden.

Auch wenn Morbus Alzheimer mehr als 100 Jahre später noch nicht geheilt bzw. sein Verlauf nicht gestoppt werden kann, hat die Erforschung der Krankheit große Fortschritte gemacht. So weiß man etwa, dass das unaufhaltbare Absterben cholinergischer Nervenzellen schon lange vor Ausbruch der Erkrankung beginnt. „Daher ist die Suche nach Risikofaktoren und diagnostischen Markern von großem Interesse in der Forschung“, sagt Michaela Defrancesco, Leiterin der Gedächtnissprechstunde an der Universitätsklinik für Psychiatrie I.

**ZWAR GIBT ES** auch genetische Risikofaktoren, diese hätten aber, berichtet Defrancesco, „weniger Einfluss als die beherrschbaren“.

So erhöhen die „klassischen“ Risikofaktoren für und Herz-Kreislauf-Erkrankungen selbst das Alzheimer-Risiko, Einfluss nehmen aber auch soziale Kontakte, Einsamkeit, Bildung, Sprachkenntnisse oder Reisetätigkeit.

„In der Psychiatrie fokussieren wir unsere Forschungsarbeit auf diesen Bereich“, erzählt Defrancesco. Voraussetzung sei dafür intensive Erhebungsarbeit über die Lebensführung und mentale Aktivitäten, um mit Hilfe einer Frühdiagnostik Ansatzpunkte für Interventionen zu finden, „damit die Erkrankung so spät wie möglich eintritt.“ Notwendig seien dabei auch Anpassungen der neuropsychologischen Diagnostik. „Es gibt zum Beispiel Menschen“, sagt Defrancesco, „die Defizite besser kompensieren können.“ In solchen Fällen bestehe die Gefahr, die Erkrankung zu spät zu diagnostizieren. Andere Marker, die laut Defrancesco noch besser in die klinische Testung eingebunden werden sollten, wären etwa der Umgang von älteren Menschen mit neuen Medien oder ihre Reisetätigkeit. „Reisen heißt planen, organisieren und sich auf Fremdes einstellen“, so Defrancesco. Gehe aber die Lust am Reisen verloren, könnte das ein Hinweis auf kognitive Defizite sein.

AH ¶

## Morbus Alzheimer

Die Alzheimer-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung. Sie ist für circa 60 Prozent der weltweit etwa 24 Millionen Demenzerkrankungen verantwortlich und tritt in ihrer häufigsten Form bei Personen über dem 65. Lebensjahr auf. „In Tirol sind derzeit rund 11000 Menschen an Alzheimer erkrankt“, weiß Michaela Defrancesco, „bis 2050 wird sich die Zahl auf 24000 erhöhen.“ Gemeinsam mit der Gedächtnissprechstunde Hall arbeitet die Ärztin an einer strukturierten Erhebung der mentalen Aktivitäten von Betroffenen. In Kooperation mit der Uniklinik für Neuroradiologie wird daran gearbeitet, klinische Daten mit MR-Daten zu verknüpfen, um Risikomarker zu finden bzw. den Krankheitsverlauf besser zu verstehen.

# Das Gedächtnisgen

Das Protein Satb2 beeinflusst die dreidimensionale Anordnung der Erbsubstanz DNA im Zellkern. Die Neurowissenschaftlerin Galina Apostolova konnte nun zeigen, dass dies für Gedächtnisbildung und Lernen notwendig ist.

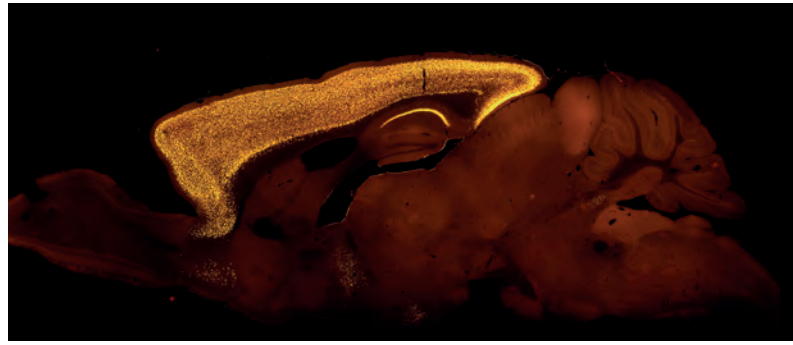
## Galina **Apostolova**

Die gebürtige Bulgarin Galina Apostolova forscht seit 2003 in Innsbruck. Sie arbeitet im Rahmen des universitätsübergreifenden FWF-Spezialforschungsbereichs zur Erforschung chronischer Erkrankungen des zentralen Nervensystems und hat darüber hinaus neben einem MUI-START-Stipendium ihre Forschungsarbeiten als Projektleiterin des FWF-Einzelprojekts „Studien zur Funktion des Genomorganisor Satb2 im adulten ZNS“ durchgeführt. Als Lehrende ist sie sowohl im Masterstudium Molekulare Medizin als auch für das FWF-Doktoratskolleg „Signal Processing in Neurons“ (SPIN) tätig.



Seit seiner Kindheit litt Henry Gustav Molaison an schwerer Epilepsie, Medikamente halfen nicht, die Anfälle wurden schlimmer, so schwer, dass Molaison nicht mehr arbeiten konnte und so nicht weiterleben wollte. 1953 entschloss er sich zu einer Operation, mit Wilbur Beecher Scoville fand er einen Neurochirurgen, der den experimentellen Eingriff durchführte – er entfernte Teile von Molaisons medialen Temporalappen auf beiden Seiten des Gehirns. Mit verheerenden Folgen. Zwar bekam man die epileptischen Anfälle in den Griff, Molaison verlor aber auch die Fähigkeit, neue Erinnerungen abzuspeichern. Bis zu seinem Tod im Jahr 2008 glaubte er, ein 27-Jähriger im Jahr 1953 zu sein, erinnerte sich an das zuvor, aber nicht an das neu Erlebte.

**MIT DEM EINGRIFF** von Scoville, der fast den gesamten Hippocampus entfernt hatte, war ein Rätsel der Medizin gelöst und der Ort der Erinnerung gefunden. Galina Apostolova, einer in Innsbruck tätigen Neurowissenschaftlerin, ist es nun gelungen, einen tieferen Blick in den Ort der Erinnerung zu werfen und dem Protein Satb2 dabei eine wichtige Rolle zuzuschreiben. Satb2 bindet an die Erbsubstanz DNA und bestimmt deren Auffaltung im Zellkern, exprimiert wird es vor allem im Gehirn, dort hauptsächlich im Hippocampus (Areal der Gedächtnisbildung) und im zerebralen Kortex (Speicherplatz der Gedächtnisinhalte). Aufgrund mehrere Beobachtungen vermutete Apostolova mit ihren Kolleginnen und Kollegen von der Gemeinsamen Einrichtung für Neurowissenschaften, dass Satb2 in Zusammenhang mit Gedächtnisbildung und Lernen stehen könnte. Um diesen Überlegungen im Labor nachgehen zu können, musste ein eigenes Mausmodell entwickelt werden. „Satb2 spielt auch eine Rolle bei der Knochenbildung. Fehlt Satb2 kommt es zu einer Spaltung des Gaumens. Junge Mäuse sterben wenige Stunden nach der Geburt, nachdem sie die erste Milch gesaugt haben, da die Flüssigkeit durch diesen Spalt in die Lunge gelangt“, sagt Apostolova. Um im Mausmodell ein Fehlen von Satb2 beobachten zu können, „mussten wir zu einem Trick greifen“. Der Trick nennt sich Cre-loxP. Er ermöglicht es, gezielt DNA-Sequenzen



in lebenden Organismen zu entfernen – im Fall von Apostolova nach einem Monat. Gemeinsam mit Nicolas Singewald vom Institut für Pharmazie der Universität Innsbruck wurden zwei Verhaltensexperimente für das Langzeit-Furcht- und das Objekt-Unterscheidungsgedächtnis entworfen. „Die Ergebnisse zeigten einen Verlust des Langzeitgedächtnisses“, resümiert Apostolova. Ein Gedächtnis, das mit Injektion von Satb2 wiederhergestellt werden konnte. Weitere Untersuchungen auf Zell- und Genebene zeigten zudem, dass Satb2 im adulten Hippocampus die Expression vieler miRNAs kontrolliert, von denen wiederum viele die synaptische Plastizität und Gedächtnisbildung beeinflussen. Über diese Kaskade spielt Satb2 daher eine wichtige Rolle bei der Regulation der Proteinsynthese in Neuronen.

„Unsere Ergebnisse unterstützen einen aktuellen Forschungstrend, in dem der Untersuchung des Zellkerns bei neuropsychiatrischen Erkrankungen eine immer größere Bedeutung zugewiesen wird. Und da Satb2 nur in den relevanten Hirnregionen vorkommt, ist zu erwarten, dass eine Beeinflussung seiner Funktionsweise durch beispielsweise entsprechende Medikamente zu weniger Nebeneffekten führt, als das bei anderen Proteinen der Fall ist. Diese Eigenschaften machen Satb2 zu einem vielversprechenden Target für die Entwicklung und Verbesserung von Therapiemöglichkeiten“, erklärt Apostolova. Satb2 ist auch aus einem weiteren Grund von Interesse: Aus genetischen Studien weiß man von einem Zusammenhang zwischen einer Satb2-Mutation und Schizophrenie. Das Innsbrucker Tiermodell könnte helfen, die genetischen Ursachen dieser Erkrankung näher zu untersuchen.

## Protein Satb2

Special AT-rich sequence binding protein 2, kurz Satb2, wird vor allem im erwachsenen Vorderhirn exprimiert. Als Transkriptionsfaktor bindet es an die Erbsubstanz DNA und bestimmt deren Auffaltung im Zellkern. Menschen mit einer Satb2-Mutation haben geistige Beeinträchtigungen, psychiatrische Erkrankungen oder Lernbehinderungen. Satb2 ist aber auch für die richtige Entwicklung der Gesichtsknochen wichtig – ein entsprechendes Gendefekt führt zu einer Fehlbildung des Gaumens.

AH ¶



# Schritt für Schritt

---

1982 begann Günther Sperk in Innsbruck mit dem Aufbau einer Abteilung für Neuropharmakologie. Ein erster Schritt, so Sperk, am Weg zum heutigen Forschungsschwerpunkt Neurowissenschaften.

*Sie sind 1982 von Wien nach Innsbruck gekommen, wechselten vom Institut des Dopamin-Papstes Oleh Hornykiewicz an das Institut von Hans Winkler. Warum?*

**GÜNTHER SPERK:** Nach meiner Dissertation habe ich in Boston am Department of Psychiatry der Harvard University psychopharmakologisch gearbeitet. Bei einem Meeting in den USA habe ich Hornykiewicz getroffen, der mich gefragt hat, ob ich beim Aufbau seines Instituts an der Universität Wien dabei sein will. Ich war dann fünf Jahre in Wien und habe mich habilitiert. Hans Winkler ist dann an mich

herangetreten, ob ich nicht nach Innsbruck an das Institut für Pharmakologie kommen will.

*Das reizte Sie mehr als Ihre Arbeit in Wien?*

**SPERK:** Winkler hatte einen Neurochemie-Hintergrund, ich habe in Wien auch neurochemisch und neuropharmakologisch gearbeitet. Winkler wollte eine Abteilung aufbauen, die sich mit dem Hirn beschäftigt, seine Vision war, in Innsbruck einen neurowissenschaftlichen Schwerpunkt aufzubauen. Das war der Grund, nach Innsbruck zu wechseln.

*Wenn Sie von „Aufbauen“ sprechen – gab es schon eine Basis?*

**SPERK:** Bis auf Winkler eigentlich nicht, die Kliniken – Psychiatrie, Neurologie – haben klinisch gearbeitet. Es ist aber auch eine Frage, wie man Neurowissenschaften definiert. Weltweit wird es als Verbund theoretischer Disziplinen gesehen, wobei es heute ein Verbund theoretischer und klinischer Disziplinen ist. Die Kliniker haben – auch in Innsbruck – wissenschaftlich enorm aufgeholt. Das hat sich aber erst Schritt für Schritt entwickelt, in Innsbruck und international, da es die Zeit war, in der die Molekularbiologie und auch die Neurowissenschaften revolutioniert wurden.

*Wer setzte nach Winkler den nächsten Schritt?*

**SPERK:** Der zweite Schritt kam von der Psychiatrie. In den 1980er Jahren erkannte Hartmann Hinterhuber als Vorstand der Universitätsklinik für Psychiatrie, dass es an der Klinik auch ein chemisches Labor braucht. Auf die Stelle wurde 1987 Alois Saria berufen, der mit Christian Humpel die Abteilung für Neurochemie aufbaute. 1993 wurde dann mit Wolfgang Fleischhacker eine Universitätsprofessur für Biologische Psychiatrie besetzt.

*Und der dritte Schritt?*

**SPERK:** Das war die Berufung von Werner Poewe an die Universitätsklinik für Neurologie, er kam 1995 wieder nach Innsbruck zurück. Poewe hat die klinischen Neurowissenschaften vorbildlich aufgebaut, die Abteilungsleiter sind auch immer Wissenschaftler – Physician Scientists: Kliniker wie Gregor Wenning, Klaus Seppi oder Thomas Berger arbeiten auch wissenschaftlich im Labor. Das, was ursprünglich Neurowissenschaften – von der Neurochemie kommend – war, hat dann sukzessive die Klinik erfasst. Heute sieht man im Bereich der Grundlagenforschung keinen Unterschied mehr zwischen Psychiatern, Neurologen und Pharmakologen.

*Sie haben bislang nur die Klinik erwähnt.*

**SPERK:** In den 1990er Jahren wurden die Neurowissenschaften in Österreich in Hinblick auf die Gründung eines Hirnforschungszentrums evaluiert. Das Zentrum wurde dann zwar in Wien gegründet, Innsbruck bekam aber – aufgrund der schon vorhandenen Stärke – die Zusage für das Neurowissenschaftliche Institut, heute die Gemeinsame Einrichtung für Neurowissenschaften. 2002 wurde Klaus Dechant vom Max-Planck-Institut in

München auf die Professur berufen, was die theoretischen Fächer wiederum sehr beeinflusst hat. Es wurden dann weitere Lehrstühle mit Neurowissenschaftlerinnen – Christine Bandtlow für Neurobiochemie aus Zürich und Michaela Kress an der Physiologie aus Erlangen – besetzt. Dazu kamen dann aus Oxford Francesco Ferraguti für Neuropharmakologie und aus Heidelberg Lars Klimaschewski für Neuroanatomie: Die Theorie war damit ebenfalls ausgezeichnet aufgestellt.

*Und bekam gemeinsam mit der Klinik durch neue Infrastruktur ein passendes Umfeld.*

**SPERK:** Ja, die Besetzung der Neuroradiologie mit Elke Gizewski und die Berufung von Christoph Scherfler als Professor für Computational Neuroscience haben die klinischen Neurowissenschaften sehr verstärkt. Es wurde in den Geräteaufbau investiert, die Core Facilities Biooptics und Neuroimaging Research wurden gegründet, der FWF genehmigte zuerst ein Nationales Forschungsnetzwerk „Fear and Anxiety“, dann den Sonderforschungsbereich „Cell signaling in chronic CNS disorders“, es entstanden PhD-Programme für Kliniker und Theoretiker sowie mit SPIN ein vom FWF gefördertes Doktoratskolleg.

*Noch einmal zurück zu Ihrem Start in Innsbruck: Wie haben Sie 1982 eigentlich die Universität Innsbruck wahrgenommen?*

**SPERK:** Ähnlich wie die Wiener Universität, nur kleiner. Die Forschungslandschaft war vergleichbar, es gab nur wenige Institute, die international publiziert haben. In Wien waren das wie in Innsbruck die Biochemie, die Pharmakologie und die Interne. Es wurde noch sehr viel auf Deutsch publiziert ...

*... was aus heutiger Sicht nur mehr schwer vorstellbar ist.*

**SPERK:** Das wurde damals einfach nicht so gesehen. Auch aus der Überlegung heraus, dass am Beginn des 20. Jahrhunderts fast alles auf Deutsch publiziert wurde, da die deutschsprachige Universitätslandschaft führend war. In dieser Zeit wurde auch von Amerikanern und Engländern auf Deutsch publiziert.

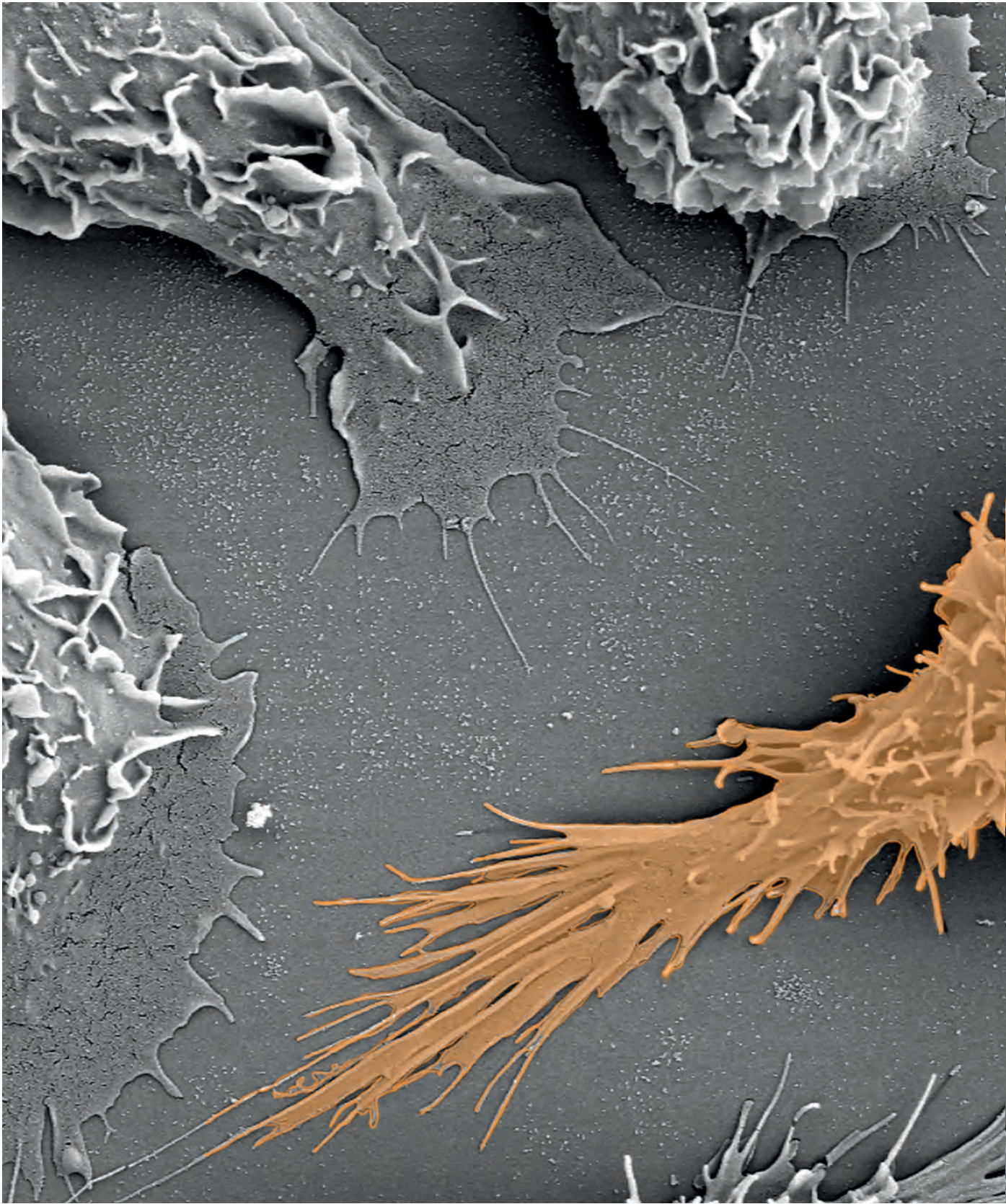
*Wann kam es denn zum Sprachwechsel?*

**SPERK:** Das verlief kontinuierlich, 1980 begann sich Englisch zu etablieren, 1990 dürfte es etabliert gewesen sein, auch zusammenhängend – nicht nur bei den Neurowissenschaften – mit den Neuberufungen. **AH ¶**

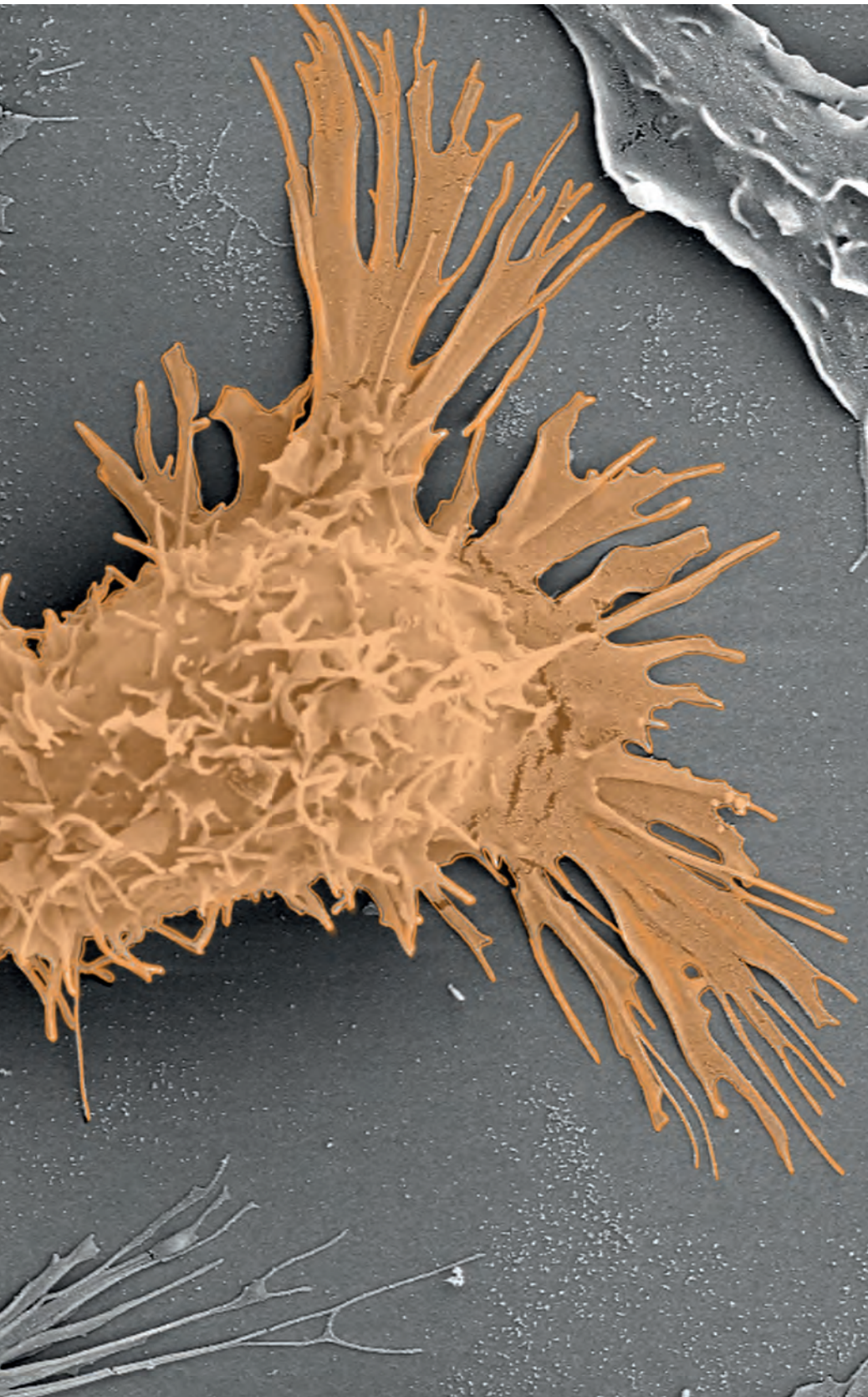
## Günther Sperk

1946 in Salzburg geboren, studierte Günther Sperk in Wien Pharmazie und dissertierte anschließend bei Hans Tuppy zum Thema „Adenosintriphosphatasen in Pflanzenmitochondrien“. Danach war er Universitätsassistent am Institut für Biochemie, forschte in den USA an der Harvard Medical School, am Massachusetts General Hospital und am Mailman Research Center und kehrte 1978 an das Institut für Biochemische Pharmakologie in Wien zurück. 1982 übernahm Sperk die Arbeitsgruppe für Neuropharmakologie an dem von Hans Winkler geleiteten Pharmakologischen Institut der Universität Innsbruck, 1991 wurde er zum Professor für Biochemische Pharmakologie ernannt. 1999 lehnte er einen Ruf als Professor für Biochemie und Molekulare Pharmakologie des Zentralnervensystems an das Wiener Hirnforschungszentrum ab. Von 2009 bis 2013 war Sperk Vize-Rektor für Forschung an der Medizinischen Universität Innsbruck. Der Verfasser von über 150 Originalarbeiten wurde für seine wissenschaftlichen Leistungen mehrfach ausgezeichnet.









Im Detail:  
**Makrophagen**

Fresszellen, Makrophagen, sind ein Teil der ersten Immunbarriere im Körper. Sie erkennen körperfremde Proteine oder Glycoproteine, wie etwa auf Oberflächen von Viren und Bakterien, und vernichten diese Eindringlinge. Die Vorläuferzellen wurden im Labor an der Division für Zellbiologie der Medizinischen Universität Innsbruck aus dem Knochenmark isoliert und in einer Gewebekultur zu Makrophagen differenziert. Die Rasterelektronen-Mikroskopie wurde von Kristian Pfaller (Histologie) fotografiert und eingefärbt.

## Neuberufung, die 1.

Im März 2017 trat Thomas Müller seinen Dienst als neuer Direktor der Innsbrucker Uniklinik für Pädiatrie I an. Der Kinderarzt, Forscher und Lehrer fungierte zuletzt als stellvertretender Klinik-Leiter. Müller absolvierte sein Studium sowie seine Facharztausbildung in Innsbruck und habilitierte 2002. „Die kleinen Patientinnen und Patienten sowie deren Eltern stehen für mich im Zentrum



einer akademischen Medizin. Als Chef ist es meine Aufgabe, gute Rahmenbedingungen dafür zu schaffen, dass alle Kinder und Jugendlichen die modernste und bestmögliche Behandlung bekommen“, erklärt Müller.

Einer der Schwerpunkte der Pädiatrie I liegt in der Versorgung krebskranker Kinder aus Westösterreich und Südtirol. Bis zu 75 Neuerkrankungen werden pro Jahr behandelt. Die Therapie erfolgt neben der so wichtigen engen Zusammenarbeit mit den Eltern fachübergreifend nach den Prinzipien der „evidenced based medicine“. „Die häufigste Krebserkrankung bei Kindern ist die akute lymphatische Leukämie, dabei erreichen wir eine Heilungsrate von 94 Prozent und liegen international gesehen an vorderster Spitze“, weiß Müller. „Neben dem Versorgungsauftrag ist es uns ein sehr wichtiges Anliegen, die Forschung in personalisierte Konzepte einzubinden.“



## Ein gemeinsames Dach

Nach zwei Jahren Planung sind in der Fritz-Pregl-Straße 3, einem 1976 eröffneten Gebäude der Medizinischen Universität Innsbruck, nun die Baufirmen am Werk. „Für uns ist das Sanierungsprojekt ein wichtiger Meilenstein“, meint Rektorin Helga Fritsch. Das Gebäude wird komplett „entkern“ und bis auf das Stahlbetonskelett ausgeräumt, danach erfolgt die Umwandlung in ein modernes Büro- und Hörsaalzentrum, die Planung erfolgte durch die GSSG Architektur ZT GmbH. In den unteren sechs Geschossen – inklusive einem Audimax mit 480 Plätzen – werden die Vorlesungen, die Praktikumsübungen und der Kleingruppenunterricht stattfinden. In den obersten vier Geschossen sind künftig ausschließlich Büros und Verwaltungsräume angesiedelt. „Insgesamt werden ca. 35 Millionen Euro in das Projekt investiert“, sagt Hans-Peter Weiss, Geschäftsführer der BIG.



## Internationale FWF-Projekte

Für die Förderung von inhaltlich stark integrierten, bilateralen Forschungsprojekten hat der FWF Abkommen mit verschiedenen internationalen Partnerorganisationen abgeschlossen. 2017 wurden fünf Projekte im Rahmen von internationalen Programmen genehmigt, die unter der Leitung oder Beteiligung der Medizinischen Universität Innsbruck abgewickelt werden. An den Forschungsvorhaben sind beteiligt: Rudolf Glückert (Uniklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde), Sylvia Bösch (Uniklinik für Neurologie), Florentine Marx-Ladurner (Sektion für Molekularbiologie), Michael J. Ausserlechner (Uniklinik für Pädiatrie I) sowie Michael Blauth (Uniklinik für Unfallchirurgie).

## Neuberufung, die 2.

Auch die Uniklinik für Pädiatrie III hat einen neuen Direktor, mit Ralf Geiger berief die Medizinische Universität Innsbruck einen erfahrenen Kinderkardiologen. Schwerpunkte dieser Klinik sind die Kinderkardiologie sowie das Spektrum chronischer Lungenerkrankungen. Für Geiger war der Dienstbeginn im April 2017 nicht nur ein Neustart, sondern auch eine Rückkehr nach Innsbruck.



Der 58-Jährige war zuletzt Primar an der Pädiatrie des Krankenhauses Bruneck, davor war er stellvertretender Leiter der Innsbrucker Pädiatrie III. Zudem hat der gebürtige Frankfurter in Innsbruck studiert, habilitiert und seine Facharztausbildung abgeschlossen.

Herzfehler gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen bei Kindern. Von 1000 Neugeborenen haben rund acht bis zehn Säuglinge einen angeborenen Herzfehler. „Der Fortschritt in der Medizin ermöglicht heute in den meisten Fällen eine erfolgreiche Behandlung. Kinderherzen haben ein großes Regenerationspotenzial“, erklärt Ralf Geiger. „Das Wichtigste ist daher die korrekte Diagnose, damit eine Störung möglichst frühzeitig erkannt werden kann. Dann müssen wir über die bestmögliche Behandlung entscheiden. Die Qualität steht dabei im Zentrum“, sagt Geiger.

## Leistungsschau

Eine beeindruckende Leistungsschau junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Bereich der Life Sciences bot im Mai das „Life Science PhD Meeting Innsbruck 2017“. Über 150 Doktorandinnen, Doktoranden und Post-Docs beider Innsbrucker Universitäten präsentierten ihre innovativen Forschungsarbeiten im Rahmen der zweitägigen Veranstaltung im Centrum für Chemie und Biomedizin. „Die Zusammenarbeit am Life Science Standort Innsbruck wird dadurch besonders betont und gefördert“, erklärte Bernhard Flucher, Mitorganisator des Meetings und langjähriger Leiter des FWF-Doktoratsprogramms „Molekulare Zellbiologie und Onkologie“.

## Doktorjubiläum

Im Rahmen des Goldenen Doktorjubiläums feierten im Mai



zahlreiche Doktorinnen und Doktoren im Congress Innsbruck ihre 1967 erfolgte Promotion. Helga Fritsch, Rektorin der Medizinischen Universität Innsbruck, dankte den Anwesenden für ihre Teilnahme und ihre Verbundenheit mit ihrer Alma Mater. „Es ist uns wichtig, dass Sie Teil unserer akademischen Familie sind und bleiben.“



## Optimierte Hirnstammimplantate

Seit Jänner läuft an der Medizinischen Universität Innsbruck das Bridge-Projekt „navABI“. In enger Kooperation des Medizintechnik-Spezialisten MED-EL, der Uniklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde sowie der Uniklinik für Neurochirurgie soll in dem Projekt die chirurgische Implantation von Hörimplantatelektroden an den Hirnstamm optimiert werden.

Fehlt der Hörnerv bzw. ist er beschädigt, kann neuraler Hörverlust auftreten, dieser ist in der Regel hochgradig und dauerhaft. Einzig ein Hirnstammimplantat kann Abhilfe schaffen, da der Nerv nicht in der Lage ist, Schallinformationen an das Gehirn weiterzuleiten. In vielen Fällen kann den Betroffenen mit dieser relativ seltenen Indikation geholfen werden. In die Entwicklung neuronaler Prothesen legt die medizinische Forschung weltweit nicht nur bei Hörverlusten große Hoffnungen. Um die neuesten Erkenntnisse der auditorischen Neurowissenschaften, der navigationsgestützten Chirurgie und der Elektrostimulation umsetzen zu können, soll eine sichere, navigationsgestützte Operationsmethode für Hirnstammimplantate (Auditory Brainstem Implant, ABI) entwickelt werden.

Die exakte Positionierung eines Hirnstammimplantats im komplexen, zentralen Nervensystem des Menschen ist entscheidend für den erfolgreichen Einsatz des Gerätes. Aktuell muss der Neurochirurg die exakte Position selbst memorieren. „Es gibt kein quantifizierbares Verfahren, die optimale Implantatposition zu speichern und erneut anzufahren“, erklärt Wolfgang Freysinger von der Uniklinik für HNO die Herausforderung des Forschungsvorhabens.

Für die Entwicklung der neuen, intraoperativen Unterstützung bei solchen ABI-Eingriffen wird auf die Rhinospider-Technologie der Innsbrucker HNO zurückgegriffen. Diese völlig neuartige 3D-Navigation soll eine verbesserte und noch genauere Orientierung bei Eingriffen im komplexen Kopfbereich ermöglichen.

## FWF-Projekte

In der 63. Kuratoriumssitzung des FWF wurden an der Medizinischen Universität Innsbruck drei neue Einzelprojekte gefördert: Bernhard Flucher, Sektion für Physiologie, widmet sich dem „molekularen Mechanismus zur



Regulierung der Spannungsabhängigkeit von Kalziumkanälen“, Gregor Thalhammer, Sektion für Biomedizinische Physik, der „direkten Messung von Licht-Drehmomenten“. Gottfried Baier (im Bild), Sektion für Zellgenetik, untersucht den Signalweg des Adenosin-A2A-Rezeptors.

## Besuch aus Boston

Die jährlich in Innsbruck stattfindenden „IPOKRATES“ Seminare, die von Studierenden der Medizinischen Universität Innsbruck selbst organisiert werden, erfreuen sich großer Beliebtheit. 2017 waren Clifford Lo und John Graef von der Bostoner Harvard Medical School zu Gast. IPOKRATES steht für „International Postgraduate Organisation for Knowledge Transfer, Research and Teaching Excellent Students“ und wurde 1984 vom österreichischen Kinderarzt Georg Simbruner gegründet. Simbruner war 2002 an die Innsbrucker Uniklinik für Neonatologie berufen worden.



# Geformtes Licht

Alexander Jesacher forscht zu unterschiedlichen mikroskopischen Verfahren vor allem im Fachbereich der programmierbaren Optik.

Der 38-jährige Osttiroler Alexander Jesacher wollte schon als Kind Erfinder werden. Die Entscheidung, Physik zu studieren, war schließlich auch aus heutiger Sicht die richtige und dürfte außerdem von zwei weiteren Begebenheiten in seiner Jugend begünstigt worden sein. „Einerseits gab es im elterlichen Wohnzimmer stets Gelegenheit, in den zahlreichen populärwissenschaftlichen Büchern und Zeitschriften meines Vaters zu stöbern, andererseits vermisste ich während der Schulzeit in der HTL die tiefer gehende Theorie“, erzählt Alexander Jesacher, dessen Interesse an den grundlegenden Phänomenen der Natur schließlich zu einem Physik-Studium an der Universität Innsbruck führte. Die Verbindung zur Sektion für Biomedizinische Physik ergab sich schon mit Diplom- und Doktorarbeit, die er auf dem Gebiet der Experimentalphysik unter Stefan Bernet, dem stellvertretenden Leiter der Abteilung, abschloss.

Hier hat Jesacher jenen Arbeitsplatz gefunden, an dem er seinen „Erfindergeist“ anwendungsorientiert ausleben kann. „Neben dem ausgesprochen guten Arbeitsklima an der Sektion zeichnet sich mein Arbeitsplatz vor allem durch ein top ausgestattetes Labor

aus, das wir dem ERC Advanced Grant meiner Chefin verdanken“, betont Jesacher, der nach seinem Doktorats-Studium im Studiengang „Image guided diagnosis and therapy“ am Department für Engineering Science an der Universität Oxford ein weltweit führendes Institut auf dem Gebiet der adaptiven Optik kennenlernen durfte und diesen Forschungsfokus beibehalten hat.

„Der Ausgleich von Aberrationen, also Abweichungen von der idealen optischen Abbildung, ist ein spannendes Forschungsfeld, in dem sich aktuell sehr viel verändert und bewegt“, so der junge Physiker, der sich neben der optischen Mikromanipulation auf die Entwicklung von Anwendungen für räumliche Lichtmodulatoren, sogenannten Spatial Light Modulators (siehe Kasten) spezialisiert hat. „Bei der adaptiven Optik, einer Anwendung von SLMs, werden vorhandene Verzerrungen, die durch die Gewebeschichten einer Probe entstehen, kompensiert und es entsteht ein klares Bild“, erklärt Jesacher den Mehrwert für die diagnostische Medizin. Die Technik leitet sich ursprünglich aus der Astronomie ab, wo dasselbe Konzept für große erdgebundene Teleskope funktioniert, um Luftturbulenzen in der Atmosphäre auszugleichen. **DH/RED**

## Laser-Labor

Im Labor für „Biomedizinische Laseranwendungen“, das von Monika Ritsch-Martel und Stefan Bernet gemeinsam geleitet wird, entstehen jene Technologien, die den Einsatz von Licht für relevante (bio)medizinische Anforderungen ermöglichen. Ein Forschungsgegenstand sind sogenannte Spatial Light Modulators, elektro-optische Elemente, mit denen Licht praktisch beliebig geformt werden kann.

# An einer Sache dranbleiben

Sabine E. Hofer, die Leiterin der Diabetes-Ambulanz an der Universitätsklinik für Pädiatrie I, forscht zum Thema Diabetes im Kindesalter.

In den letzten zehn Jahren hat sich die Zahl der Kinder mit Diabetes Typ 1 verdoppelt. Bei dieser Stoffwechselerkrankung handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, in deren Rahmen die Bauchspeicheldrüse kein Insulin mehr erzeugt, sodass dieses Defizit zeitlebens medikamentös ersetzt werden muss. „Auch wenn Typ 1 Diabetes zwar eine unheilbare, jedoch gut behandelbare Erkrankung ist, stellt die Erstdiagnose Kinder, Eltern und andere Betreuungspersonen vor große Herausforderungen“, betont Sabine Hofer, an deren Diabetes-Ambulanz besonderer Wert auf eine umfassende und gezielte Schulung gelegt wird, um sowohl akute Komplikationen als auch gefürchtete Langzeitschäden bestmöglich einzudämmen. An erster Stelle steht dabei der richtige Umgang mit intensivierten Behandlungsmethoden – Insulinpens oder Insulinpumpen –, um bei neu erkrankten Kindern und Jugendlichen eine optimierte und im Normbereich liegende Stoffwechseleinstellung zu erreichen. „Vor allem Kleinkinder leiden häufig unter Blutzuckerschwankungen, nehmen Unterzuckerungen nicht richtig wahr oder können diese ihren Eltern nicht richtig vermitteln. In dieser Altersgruppe zeigt die Therapie mit Insulinpumpe, die technisch ständig weiterentwickelt wird, deutliche Vorteile“, so die Expertin.

Um eine solche Weiterentwicklung handelt es sich auch bei der sogenannten Künstlichen Bauchspeicheldrüse (artificial pancreas) – ein modernes System, das Sabine Hofer im Rahmen des EU-Projekts KidsAP (Kids artificial pancreas) genauer unter die Lupe nehmen wird. „Bei dieser zukunftsweisenden Behandlungsmethode kommt ein kontinuierlich messender Glucosesensor zur Bestimmung

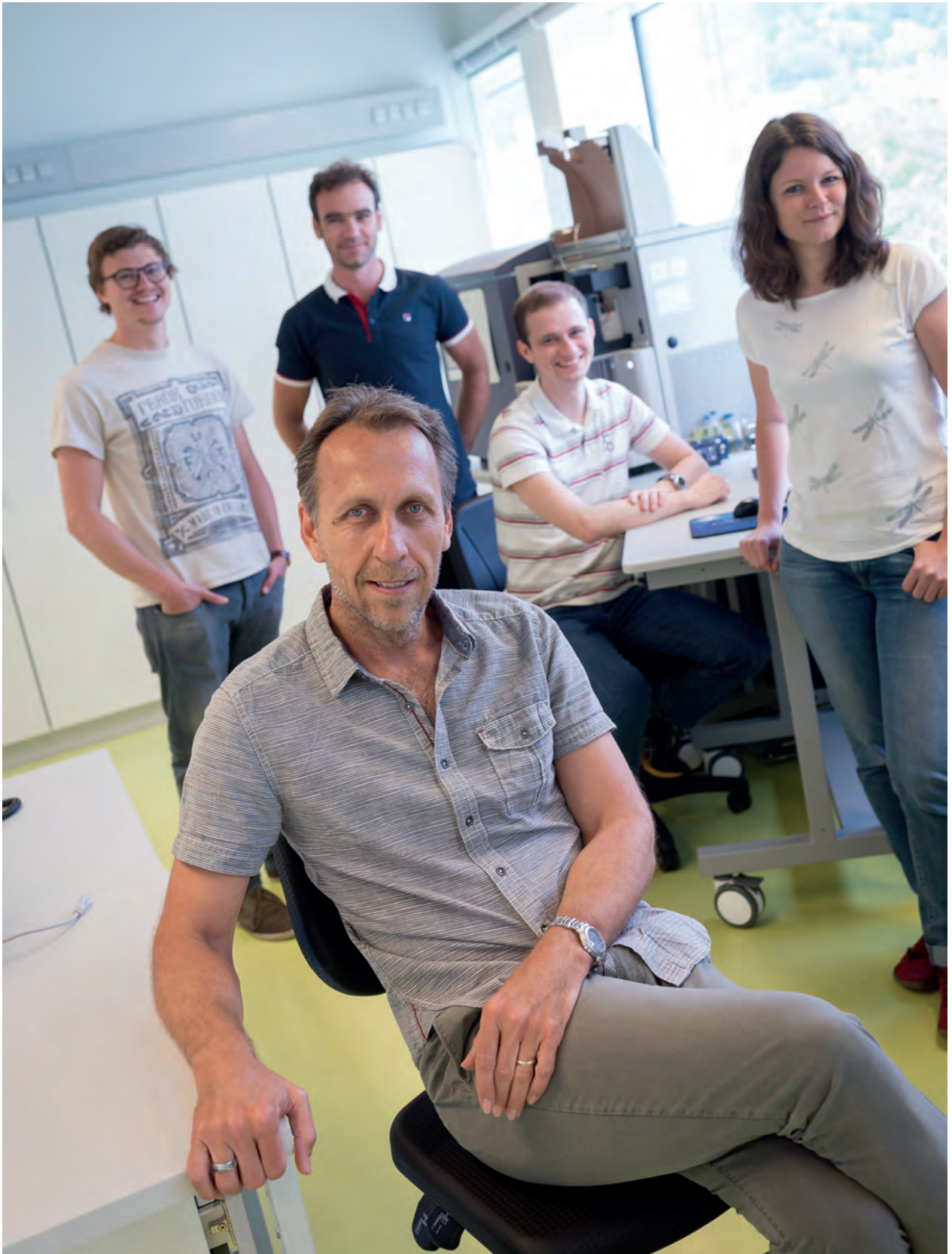


des interstitiellen Zuckerwertes, eine Pumpe zur gezielten Insulinabgabe sowie ein mobiles Gerät (smart phone), das die Messdaten des Sensors auswertet und den Glukose-Insulin-Regelkreis der Pumpe steuert, zum Einsatz“, erklärt Hofer.

Dass der kindliche Diabetes einmal so im Zentrum ihrer wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit stehen würde, war zwar nicht von vornherein geplant, hängt aber trotzdem mit Sabine Hofers Zielstrebigkeit und ihrem Willen „an einer Sache dranzubleiben“ zusammen. Die in Bad Häring geborene und aus einer Arbeiterfamilie stammende begeisterte Forscherin ist ihren Eltern noch heute dankbar, ihr ein Medizinstudium in Innsbruck ermöglicht zu haben. „Die Kinderheilkunde hat es mir dann angetan, sodass ich meine Facharztausbildung in Pädiatrie gemacht habe. Um molekularbiologische Forschungsmethoden zu erlernen, bin ich anschließend an das Institut Pasteur in Lille und dann für ein Jahr an das Westmead Children’s Hospital in Sydney gegangen“, erzählt die Diabetologin, die während dieser Forschungsaufenthalte auch schon ihrem Habilitationsthema „Diabetes im Kindesalter“ näher kam. DH/RED ¶

**„Vor allem Kleinkinder leiden häufig unter Blutzuckerschwankungen, nehmen Unterzuckerungen nicht richtig wahr oder können diese ihren Eltern nicht richtig vermitteln.“**

Sabine E. Hofer



Im Fokus von Andreas Villunger und seinem Team (v.re.: Valentina Sladky, Manuel Haschka, Luca Fava, Fabian Schuler) steht der Multiproteinkomplex PIDDosom.

# Verhinderte Verdopplung

Das Protein p53 spielt eine wichtige Rolle, wenn es in Zellen zu Schädigungen kommt. Ein Team rund um Andreas Villunger entschlüsselte einen neuen Aktivierungsmechanismus von p53. Dieser verhindert nach einer fehlerhaften Zellteilung, dass es zu einer ungleichen Chromosomen-Verteilung in der Zelle kommt – ein Merkmal vieler Tumorzellen.

Normalerweise ist der Wächter im Ruhezustand. „Das Protein p53 kommt in jeder gesunden Zelle vor, wird aber auf niedrigem Niveau gehalten“, sagt Andreas Villunger, Leiter der Sektion für Entwicklungsimmunologie am Biozentrum der Medizinischen Universität Innsbruck. Verantwortlich dafür ist wiederum ein anderes Protein MDM2, ein Regulator, der p53 sozusagen in eine Mülltonne entsorgt. Onkogener Stress aber unterdrückt den Inhibitor MDM2, der p53-Spiegel steigt – und der Wächter des Genoms erwacht. p53 nimmt die Arbeit auf und reguliert eines oder mehrere seiner Zielgene, die an der Zellzyklus-Kontrolle, Apoptose-Induktion oder DNA-Reparatur beteiligt sind. „MDM2 ist ein interessantes Protein, da es die Stabilität von p53 auf verschiedene Arten beeinflussen kann und auch selbst auf unterschiedlichste Weise aktiviert und reguliert wird“, erklärt der Entwicklungsimmunologe Villunger. Mit seinem Team konnte er nun eine neue Verbindung zwischen p53 und MDM2 aufklären – obwohl diese Ebene des Signalwegs vorerst gar nicht Ziel der Arbeit war.

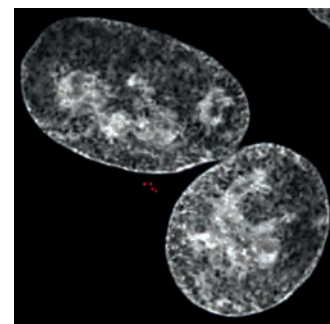
In den Fokus des Interesses der Innsbrucker Forscherinnen und Forscher war ein als PIDDosom bekannter Multiproteinkomplex

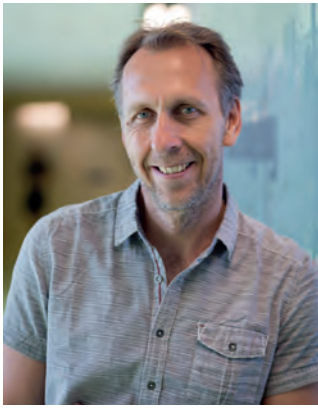
gerückt. Der aus den Proteinen PIDD1, RAIDD und Caspase-2 bestehende Komplex wurde bislang in der Literatur, so Villunger, „unterhalb von p53 angesiedelt“ – p53 aktiviert das PIDDosom, dieses löst die Apoptose aus. Der programmierte Zelltod begleitet Villunger schon durch seine ganze Forscherlaufbahn, vor allem die darin involvierten Mitglieder der Bcl-2-Familie, die wiederum von p53 reguliert werden können. Eine Regulierung des PIDDosoms durch p53, wie in der Literatur angeführt, konnte die Gruppe im Labor allerdings nicht reproduzieren. „Wir sind dann von der Hypothese, dass der PIDDosom-Komplex etwas mit dem Zelltod zu tun hat, abgegangen und haben uns überlegt, ob er nicht etwas mit der Zellzyklusregulation zu tun haben und oberhalb von p53 angesiedelt sein könnte“, berichtet Villunger.

**DIE ZELLTEILUNG IST** ein eng regulierter Prozess. Nach erfolgreicher, höchst präziser Verdoppelung des Genoms erfolgt in der Regel die Abschnürung und Teilung einer Mutterzelle in zwei Tochterzellen. In dem komplexen Prozess spielen unter anderem bestimmte Proteinstrukturen, die Zentrosomen, eine wichtige Rolle. Wird allerdings der

## Falsche Teilung

Die Fluoreszenzmikroskop-Aufnahme zeigt das Innere einer Krebszelle nach fehlerhafter Zytokinese: Man sieht zwei Zellkerne (weiß) und vier rote Punkte, die zwei Zentrosomen markieren, die jeweils aus zwei Zentriolen aufgebaut sind. Zentrosomen sind wichtige Organellen, die das Zytoskelett in der Zelle organisieren und die nach einem Zytokinesefehler doppelt vorkommen.





## Andreas Villunger

1972 in Innsbruck geboren, studierte Andreas Villunger Biochemie und Mikrobiologie an den Universitäten Salzburg und Innsbruck, wo er 1996 promovierte. Nach mehreren Forschungsjahren am Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research in Melbourne kehrte er 2003 nach Innsbruck an die Medizinische Universität zurück. 2004 habilitierte er sich im Fach Immunologie, 2007 wurde er Professor für Entwicklungsimmunologie und Leiter der gleichnamigen Sektion des Biocenter Innsbruck. Andreas Villunger wurde mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet, unter anderem mit dem START-Preis 2003.

Prozess der Abschnürung gestört, kommt es zum Abbruch – die Folge ist eine Zelle mit zwei Kernen und zwei Zentrosomen, statt einem zweifachen Chromosomensatz (diploid) hat die Zelle einen vierfachen Chromosomensatz (tetraploid). Um solche Zellen vor unkontrolliertem Wachstum und chromosomaler Instabilität – zwei potenzielle Faktoren einer Tumorevolution – zu schützen, wird die Kontrollfunktion des Proteins p53 benötigt.

„Wir konnten zeigen, dass durch die Ansammlung von Zentrosomen der PIDDosom-Proteinkomplex aktiv wird“, nennt Villunger eine Erkenntnis der von Erstautor Luca Fava verfassten und im renommierten Journal *Genes & Development* publizierten Arbeit. Mit biochemischen und zellbiologischen Verfahren konnte man noch mehr ins Detail gehen und erstmals nachweisen, dass das eisenabhängige Enzym Caspase-2 das Protein MDM2 schneidet und somit inaktiviert – was wiederum zu p53-Aktivierung führt. „Dass MDM2 gespalten werden kann und dadurch an p53 bindet, ist schon beschrieben worden“, sagt Villunger, neu sei die Beschreibung des Signalwegs: „Diese Fehler während der Zellteilung kommen immer wieder vor, daher gibt es auch den Kontrollmechanismus, denn eine Teilung tetraploider Zellen spielt bei der Tumorentstehung eine Rolle.“

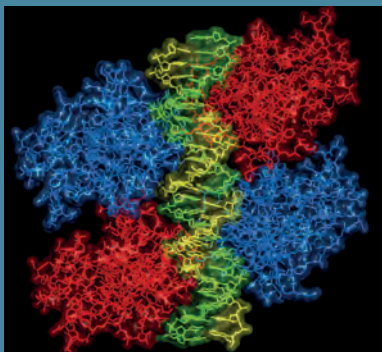
**DOCH WAS PASSIERT** nun mit den fehlerhaften Zellen? Aktives p53 führt zu einem Zellarrest, das Wachstum wird gestoppt, der weitere Verlauf ist unterschiedlich. „Zellen, die mit Blutbildung zu tun haben, reagieren sehr sensitiv auf diese Fehler und sterben“, erläutert der 49-Jährige, in Epithelzelltumoren

verbleiben die Zellen – teilweise sogar über einen längeren Zeitraum – in ihrem Zellarrest. „Warum das so ist, wissen wir noch nicht“, räumt Villunger ein, mit seinem Team will er – unter anderem mit Unterstützung des FWF und der Christian Doppler Forschungsgesellschaft – der Frage aber nachgehen. Besonders interessant sei etwa, was mit den „arretierten“ Zellen geschieht. „Sie teilen sich nicht weiter, sind nicht tot, werden aber auch nicht entfernt, kommunizieren sogar mit ihrer Umgebung“, beschreibt Villunger diese Art von „Schläfer-Zellen“.

Könnte etwa bei p53-Verlust – dies ist bei mehr als 50 Prozent aller menschlichen Tumore zu beobachten und beschleunigt das Tumorwachstum – der Zellarrest aufgehoben werden und sich der doppelte DNA-Gehalt der Zelle wieder verdoppeln? Oder wird die Information ungleichmäßig verteilt und somit Aneuploidy, ein Merkmal von Tumoren mit schlechter Prognose, verursacht?

Aber auch den Zusammenhang zwischen dem PIDDosom und p53 will Andreas Villunger noch genauer untersuchen – gibt es etwa schon zugelassene Medikamente, welche den PIDDosom-Proteinkomplex beeinflussen? Interessant seien die Fragestellungen eben daher, da sich PIDDosom „oberhalb“ von p53 befindet. „Unsere Überlegungen fußen darauf, p53 früh in Tumoren zu aktivieren, bevor es verloren geht“, hält der Innsbrucker fest. Der nun entschlüsselte Aktivierungsmechanismus von p53 könnte daher neue Ansätze für Krebstherapien eröffnen – schließlich wird durch das PIDDosom der Wächter des Genoms aus seinem Ruhezustand erweckt.

AH 11



## Der Wächter des Genoms

Das Gen p53 wird wegen seiner speziellen Schutzfunktion auch „Wächter des Genoms“ genannt. Entdeckt wurde es im Jahr 1979 – unabhängig voneinander – von Arnold Levine, Albert B. DeLeo und David P. Lane. p53 bzw. das daraus codierte Protein p53 wird aktiv, wenn es in Zellen zu Schädigungen kommt. Als Transkriptionsfaktor reguliert es nach einer DNA-Schädigung die Expression von Genen, die an der Kontrolle des Zellzyklus, am Auslösen des programmierten Zelltods oder an der DNA-Reparatur beteiligt sind. Somit kann sich kein beschädigtes Genom vermehren. Wie eng der Zusammenhang zwischen p53 und einer Tumorerkrankung ist, zeigen die Zahlen: Der Transkriptionsfaktor p53 ist bei mehr als der Hälfte aller Tumorpatientinnen und -patienten durch Mutation oder Deletion inaktiviert.



# Innsbruck ist Hotspot für Medizinkongresse

Durch ihr jahrzehntelanges Know-how im Kongresswesen und die enge Zusammenarbeit mit den führenden Universitäten ist die Congress Messe Innsbruck (CMI) starker Partner für medizinische Kongresse, Tagungen und Seminare.

Tirol rangiert im Segment der internationalen Kongresse nach der weltweiten Topdestination Wien innerhalb von Österreich auf Platz 2, wie die aktuelle Kongressstatistik MIRA zeigt. Und das mit Grund: Der Leitbetrieb, die Congress Messe Innsbruck (CMI), konnte in ihrer jüngsten Vergangenheit mit Spitzenkongressen, wie etwa dem Europäischen Atherosklerosekongress (EAS) mit über 2.000 internationalen Teilnehmern oder dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für

Thoraxchirurgie (ESTS) mit rund 1.500 internationalen Teilnehmern punkten. Die Professionalität der Congress Messe Innsbruck sowie die Schönheit der Stadt Innsbruck und der umliegenden Natur seien die entscheidenden Gründe dafür gewesen, erklärte etwa ESTS-Direktor Professor **Enrico Ruffini**.

Nun erwarten die drei Häuser der Congress Messe Innsbruck – der Congress Innsbruck, die Messe Innsbruck und der congresspark igls – auch im zweiten Halbjahr ein reges Kongress-,

Seminar- und Tagungsaufkommen in ihren 39 variabel bestuhlbaren Sälen. „Unser jahrzehntelanges Know-how und unsere Expertise im Kongresswesen – vor allem durch unser hausinternes PCO (Professional Congress Organiser) – bringen wir sehr gerne regelmäßig in die vertrauensvolle Zusammenarbeit mit den führenden medizinischen Universitäten, Verbänden und Organisationen ein“, betont CMI-Direktor **Mayerhofer**.

[www.cmi.at](http://www.cmi.at)

## DREI STANDORTE UND EXZELLENTER SERVICE.

Mehr unter: **cmi.at**



**CONGRESS INNSBRUCK**  
**messe INNSBRUCK**  
**CONGRESSPARK IGLS**

Erleben Sie es selbst.  
sales@cmi.at,  
☎ +43 512 5936-0,  
www.cmi.at

**congress messe INNSBRUCK**



# Ein positiver Nebeneffekt

JAK2-Inhibitoren haben die Therapie von Myelofibrose, einer bösartigen Erkrankung des blutbildenden Knochenmarks, maßgeblich verbessert, sie können aber auch eine schon vorhandene Anämie verschlechtern. Außer Momelotinib. Dieser JAK2-Inhibitor wirkt sich sogar positiv auf die Anämie aus. Warum das so ist, konnte ein Innsbrucker Forscherteam rund um Igor Theurl klären.



Bei einem Kongress hörte Igor Theurl, dass Momelotinib zu einer Verbesserung der Anämie führt – und hatte einen ersten Verdacht.

**B**is zum Rückruf dauerte es einen knappen Monat. Zeigte sich das Pharmaunternehmen Gilead Sciences anfangs noch skeptisch gegenüber dem, was man aus Tirol gehört hatte, war man nun umso interessierter an den Innsbrucker Forschungsergebnissen, hatte der Immunologe Igor Theurl von der Universitätsklinik für Innere Medizin II doch zeigen können, warum das Medikament Momelotinib – im Gegensatz zu anderen JAK2-Inhibitoren – die Anämie bei Myelofibrose-Patientinnen und -Patienten nicht verschlechtert.

„Bei vielen Patientinnen und Patienten liegt eine Mutation in dem Protein JAK2 vor“, weiß Theurl. Die Januskinase 2 ist Teil der Signalübertragung von blutbildenden Wachstumsfaktoren, z.B. von dem aus „Sport“-Kreisen bekannten Erythropoetin (EPO), das für die Bildung roter Blutkörperchen während der Blutbildung von Bedeutung ist. Durch die Mutation ist bei einer Myelofibrose JAK2 überaktiviert, was zu einer unkontrollierten Proliferation von Blutzellen führt. Therapien mit JAK2-Inhibitoren verhindern dies, hemmen aber auch über EPO die Hämoglobin-Bildung. Die Folge ist eine Verstärkung der – bei Myelofibrose auftretenden – Anämie, die Therapie muss aufgrund zu hoher Blutarmut dann abgebrochen werden.

**BEI EINEM KONGRESS** hörte Theurl erste Ergebnisse von klinischen Studien mit dem JAK2-Inhibitor Momelotinib und dass dieser zur allgemeinen Überraschung zu einer Verbesserung der Anämie führt. Der Mediziner hatte einen ersten Verdacht – könnte Momelotinib etwa einen zusätzlichen Effekt im Eisenmetabolismus erzielen? Eisen, genauer gesagt den vor allem in der Leber produzierten Eisenregulator Hepsidin, erforscht Theurl schon seit Langem im Labor von Günter Weiss, dem Direktor der Uniklinik für Innere Medizin II an der Medizinischen Universität Innsbruck. Im Rahmen dieser Arbeit fand der Innsbrucker unter anderem heraus, dass Hepsidin auch in menschlichen Fresszellen, den Makrophagen, gebildet und dabei zytokinabhängig reguliert wird.

„Je nachdem, wie viel Eisen im Körper zur Verfügung steht, wird in der Leber Hepsidin gebildet“, erläutert Theurl. Hepsidin wiederum

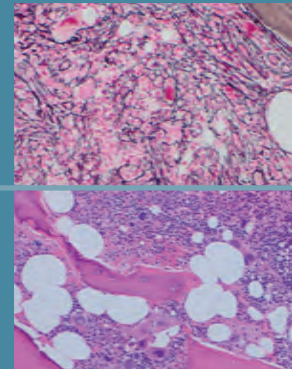
reagiert mit Ferroportin, ein Eisentransporter. „Hohe Hepsidin-Level bedeuten, dass Ferroportin blockiert und Eisen gespeichert wird, niedere Hepsidin-Level, dass Ferroportin frei ist und Eisen transportiert wird.“ Patientinnen und Patienten mit Myelofibrose, so Theurl, verfügen über einen erhöhten Hepsidin-Spiegel, Grund dürfte ein überhöhter Spiegel eines anderen Proteins (BMP6) sein. BMP6 wiederum bindet an ACVR1, ein Rezeptor mit essenzieller Funktion in der Hepsidin-Regulation. Gemeinsam mit Verena Petzer und Malte Asshoff konnte Theurl nun zeigen, dass der Pathway über BMP6 von Momelotinib, aber nicht von anderen JAK2-Inhibitoren geblockt wird. „Der small inhibitor Momelotinib ist also nicht hundertprozentig spezifisch auf JAK2 gerichtet“, sagt Theurl. Sozusagen als positive Nebenwirkung inhibiert Momelotinib auch ACVR1, die „Eisen-Blockade“ wird aufgehoben und das Spurenelement kann seine wichtige Aufgabe für die Blutbildung übernehmen.

**DIESER POSITIVE** „Nebeneffekt“ stieß auch auf das Interesse von Gilead, „aber nicht als ungewollter, sondern als möglicherweise bewusst eingesetzter“. In den Labors des Pharmaunternehmens wurden die Innsbrucker Arbeiten gecheckt und bestätigt, Theurl bekam grünes Licht für weitere Untersuchungen. „Aufgrund der erhöhten Hepsidin-Spiegel präsentieren sich Myelofibrose-Patientinnen und -Patienten mit einer Anämie sehr ähnlich jenen mit ACD, der Anämie bei chronischer Erkrankung, mit einer Eisenrestriktion in Makrophagen und einer verminderten Verfügbarkeit dieses Metalls für die Blutbildung“, erklärt Theurl.

Diese häufige Form der Blutarmut tritt vor allem bei Personen auf, die an Tumoren, chronischen Infektionen oder Autoimmunerkrankungen leiden, und steht schon seit geraumer Zeit im Fokus der Forschungsarbeit von Igor Theurl. Unter anderem gelang ihm erstmals die Etablierung eines Tiermodells für ACD. In diesem Modell konnte Theurls Arbeitsgruppe nachweisen, dass Momelotinib auch bei ACD einen ausgezeichneten Effekt erzielt, „womit wir eindrucksvoll zeigen konnten, dass die Inhibition von ACVR1 mit small molecules großes therapeutisches Potenzial für die Therapie der ACD besitzt.“ **AH** ¶

## Myelofibrose

Die Myelofibrose ist eine seltene, aber lebensbedrohliche, chronische Erkrankung des Knochenmarks – pro Jahr erkranken weniger als einer von 100 000 Menschen daran, betroffen sind meist ältere Menschen. Bei der Myelofibrose wird das blutbildende Knochenmark zunehmend durch Bindegewebe ersetzt (Verfaserung bzw. Fibrosierung), als Folge findet die Blutbildung immer mehr in der Leber und in der Milz statt, wodurch sich Milz und Leber vergrößern. Heilen lässt sich eine Myelofibrose allein durch eine allogene Stammzelltransplantation, behandelt wird sie medikamentös. Seit einigen Jahren kommen für eine gezielte orale Therapie JAK-Inhibitoren zum Einsatz



Knochenmark mit Myelofibrose (oben), Knochenmark 24 Monate nach einer Therapie mit Ruxolitinib

## Peter Willeit

Der 1985 geborene Peter Willeit studierte von 2003 bis 2009 in Innsbruck Medizin. Seine Begeisterung für Medizin und Mathematik kombinierte er, indem er sich auf Epidemiologie spezialisierte. Willeit absolvierte seine Ausbildung in Epidemiologie (MPhil) und Public Health (PhD) an der Universität Cambridge, wo er zuletzt als University Lecturer über kardiovaskuläre Erkrankungen forschte und lehrte. 2016 kehrte der mehrfach ausgezeichnete Willeit nach Innsbruck zurück. Mit nach Innsbruck brachte er „im Gepäck“ das internationale Konsortium „Prospective Studies Of Atherosclerosis“. Ziel ist es, mit Hilfe bildgebender Verfahren, wie etwa der Ultraschallmessung an der Halsschlagader, die Entwicklung von Gefäßverkalkung besser zu verstehen. Unter Willeits Leitung fließen Daten aus derzeit 60 Studien mit rund 60 000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus allen Kontinenten in Innsbruck zusammen. „Diese Initiative erlaubt uns sehr aussagekräftige Berechnungen anzustellen“, betont Willeit.



Peter Willeit: „Besonderes Interesse am Erfassen subklinischer Erkrankungen, bevor sie klinisch manifest werden.“

# Verbesserte Prävention

In einer Meta-Studie analysierte Peter Willeit die Daten von 95 000 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern und zeigte, dass das Hormon NT-proBNP ein präziser Prognosemarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist.

Man nennt sie auch „Hormone des Herzens“, die natriuretischen Peptide. Frühlingsgefühle wecken sie allerdings nicht, vielmehr haben sie eine harntreibende, natriuretische (Natrium-Ionen-ausschwemmende) und blutdrucksenkende Wirkung. „Das Herz schüttet natriuretische Peptide aus, um dem Körper zu signalisieren, dass es überlastet ist. In der Folge kommt es unter anderem zu einer Blutdrucksenkung und damit zu einer Reduktion der Herzbelastung“, erklärt Peter Willeit von der Neurovaskulären Arbeitsgruppe der Innsbrucker Universitätsklinik für Neurologie. Natriuretischen Peptide, wie etwa das Hormon NT-proBNP (N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide), werden im klinischen Alltag häufig im Rahmen der Diagnose und der Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz gemessen.

**WILLEIT HAT NT-PROBNP** in seiner Forschung genauer untersucht, besser gesagt, hat er Daten von 40 Studien und insgesamt 95 000 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern durchforstet und analysiert. Diese Datenbank baute er während seiner mehrjährigen Forschungstätigkeit an der Universität Cambridge auf. Willeits Conclusio über die im *Journal Lancet Diabetes & Endocrinology* publizierte Meta-Analyse: Ein erhöhter Spiegel von NT-proBNP ist mit einem hohen Risiko vergesellschaftet, einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu entwickeln. Doch nicht nur diese prognostische

Rolle konnte Willeit belegen, der Forscher zeigte auch, dass die Messung von NT-proBNP – zusätzlich zu der derzeit empfohlenen Erfassung von Standardrisikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetes und Rauchen – eine bessere Risikoeinschätzung ermöglicht. „Eine systematische Erfassung des NT-proBNP-Spiegels, wie etwa im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, könnte somit dazu beitragen, Personen mit hohem Risiko frühzeitig zu identifizieren und Präventionsmaßnahmen rechtzeitig einzuleiten“, sagt Willeit.

Gerade in diesem Bereich der Primärprävention, also der mit Daten belegten Vorhersage des Erstauftretens einer Erkrankung, sieht der Epidemiologe Willeit sein bevorzugtes Forschungsinteresse. Neben den natriuretischen Peptiden konnte er auch Lipoprotein(a), ein im Blut messbares – genetisch bedingtes – Fettpartikel als zusätzlich bedeutsamen Prädiktionsmarker für Gefäßerkrankungen identifizieren. Willeits Know-how rund um Daten und Meta-Analyse und seine Begeisterung für medizinische Fragestellungen und Mathematik fließen in Innsbruck in Zukunft in die von ihm koordinierte Initiative „Prospective Studies Of Atherosclerosis“ ein (siehe links). In diesem Projekt sollen aussagekräftige Berechnungen zur Entstehung und dem Fortschreiten der Gefäßverkalkung, welche in den allermeisten Fällen dem Herzinfarkt und Schlaganfall zugrunde liegt, gemacht werden.

AH ¶

**„Die systematische Erfassung des NT-proBNP-Spiegels könnte dazu beitragen, Personen mit einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen frühzeitig zu identifizieren.“** Peter Willeit

# Der Suppenkoch

---

Eher zufällig begab sich der Biochemiker Markus Keller auf die Spur des Ursprung des Lebens. Seine Experimente in einem simulierten Ur-Ozean zeigen die Entstehung wichtiger Stoffwechselmechanismen vor vier Milliarden Jahren.





Nach Cambridge ging Markus Keller wegen der Hefe. Im Labor des Mikrobiologen Markus Ralser wollte er den Kohlenstoffwechsel in alternden Hefezellen genauer unter die Lupe nehmen. Zurückgekommen ist Keller drei Jahre später mit mehreren vielbeachteten Publikationen im Gepäck. Mit Hefe hatten sie allerdings wenig zu tun, dafür lieferten sie völlig neue Einblicke in die Entstehung des Lebens – der Sprung von der Hefe in die Ursuppe gelang dem Tiroler Biochemiker mit Hilfe der Technik: Massenspektrometrie kombiniert mit Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatografie (HPLC).

„Für meine geplante Arbeit am Kohlenstoffwechsel musste ich zuerst Methoden entwickeln, um die Stoffwechselwege in der Hefe überhaupt beobachten zu können“, erinnert sich Keller. Mit diesem Methodenset näherte er sich der nächsten Fragestellung: „Wie muss ich die Hefeextrakte behandeln, damit sich das metabolische Profil nicht ändert, wenn ich einzelne Metaboliten extrahiere?“ Unter anderem heizte Keller seine Metabolitenstandards auf 70 Grad Celsius auf – und stellte fest, dass sich Stoffwechselprodukte bei dieser Temperatur relativ rasch in andere Stoffwechselprodukte umwandelten. „Ribose-5-phosphat wurde zu Ribulose-5-phosphat und Xylose-5-phosphat, Fructose-6-phosphat zu Glucose-6-phosphat“, nennt er zwei Beispiele. Ein Schema all dieser Einzelbeobachtungen ergab ein interessantes Bild, nämlich „ein ähnliches zu den Stoffwechselwegen, wie sie in menschlichen Zellen ablaufen. Diese werden aber von Enzymen katalysiert“. Wenn das schon in aufgeheiztem Wasser zu beobachten ist, fragten sich Keller und Ralser, wie schaut das in an-

## Die Ur-Suppe

Der nicht vollständig bekannte Mechanismus der Entstehung von Lebewesen aus organischen Stoffen wird als chemische Evolution bezeichnet. Diese begann vor etwa 4,6 Milliarden Jahren im ersten Abschnitt des Präkambriums (Erdfrühzeit). Im zweiten Abschnitt des Präkambriums, dem Eoarchaikum (4 – 3,6 Milliarden Jahren), begann die Evolution zellulärer Organismen und es entstanden Prokaryoten – seither bildet sich Leben aus Leben. Die unbekannte Mischung anorganischer und organischer Substanzen, welche die Entstehung von Leben ermöglichte, wird häufig als Ur-Suppe bezeichnet.



Markus Keller: „Unsere Arbeiten zeigen, dass ein chemisches Routensystem möglich war“.

deren Umgebungen aus, etwa solchen, in denen das Leben entstand? „Vor 3,6 Milliarden Jahren gab es aber kein doppelt-distilliertes Wasser wie in unserem Massenspektrometer“, lacht Keller. Mit Ralser suchte der Schrödinger-Stipendiat des FWF nach Experten für die Zusammensetzung des Ur-Ozeans. Sie wurden sofort fündig: Alexandra Turchyn, Department of Earth Sciences, zwei Häuser weiter in der Tennis Court Road in Cambridge.

Mit Turchyns Wissen wurde Keller zum „Suppenkoch“, rekonstruierte das Ur-Meer, wie es sich – laut Sedimentanalysen – vor fast vier Milliarden Jahren zusammengesetzt hatte. „Aus den Sedimenten lässt sich etwa eine hohe Konzentration von Eisen (II) ableiten“, sagt Keller. Im Labor wog er Metalle, löste sie auf, mixte sie zusammen. In einer anoxischen Kammer wurde so weit wie möglich der Sauerstoffgehalt der Luft reduziert. Anschließend erhitzte Keller die „Suppe“ auf 70 Grad Celsius und analysierte mittels Massenspektrometrie und HPLC die Glykolyse und den „Pentose-Phosphat-Weg“. „Einerseits sind Reaktionen, die wir vorher schon beobachten konnten, schneller abgelaufen, andererseits sind weitere Reaktionen dazugekommen“, berichtet Keller und fasst zusammen: „Die Bedingungen im Ur-Ozean begünstigen ein Netzwerk von Reaktionen, mit dem die essenziellen Metaboliten so reagieren wie in unserem heutigen Stoffwechsel.“ Was Keller ruhig und sachlich erklärt, kann wissenschaftlich durchaus als Sensation bezeichnet werden.

Als wohl eines der größten Rätsel der Wissenschaft gilt der Ursprung des Lebens. Wie konnte eine derartige Komplexität entstehen? Was war zuerst da? Proteine als Bausteine des Lebens, die einen Prozess wie den Stoffwechsel ermöglichen? Oder der Stoffwechsel, der von den Enzymen reguliert wird? „Dass es plötzlich zehn Enzyme für ein funktionierendes System gibt, ist praktisch unmöglich“, sagt Keller. Also ein System ohne Enzyme? Eben solche enzymfreie Stoffwechselwege hat das Forscherteam in Cambridge gefunden, in einem Nachfolgeprojekt wollte man wissen, ob die Glykolyse-Erkenntnisse auch für den Citratzyklus relevant sind. „Unter den gleichen Bedingungen ist relativ wenig passiert“, erzählt Keller. Allerdings findet die Glykolyse im Zytosol von Zellen, der Citratzyklus in der Matrix der Mitochondrien statt – ein anderes chemisches Umfeld, in dem Eisen-Schwefel-Cluster eine wichtige Rolle spielen. Folglich wurde Keller wieder zum Suppenkoch, spielte mit den Zutaten, eine Kombination aus spezifischen Sulfatradikalen brachte den gewünschten Erfolg: ein nicht-enzymatisches, aber dennoch hochspezifisches Pendant für den Citratzyklus, das der Struktur des modernen menschlichen Stoffwechsels gleicht.

„Unsere Arbeiten zeigen, dass ein chemisches Routensystem möglich war“, stellt Keller fest. Ein System, in dem im Laufe der Evolution Enzyme die chemischen Reaktionskaskaden optimierten. Dass ihn sein Forschungsweg vom geförderten Hefeprojekt in die reine Grundlagenforschung geführt hat, streitet der Biochemiker nicht ab, sieht aber auch Relevanz für die klinische Forschung: „Zwar beschleunigen Enzyme in unseren Zellen Reaktionen, das heißt aber nicht, dass es deswegen keine chemische Reaktion gibt.“ Ein Enzym kann z.B. bewusst mit einem Medikament blockiert werden, die chemische Reaktion läuft aber weiter – die Wirkung des Medikaments ist schwächer als erhofft. Trotzdem will sich Keller nun an der Sektion für Human-genetik der patientenrelevanten Forschung widmen. Mit Johannes Zschocke, dem Leiter der Sektion, analysiert er den mitochondrialen Lipid- und Energiestoffwechsel aus genetischer Sicht. Zum Einsatz kommt dabei – die Massenspektrometrie. AH 11



# Theorie & Praxis

Veterinärmediziner Hermann Dietrich über die Vermittlung von Sachkunde im tierexperimentellen Arbeiten, das 3R-Prinzip und dessen Grenzen.

*Sie bieten seit 1991 einen Fachkurs für tierexperimentelles Arbeiten in Theorie und Praxis an. Was war zu Beginn die Intention?*

**HERMANN DIETRICH:** In meiner praktischen Tätigkeit habe ich bemerkt, dass viele Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine gewisse Sachkunde benötigen – sowohl im theoretischen als auch im praktischen Bereich. Viele beherrschen grundlegende Handlingmaßnahmen an den Tieren nicht so, wie es sein sollte. Daher wollte ich eine Ausbildung anbieten, die zum Wohle des Tieres eine Verbesserung der Handlingtechniken bringt.

*Der Kurs orientiert sich auch an einer EU-Direktive aus dem Jahr 2010?*

**DIETRICH:** Diese EU-Direktive hat generell das Ziel, Tierversuche in allen Bereichen zu reduzieren und Richtlinien vorzugeben, wie Tierversuche durchzuführen sind. Unter anderem ist die Forderung nach Sachkunde darin enthalten. Die österreichische Gesetzgebung lehnt sich an diese Direktive an.

*Die Gesetzgebung in der EU verfolgt das „Drei-R-Prinzip“, Reduction, Refinement und Replacement. Kommt es auch im Kurs zur Sprache?*

**DIETRICH:** Ja, in Theorie und Praxis. Ziel des Kurses ist ja Refinement, Reduction praktizieren wir im Kurs selbst, indem wir Mäuse-Dummys einsetzen, um die Koordination von linker und rechter Hand zu schulen. Das ist z.B. beim Verabreichen einer Spritze wichtig – es sind ja nicht nur ausgebildete Medizinerinnen und Mediziner im Kurs. Ein komplettes Replacement ist im Kurs nicht möglich.

*Ist ein komplettes Replacement durch In-vitro- oder In-silico-Tests überhaupt möglich?*

**DIETRICH:** Ich denke, dass es in bestimmten Bereichen möglich sein wird, Tierversuche zu reduzieren – etwa durch Methoden im Vorfeld, um Substanzen zu selektionieren, die dann gar nicht zum Tier oder Mensch kommen. Irgendwann wird aber der Zeitpunkt auftreten, an dem eine Substanz klinische Relevanz haben



kann. Die muss man dann in einem gesamten Organismus prüfen. Man muss aber auch festhalten: Der Tierversuch hat – auch wenn er noch so gut geplant und durchgeführt wird – seine Grenzen und eine begrenzte Aussagefähigkeit. Es wäre nicht seriös zu sagen, dass ein Ergebnis aus einem Tierversuch eins zu eins auf den Menschen übertragbar ist.

*An der Medizinischen Universität geht es weniger um Medikamentenforschung bzw. -entwicklung ...*

**DIETRICH:** Ja, bei uns geht es mehr darum, Krankheiten des Menschen und die involvierten Pathomechanismen aufzuklären: Wie entsteht eine Krankheit? Wie verläuft sie? Wo kann ich eingreifen, um sie zu stoppen oder gar zu vermeiden? Wenn wir heute einen medizinischen Durchbruch feiern, liegt der Kern dieses Erfolgs vielleicht 20 Jahre zurück. Und da gab es irgendwann auch den Punkt, an dem Tierversuche durchgeführt werden mussten.

*Gibt es vergleichbare Kurse an anderen österreichischen Universitäten?*

**DIETRICH:** Innsbruck war viele Jahre alleine, seit 2007 gibt es an der Veterinärmedizin in Wien vergleichbare Kurse. In Graz ist man dabei, einen Kurs aufzubauen. AH ¶

## Zertifizierter Kurs

„Der Kurs“, sagt der Veterinärmediziner Hermann Dietrich, „richtet sich an alle Personen, die mit den Tieren arbeiten – Senior Scientists, Postdocs, Studierende, Tierpflegerinnen und -pfleger, aber auch Laborantinnen und Laboranten, MTAs sowie die Projektleitung.“ Nach vier Tagen Theorie (u.a. Gesetzgebung, 3R-Prinzip, Schmerzerkennung und -behandlung, Stoffapplikation, Tierhaltung, -betreuung und -ernährung...) folgt ein schriftlicher Test über die Kursinhalte. Bei positivem Abschluss geht es in ein neunstündiges Praxismodul (Handlingmethoden, Injektionen, Narkose...). Der „Fachkurs für tierexperimentelles Arbeiten“ ist vom Ministerium genehmigt, das Zertifikat bescheinigt u.a. die von der EU geforderte Sachkunde.

# Es wurde nie langweilig

Die Innsbrucker Medizin war eine Männerwelt, als sie studierte und ihre wissenschaftliche Karriere begann. Der Habilitation im Jahr 1977 folgten dann Stationen in Wien, Pittsburgh und Berlin – Heide Hörtnagl als ALUMNI im Porträt.

**M**ir war schon bewusst, dass sich in Innsbruck noch nie eine Frau an der medizinischen Fakultät habilitiert hatte. Es war eine Männerwelt, die Professoren und Dozenten waren alle Männer“, erinnert sich Heide Hörtnagl an ihre Studienjahre und die Zeit nach der Promotion. An sich wollte sie ja die Ausbildung zur Fachärztin an der Inneren Medizin absolvieren, bei deren Vorstand Herbert Braunsteiner „war aber eine gewisse wissenschaftliche Erfahrung Voraussetzung“, sagt Hörtnagl. Nach einem halben Jahr Turnus an der Kinderklinik verschlug es die Medizinerin an das Institut für Pharmakologie zu Heribert Konzett – „Er war im Vergleich zu anderen, schon etwas älteren Professoren in der medizinischen Ausbildung ein Highlight.“ Doch auch die Forschungsarbeit von Konzett waren ein Highlight, seine Arbeiten zu Isoprenalin revolutionierten die Asthmatherapie. Verständlich, dass Heide Hörtnagl am Institut „hängen blieb“, heute hingegen unverständlich, dass sie sich die Frage stellte: „Kann eine Frau überhaupt Wissenschaft betreiben?“

Die wissenschaftliche Arbeit aber faszinierte sie, „es war sehr spannend, weil sich gerade etwas entwickelte“. Hans Winkler war nach mehreren Jahren an der University of Oxford

nach Innsbruck zurückgekehrt. „Für die damalige Zeit brachte er moderne Wissenschaft mit“, schmunzelt Hörtnagl, Winkler baute eine eigene Gruppe auf, die Tirolerin konnte mitarbeiten und „irgendwann war es zu spät, wieder in die Klinik zu wechseln“. Die Frage, ob eine Frau Wissenschaft betreiben kann, beantwortete sich Hörtnagl selbst – 1975 stellte sie ihr Habilitationsansuchen. Neben der Arbeit „Membranes of the adrenal medulla: A comparison of membranes of chromaffin granules with those of the endoplasmic reticulum“ verweist der Habilitationsakt auf 37 weitere wissenschaftliche Publikationen, der Habilitationsausschuss stellte zudem fest, dass Hörtnagl zum wissenschaftlichen Nachwuchs gehöre, „der schon international beachtet wird und zu weiteren Hoffnungen berechtigt.“ Der Ausschuss sollte recht behalten.

Noch vor ihrer Habilitation verbrachte Hörtnagl zehn Monate im Rahmen eines British-Council-Stipendiums in Oxford, wo sie einen Test zur Bestimmung von Katecholaminen im Plasma entwickelte. „Damit bin ich wieder ein wenig mit der Klinik in Berührung gekommen“, erzählt sie, untersuchte sie doch diese Stoffgruppe in Zusammenhang mit mehreren Erkrankungen. 1979 schließlich wechselte Heide Hörtnagl an die Universität



## ALUMNI-MED

ALUMNI-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 ALUMNI-MED-Events nicht versäumen will, wird Mitglied.

## KONTAKT

Dr.<sup>in</sup> Barbara Hoffmann-Ammann  
Ilse Stibernitz  
Innrain 52  
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/)

Wien. Dort war gerade das Institut für Biochemische Pharmakologie gegründet worden, um den Parkinson-Experten und Dopamin-Pionier Oleh Hornykiewicz zurück nach Österreich zu locken. Bis 1995 blieb Hörtnagl am Institut, untersuchte in dieser Zeit durch die Parkinson-Krankheit veränderte Gehirnregionen, aber auch – nach einem einhalbjährigen Aufenthalt an der University of Pittsburgh – am Tiermodell degenerative cholinerge Neuronen für die Alzheimerforschung.

**DOCH DIE WIENER** Jahre waren auch die „politischen“ Jahre, das Universitätsgesetz aus dem Jahre 1975 hatte die Mitbestimmung von Mittelbau und Studierenden an die Hochschulen gebracht, Kommissionssitzungen gehörten zum Alltag. Hörtnagls Tätigkeit spielte sich in der Gleichbehandlungskommission ab, zuerst an der Medizinischen Fakultät, dann an der ganzen Uni Wien. Zudem war sie Vorsitzende der Behindertenkommission, wie die Arbeitsgruppe, die sich unter anderem um den barrierefreien Universitätszugang kümmerte, damals genannt wurde. „Dann wurde ich gebeten, auch den Vorsitz der Gleichbehandlungskommission zu übernehmen. Ich meinte, das geht doch nicht.“ Doch die für Hörtnagl „kuriose Situation“ wurde Wirklichkeit, heute, lacht sie, „würde es auf Facebook wohl einige Kommentare abgeben“.

1995 geht Heide Hörtnagl nach Berlin an das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Charité und folgt somit ihrem Mann Herbert Lochs, der ein Jahr zuvor an der Charité Professor für Innere Medizin und Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie geworden war. In Berlin ist Hörtnagl bei einer Arbeitsgruppe dabei, die sich mit dem Glückshormon Serotonin und dem für die Serotonin-Bildung verantwortlichen Enzym Tryptophan-Hydroxylase beschäftigt. „Wir haben das Gen ausgeknockt, das Tryptophan-Hydroxylase produziert – und trotzdem stießen wir zu unserer völligen Überraschung im Gehirn auf Serotonin“, blickt die Forscherin zurück. Weitere Untersuchungen zeigten – es gibt zwei Tryptophan-Hydroxylase-Enzyme, TPH1 und TPH2: TPH1 produziert Serotonin im Darm, TPH2 synthetisiert im Gehirn. Berlin, sagt Hörtnagl, sei



auch ihre intensivste Zeit als Lehrende gewesen: „Ich konnte dort am Reformstudiengang mitwirken, das war sehr spannend.“ An der Charité arbeitete man an einem Medizinstudium neu – keine Vorlesungen, Theoretiker und Kliniker mit einer kleinen Gruppe von Studierenden, „der Kontakt war sehr intensiv.“

2009 kommt Heide Hörtnagl mit dem zum Rektor der Medizinischen Universität Innsbruck bestellten Herbert Lochs zurück nach Tirol und findet „wieder Anschluss an ihr Ur-Institut“, wo sie bis heute an Projekten mitarbeitet und alte Daten aufarbeitet. „Es ist angenehm und spannend, wenn man die Wissenschaft nicht sofort verlassen muss“, sagt Hörtnagl. Dass sie es kann, hat sie über Jahrzehnte hin bewiesen. AH ¶

## Heide Hörtnagl

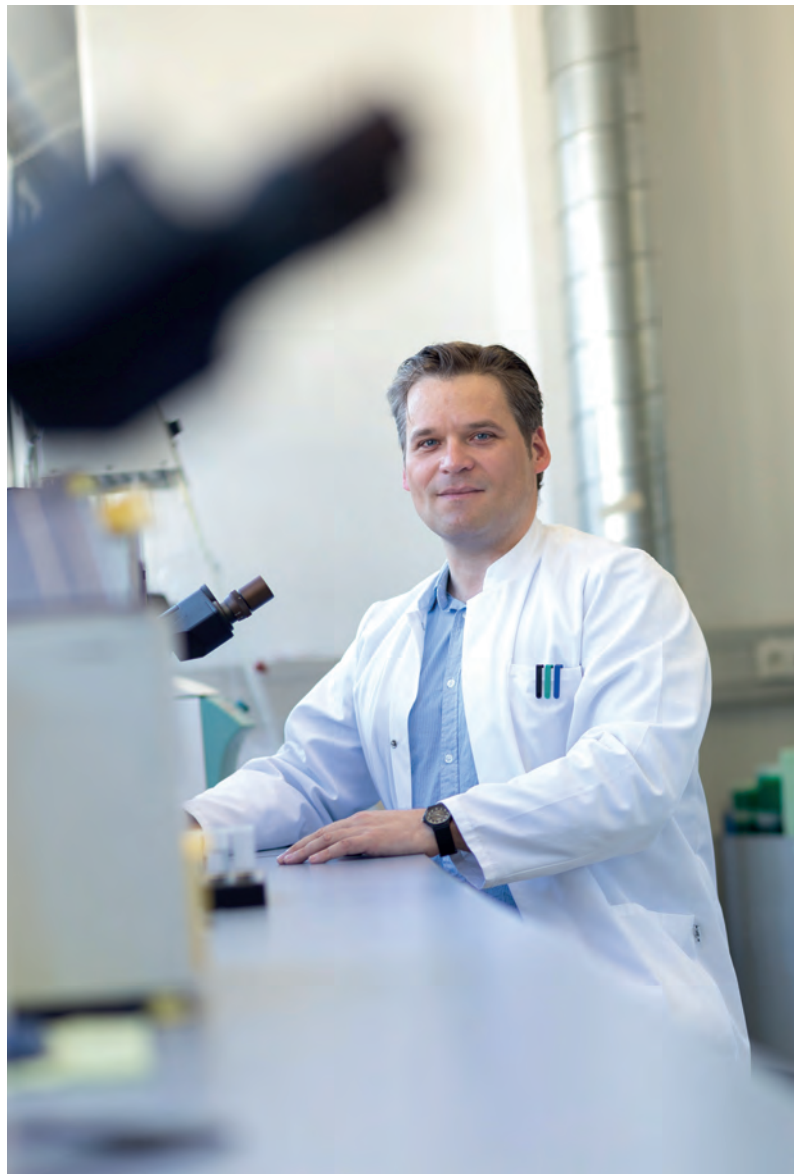
Heide Hörtnagl (Jahrgang 1943) studierte an der Universität Innsbruck Medizin und promovierte im Jahr 1967, zehn Jahre später war sie die erste Frau, die sich an der Medizinischen Fakultät habilitierte. 1979 wechselte Hörtnagl an das Institut für Biochemische Pharmakologie der Uni Wien, 1995 an das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Charité in Berlin.

# Kombinierter Angriff

**Der Mediziner Guido Wollmann arbeitet in einem neuen CD-Labor mit VSV-GP. Dieses maßgeschneiderte Virus attackiert Tumorzellen, Wollmann will es noch effizienter machen und optimale Kombinationen mit Immuntherapien finden.**

**D**ass Innsbruck für Guido Wollmann der Lebensmittelpunkt geworden ist, lag an einem Virus, infiziert hat er sich mit dem Vesikulärem Stomatitis Virus (VSV) allerdings nur akademisch. „Das Virus steht schon seit 15 Jahren im Zentrum meiner Forschungsarbeit“, sagt der Mediziner, Innsbruck lockte ihn, weil hier „sein“ Virus an der Schwelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik steht – leicht modifiziert soll VSV, das im Normalfall Rinder und Huftiere infiziert, als sogenanntes onkolytisches Virus Jagd auf Tumorzellen im menschlichen Körper machen und diese zerstören.

Derart maßgeschneidert hat das Virus Dorothee von Laer, die Leiterin der Sektion Virologie an der Medizinischen Universität Innsbruck. Auf der Suche nach einem Virus, das unter Tumorzellen möglichst großen Schaden anrichtet, gesunde Körperzellen aber in Ruhe lässt, stieß von Laer auf VSV. Für den Menschen ist VSV in der Regel nicht ansteckend und harmlos, in hohen Dosierungen kann es allerdings zu einer Gehirnentzündung führen. Eine Gefahr, die das Innsbrucker Team mit dem – gentechnischen – Austausch des Hüllproteins gebannt hat. VSV-GP zeigt eine hoch spezifische Aktivität gegen Krebszellen, im Labor und Mausmodell war von Laer schon erfolgreich, der kostenintensive Schritt in die klinische Testung wird derzeit in ihrem akademischen Spin-off ViraTherapeutics vorbereitet. Aber auch Guido Wollmann arbeitet mit VSV-GP, in dem neu eingerichteten Christian Doppler Labor für virale Immuntherapie von Krebs wird unter seiner Leitung an Wegen geforscht, einerseits VSV-GP noch effizien-



Guido Wollmann über VSV-GP und Immuntherapie: „Mehr Tumorklassen und eine höhere Ansprechrate.“

ter zu machen, andererseits die Wirksamkeit von Tumorimpfstoffen und neuen Krebsimmuntherapien durch die Kombination mit der Virustherapie zu vergrößern.

**DIE IMMUNTHERAPIE**, erzählt Wollmann, eröffne in der Krebsmedizin vollkommen neue Wege, manche Onkologen würden gar von der Möglichkeit sprechen, fortgeschrittenen Krebs zu heilen. Hintergrund der Entwicklung sind die in den 1990er Jahren erstmals beschriebenen Immun-Checkpoints, Rezeptoren auf der Membran von T-Lymphozyten, die deren Immunantwort beeinflussen – so verhindern sie z.B. ein chronisches Überschießen des Immunsystems. Tumorzellen können diese Checkpoints allerdings austricksen, sie beschwichtigen das Immunsystem, sodass dieses nicht gegen Tumorzellen vorgeht. Bei Immuntherapien lösen Checkpoint-Inhibitoren (CPI) diese Bremse, das Immunsystem beginnt – auf Hochtouren – zu arbeiten. 2011 wurde der erste Immun-Checkpoint-Inhibitor zugelassen – mit Langzeitüberlebensraten selbst bei aggressivsten Tumoren. „Allerdings“, merkt Guido Wollmann an, „gibt es zwei Einschränkungen: Immuntherapien helfen nicht bei allen Tumorarten und nicht bei allen Patientinnen und Patienten.“ Derzeit kommt die Immuntherapie bei sechs Tumorarten zum Einsatz, die Zahl der Patientinnen und Patienten, die darauf ansprechen, liegt bei 15 bis 25 Prozent – Wollmann spricht daher von einem „limitierten Wundermedikament“. Im CD-Labor will er nun mit einem zehnköpfigen Team die Einsatzmöglichkeiten in beide Richtungen verbreitern – „Mehr Tumorarten behandeln und innerhalb der Tumorart die Ansprechrate erhöhen.“ – und setzt dabei auf VSV-GP.

Das mit Hilfe der CPI-Therapie enthemmte Immunsystem kann nur gegen Tumore vorgehen, die es als entartete Zellen, quasi als „fremde“ Zellen erkennt, aber, so Wollmann, „nicht alle Tumore sind ‚fremd‘ genug, da sie sich initial ja aus körpereigenen Zellen bilden.“ Mit Hilfe von VSV-GP, so der Ansatz, sollen diese Tumore nun „fremdeln“: Onkolytische Viren infizieren gezielt Tumore, vermehren sich in ihnen und zerstören Tumorzellen. Diese Viren sind aber auch körperfremde Erreger, das Immunsystem reagiert daher mit einer antiviralen Antwort, die, so Wollmann, einer Antitumor-

antwort ähnlich ist. Das Immunsystem erkennt nun, dass am Ort der Infektion auch ein Tumor ist und kann – in Kombination mit einer Immuntherapie und den nicht mehr blockierten Checkpoints – mit voller Kraft arbeiten.

„Diese Idee des verstärkten Erkennens spielt aber auch bei Tumoren, die sich bereits als ‚fremd‘ präsentieren, eine Rolle“, nennt Wollmann einen weiteren Aspekt, der die Ansprechrate in prinzipiell Immuntherapie-geeigneten Tumoren wie etwa das Melanom oder das Lungenkarzinom steigern soll: „Hier dient die Virusinfektion nicht dem Erkennen des Tumors, sondern ist eine Verstärkung, damit der Schutzmantel des Tumors gegen das Immunsystem nicht mehr aufrecht erhalten werden kann.“ Die Innsbrucker Forscherinnen und Forscher seien nicht die einzigen, die an solchen Kombinationen von onkolytischen Viren und Immuntherapien arbeiten, räumt Wollmann ein. Alleinstellungsmerkmale seien aber das Virus VSV-GP und Immun-Modulatoren, die vom Industriepartner Boehringer Ingelheim kommen. VSV-GP könnte aber auch, glaubt der Mediziner, mit Tumorimpfstoffen kombiniert werden.

Bei Tumorimpfungen werden z.B. dendritische Zellen im Labor mit Bestandteilen des – operativ entfernten – Tumors gefüttert und wieder in den Körper injiziert, worauf sich eine Immunreaktion entwickelt. Wollmann: „Möglich wäre es auch, diese Bestandteile in das Virus einzubauen. Das Virus infiziert den Tumor, zusätzlich werden dort auch Tumoran-tigene gebildet.“ Zwei, drei solcher Impfstoffe sollen getestet werden in der Hoffnung, VSV-GP auch zur Tumorummunisierung nutzen zu können.

Die Suche nach optimalen Kombinationsmöglichkeiten ist aber nur ein Teil der Arbeit, die sich Wollmann mit seinem Team für die kommenden sieben Jahre vorgenommen hat. VSV-GP soll auch mit einer Zusatzausrüstung verstärkt werden, Botenstoffen etwa, die ganz bestimmte Immunzellen anlocken, oder zusätzliche Bremsen – die „beschwichtigenden“ Immunzellen – abwehren. „Dieses Wissen soll unserem zweiten Industriepartner, der ViraTherapeutics, helfen, in den klinischen Studien effizientere Varianten von VSV-GP einzusetzen“, blickt Wollmann über die Schwelle Richtung Klinik hinaus. AH ¶

## CD-Labor

In Österreich gilt die Christian Doppler Forschungsgesellschaft als Wegbereiterin für erfolgreiche Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft. Ihre Labors werden von der öffentlichen Hand – wichtigster öffentlicher Fördergeber ist das Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft – und den beteiligten Unternehmen gemeinsam finanziert, die Kosten werden zu je 50 Prozent geteilt. Dem im März 2017 gestarteten und von Guido Wollmann geleiteten „CD-Labor für virale Immuntherapie von Krebs“ steht in den kommenden sieben Jahren ein Budget von rund 4,7 Millionen Euro zur Verfügung, Industriepartner sind die ViraTherapeutics GmbH – ein Spin-Off der Medizinischen Universität Innsbruck – und das deutsche Pharmaunternehmen Boehringer Ingelheim.

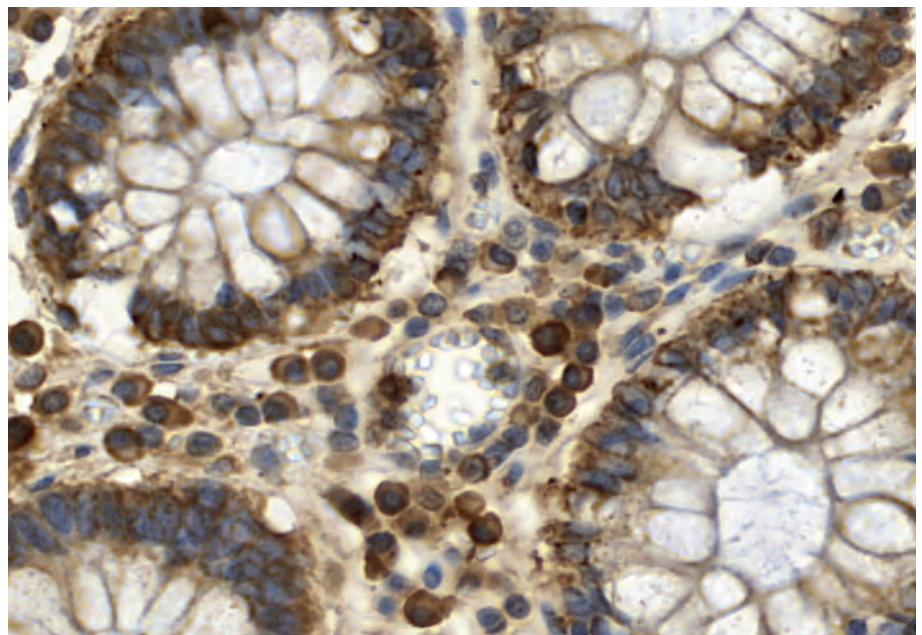


# Aus dem Gleichgewicht

IFIH1 ist ein Risikogen für chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In einem neuen Christian Doppler Labor will Alexander Moschen nun klären, welche genaue biologische Rolle IFIH1 bei mukosalen Entzündungsvorgängen spielt.

Der Time Square in New York in der Silvesternacht ist eine einsame Insel, vergleicht man die dortige Menschenmenge mit der dichten Besiedelung unseres Darms. Eineinhalb Kilo schwer ist das Mikrobiom des menschlichen Darms, Billionen von Bakterien, Viren und Pilzen tummeln sich auf einer Länge von 5,5 bis 7,5 Meter, die Anzahl der Gene zwischen Dünn- und Mastdarm übersteigt das menschliche Genom um ein Vielfaches. „Unsere Darmflora kodiert zwischen 400 000 und 600 000 Gene“, sagt der Gastroenterologe Alexander Moschen,

die 23 000 menschlichen Gene sind da eine fast lächerliche Größe. Ein ausgeklügeltes System regelt die Homöostase zwischen Mikroben und Immunsystem des Darms, dieses Gleichgewicht kann aber auch gestört sein. Das Immunsystem beginnt die eigene Darmflora zu bekämpfen, die Folge sind Bauchschmerzen, Durchfall und letztendlich eine dauerhafte Schädigung des Darms. Bis zu 50 000 Österreicherinnen und Österreicher, so die Schätzung, leiden an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED), Tendenz steigend.



Expression von IFIH1 in intestinalen Epithelzellen und infiltrierenden Entzündungszellen bei einer Patientin mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. (IFIH1: okkerbraun, Zellkerne: blau)

Als Oberarzt an der Universitätsklinik für Innere Medizin I behandelt Moschen täglich Patientinnen und Patienten mit CED, deren häufigste Vertreter Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind. „Wir verstehen in der Zwischenzeit schon viel über diese Erkrankungen, verstehen aber nicht, warum welcher Patient zu welchem Zeitpunkt daran erkrankt und welche Therapie für wen die richtige ist“, beschreibt er das klinische Dilemma. Neben der Erbanlage können Infektionen, Ernährungsgewohnheiten und Störungen in der Immunabwehr mit einer zum Teil übersteigerten Reaktion auslösende Komponenten sein. Rund 200 Gene sind bislang identifiziert, die das erbliche Risiko, eine CED zu entwickeln, erhöhen. Eines davon ist IFIH1 (interferon induced with helicase C domain 1). Moschen war gerade für ein Jahr am Addenbrooke's Hospital der University of Cambridge, als 2012 IFIH1 als neues Risikogen beschrieben wurde. „Es zeigte sich rasch, dass es ein interessantes Gen ist“, blickt er zurück, im Christian Doppler Labor für Mukosale Immunologie will er mit seinem Team nun wissen, wie interessant.

„**IFIH1 IST EIN** intrazellulärer Rezeptor, von dem man ursprünglich annahm, dass er nur Viren erkennt“, berichtet Moschen. In der Zwischenzeit weiß man allerdings, dass IFIH1 auch bakterielle Bestandteile erkennt, dass es ein sogenannter PPR, ein „pattern recognition receptor“, ist. PRRs sind Eiweiße der angeborenen Immunität, sie erkennen Bestandteile von Krankheitserregern wie Bakterien und Viren anhand von charakteristischen Mustern und leiten über komplexe Signalkaskaden eine Immunantwort ein. Und solche „Wächter-Proteine“, weiß Moschen, spielen bei CED eine wichtige Rolle, IFIH1 etwa ist am Anschalten von Entzündungskaskaden – „Für die Entzündungsbiologie im Magen-Darm-Trakt sind diese von Interesse.“ – in der Zelle beteiligt, IFIH1 hat aber auch Einfluss auf andere relevante intrazelluläre Vorgänge, über welche die Arbeitsgruppe hofft, neue krankheitsrelevante biologische Mechanismen aufdecken zu können. Eine Mutation von IFIH1, aber auch schon ein Single Nucleotide Polymorphism, die Variation eines einzelnen Basenpaares in einem DNA-Strang, könnten diese Prozesse empfindlich stören.

Doch nicht nur seine Funktion macht IFIH1 für Alexander Moschen interessant. Das Protein wird sehr stark in den Zellen des intestinalen Epithels exprimiert. Die Schleimhautschicht ist quasi das Bindeglied zwischen dem Darm und dem sterilen Körperinneren, sie dient hauptsächlich zur Resorption von Nahrungsbestandteilen und Wasser, nimmt aber auch an den wichtigen Funktionen des Immunsystems teil. Diese Lokalisation und erste Forschungsergebnisse seiner Arbeitsgruppe sind ein Indiz dafür, ist Moschen überzeugt, dass IFIH1 ein wichtiger Player in der Entzündungsbiologie des Darms und bei der Kontrolle der Homöostase ist.

**IM CD-LABOR GLIEDERT** sich die Arbeit für Moschens Team nun in drei Teilbereiche: IFIH1-defiziente Mäuse sollen mit und ohne intestinalen Entzündungen charakterisiert werden; molekulare Signalwege sollen als Bindeglied zwischen einer IFIH1-Defizienz und intestinaler Pathologie entschlüsselt werden; der Einfluss einer IFIH1-Defizienz auf die bakterielle und virale Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und deren Einfluss auf die Krankheitsentstehung soll erforscht werden.

Ein grundlagenorientiertes Projekt, gibt der Mediziner zu, trotzdem hat er mit dem Pharmaunternehmen AbbVie einen industriellen Partner gefunden. „Normalerweise sucht die Grundlagenforschung den Weg in die Klinik“, hält Alexander Moschen dazu fest, „bei mir ist es umgekehrt: Ich bin Kliniker mit dem Spezialgebiet chronisch entzündliche Darmerkrankungen, der auch Grundlagenforschung macht.“

800 000 Euro – davon rund 400 000 von der öffentlichen Hand – stehen ihm in den nächsten sieben Jahren zur Verfügung, die Arbeit im Labor hat er gesplittet: „50 Prozent grundlagenorientiert, 50 Prozent anwendungsorientiert – da werden hoffentlich noch Projekte dazukommen.“ Denn für den Klinker stehen seine Patientinnen und Patienten im Fokus. „Der Darm hat relativ wenig Möglichkeiten, sich klinisch zu manifestieren: Er kann weh tun, er kann Gase bilden, er kann mit Durchfall reagieren oder verstopfen. Die molekularen Mechanismen, die dazu führen, sind aber äußerst vielseitig.“



## Alexander R. Moschen

Der 1978 geborene Innsbrucker studierte in seiner Heimatstadt Medizin und absolvierte nach dem Abschluss 2004 das PhD-Programm für Infektionskrankheiten. Seither forscht Moschen als Universitätsassistent an der Universitätsklinik für Innere Medizin I in der Arbeitsgruppe von Herbert Tilg. Seit 2013 ist Moschen Oberarzt, seine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin beendete er 2012, ein Jahr später folgte die Habilitation. Moschen wurde für seine wissenschaftlichen Arbeiten bereits mehrfach ausgezeichnet. Seit Jänner 2017 leitet er das neu eingerichtete Christian Doppler Labor für Mukosale Immunologie, wo er mit Unterstützung der AbbVie GmbH die biologische Rolle von IFIH1 bei mukosalen Entzündungsvorgängen klären will.

# Am Standort

Abseits der Vorstellung einer forschungs-, krankensorgungs- und lehregeleiteten Universität trägt die Medizinische Universität Innsbruck einiges zum Wirtschaftsstandort Tirol bei.

**W**issenschaft, Forschung und Wirtschaft ergänzen sich. Dies wird vor allem sichtbar an den Drittmittelanteilen für Forschung. Viele Projekte zur Grundlagenforschung werden über Förderungen unterstützt. Für einen erfolgreichen Transfer von Forschungsergebnissen in die Wirtschaft und Gesellschaft des Landes ist die Medizinische Universität Innsbruck bestrebt, ihre Kooperation mit lokalen und nationalen forschenden Unternehmen zu intensivieren und durch die Beteiligung an Programmen, wie z. B. Wissenstransferzentren West, Wings 4 Innovation, FFG-Projekte, Research Studio Austria Forschungsgesellschaft, COMET-Zentren, Ludwig-Boltzmann- und Christian Doppler Labors auszubauen.

An der Medizinischen Universität Innsbruck wurden seit 2015 fünf Christian Doppler Labors (CD-Labors) eingerichtet. Dies dient als gutes Beispiel für die Verknüpfung von Wissenschaft und Wirtschaft, denn für CD-Labors werden grundsätzlich zwei Voraussetzungen seitens des Fördergebers geknüpft:



Einerseits muss der konkrete Bedarf eines Unternehmens an Wissen und Know-how aus der anwendungsorientierten Grundlagenforschung bestehen, andererseits braucht es die Bereitschaft von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, sich diesem unternehmerischen Bedarf langfristig zu öffnen. Im internationalen Wettbewerb punktet der Standort Österreich mit Kreativität und Innovation und CD-Labors sind dafür wichtige Einrichtungen, weil sie neues Wissen marktfähig und somit für Unternehmen nutzbar machen.

**AN DER MEDIZINISCHEN** Universität Innsbruck werden Technologien und Spin-offs begleitet und mitgetragen. Dies fördert nicht nur den Wirtschaftsstandort, sondern trägt auch zu einer wirtschaftlichen Stärkung der Region bei. Die hochkompetitiven nationalen und internationalen Drittmittelwerbungen sind insgesamt ein relevanter Maßstab für den wirtschaftlichen Stellenwert der Medizinischen Universität Innsbruck in der Region. Der Gesamtprojktbereich sichert





ca. 500 Arbeitsplätze und damit ist auch dieser Bereich bedeutsam für den Stellenmarkt in Innsbruck und Tirol. Das schafft Wachstum und sichert Arbeitsplätze am Standort Österreich. So ist die Bedeutung nicht nur nachhaltig für den Forschungsstandort wichtig, sondern sie wird direkt deutlich, wenn man den Gesamt-Anteil der über (Drittmittel)-F&E-Projekte finanzierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter betrachtet.

Bei Mitarbeiterinnen, Mitarbeitern und Studierenden verhält es sich bei den Kaufkraftzuschüssen für die Region ähnlich. Diese Zahlen schlagen auf die regionale Wertschöpfung deutlich nieder. Auch für eine zukünftige Entwicklung trägt die Medizinische Universität Innsbruck abseits vom Krankenbett einen großen Teil bei: Wenn gut ausgebildete Menschen – an der Medizinischen Universität werden nicht nur Ärztinnen und Ärzte ausgebildet – von Unternehmen beschäftigt werden, erfolgt ein Wissenstransfer. „Dynamik, Wirtschaftsleistung und auch das zukünftige Einkommen

eines Standortes hängen von Innovationen ab, denn Innovation, Wissen und Technologie sind bedeutsame Ressourcen für Wirtschaft – auch für Innsbruck und Tirol“, erläutert Helga Fritsch, Rektorin der Medizinischen Universität Innsbruck.

Vor allem langfristig hat die Medizinische Universität Innsbruck über die Generierung von Ideen, Technologien, Spitzenmedizin und Wissen, was nicht selten zu Unternehmensgründungen führt, einen bedeutenden Effekt. Alle Bereiche, in denen gut ausgebildete Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter tätig sind, in Forschung, Lehre und Krankenversorgung, fördern nicht nur den Wissenschafts- sondern auch den Wirtschaftsstandort. „Wir stehen vor der Herausforderung, Fortschritte in der medizinischen Grundlagenforschung schnell ans Krankenbett zu bringen und die Wertschöpfung am Standort zu erhöhen“, so Fritsch. DB

**„Wir stehen vor der Herausforderung, Fortschritte in der medizinischen Grundlagenforschung schnell ans Krankenbett zu bringen.“**

Helga Fritsch

# Keine Entwarnung

Neue Erkenntnisse, ob Aluminiumsalze in Deodorants ein Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs sein könnten, liefert eine epidemiologische Studie.



## Caroline Linhart

Bei der Biologin, Ökologin und Mikrobiologin sowie Erstautorin der Studie, Caroline Linhart, liegt der wissenschaftliche Fokus auf Statistik und hierbei besonders auf Umwelteinflüsse und Krankheitsbilder, Ökotoxikologie und Epidemiologie. Seit 2013 ist sie Universitätsassistentin am Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie an der Medizinischen Universität Innsbruck mit einer Stelle mit Lehrtätigkeit in Statistik-Vorlesungen sowie Statistik-Übungen für Studierende der Medizin sowie der Molekularen Medizin.

Viele Frauen sind sehr besorgt, ob die Verwendung von Deodorants mit Aluminiumsalzen ihr Risiko später an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen könnte. „Wir wollten weitere Erkenntnisse dazu gewinnen und haben 209 Patientinnen mit Brustkrebs sowie eine gleich große Kontrollgruppe von Frauen in demselben Alter ohne Krebserkrankung befragt“, erklären die Studieninitiatoren Nicole Concin, Professorin für Experimentelle Frauenheilkunde, und Hanno Ulmer, Direktor der Sektion für Medizinische Statistik und Informatik. Bei 100 der befragten Brustkrebspatientinnen wurden im Rahmen einer Brustoperation Gewebeprobe entnommen. Zusätzlich konnte in der Kontrollgruppe das Brustgewebe von 52 gesunden Studienteilnehmerinnen analysiert werden. „Für die Bestimmung der Aluminiumkonzentration im Gewebe war eigens für diese Studie eine sehr aufwendige Methodenentwicklung erforderlich“, betonen die Co-Autoren Herbert Lindner und Heribert Talasz von der Sektion für klinische Biochemie.

**DIE STATISTISCHE AUSWERTUNG** der Daten zeigt, dass vor allem Frauen, die angegeben haben, in jungen Jahren sehr häufig, also mehrmals täglich, Deodorants verwendet zu

haben, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen. „Auch wenn von allen befragten Frauen nur sechs Prozent zu dieser Gruppe mit sehr häufiger Nutzung gehören, sind unsere Auswertungen statistisch signifikant“, erklärt Caroline Linhart, Erstautorin der Studie von der Sektion für Medizinische Statistik und Informatik. Ein weiteres Hauptergebnis dieser Studie ist, dass Frauen mit Brustkrebs eine signifikant höhere Aluminiumkonzentration im Brustgewebe aufweisen als nicht krebserkrankte Frauen der Kontrollgruppe. Dies gilt vor allem für Frauen mit Tumoren in Achselnähe. Ein definitiver Beweis, dass Aluminiumsalze krebsauslösend sind, liegt damit allerdings nicht vor.

Es könne jedoch keine Entwarnung gegeben werden, was die Verwendung von Deodorants mit Aluminiumsalzen angeht, so die zusammenfassende Erklärung der Studie, die in der Fachzeitschrift *EBioMedicine* veröffentlicht wurde. Bis zur vollständigen Klärung der Bedeutung von Aluminiumsalzen als potenziell krebsauslösender Stoff empfehlen die Studienautorinnen und -autoren einen sorgsameren Umgang mit Unterarm-Kosmetika, die Aluminium enthalten. Insbesondere wird empfohlen, im jungen Lebensalter auf einen übermäßigen Gebrauch zu verzichten. **HOF/RED**





STARKE FRAUEN.  
STARKE HERZEN.

Immer mit dem Herzen dabei.  
Deine Gesundheit.



**Kenn Dein Risiko!  
Geh Blutdruck  
und Cholesterin-  
wert messen!**

WELLDONE

Herz-Kreislauferkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Frauen und Männern in Österreich. Im Jahr 2015 betrafen 47,4 Prozent aller dadurch bedingten Todesfälle Frauen. Da sich ein Herzinfarkt bei Frauen häufig durch andere Symptome äußert als bei Männern, kommt es dazu, dass viele Frauen die Beschwerden nicht richtig einschätzen und erst sehr spät einen Arzt aufsuchen. Ein wichtiger Schritt, um eine mögliche Gefahr frühzeitig zu erkennen und vorzubeugen, ist die regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks und der Cholesterinwerte beim Arztbesuch, in der Apotheke oder daheim.

Weitere Informationen findest Du unter [www.starkesherz.at](http://www.starkesherz.at)

# Jetzt Abo bestellen!



E-Mail: [abo@terramatermagazin.com](mailto:abo@terramatermagazin.com)

[www.terramatermagazin.com/abo](http://www.terramatermagazin.com/abo)

6 Ausgaben/Jahr inkl. Prämie für nur € 39,-\*

**Nalgene Trinkflasche**

Die Trinkflasche von Nalgene. Formschön, robust und BPA-frei. Das Fassungsvermögen beträgt 1 Liter.



**€ 15,- Amazon-Gutschein**

Einlösbar auf [www.amazon.at](http://www.amazon.at) und [www.amazon.de](http://www.amazon.de)



3 Ausgaben für nur € 14,-\*

**Terra-Mater-Kurzabo**

3 Ausgaben Terra Mater mit 33 % Preisersparnis



\*Deutschland und Österreich inkl. Versandkosten, andere Länder zzgl. €2,50 Porto/Heft