

# MED • INN

Magazin der Medizinischen Universität Innsbruck

## Cooler Schwester

### Geheimnis RNA

Einst nur Briefträger & Junk, heute intensivst beforschtes Feld

### Hörverlust

Die Suche nach Ursachen und einer besseren Versorgung

### Spotlights

Muskelkontraktion • SGLT2-Hemmer  
EU-Programm CORVOS • VASCage



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT  
INNSBRUCK

DEM  
PROJEKTIL  
IST ES **EGAL**  
**WEN** ES  
DURCHBOHRT.

UNS AUCH -  
**WIR RETTEN.**



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

**seit 25 JAHREN**

Unsere Prämisse ist das Leben,  
unabhängig von Herkunft,  
Gesinnung oder Religion. Frei von  
politischen oder wirtschaftlichen  
Einflüssen. 100% unabhängig.

Jetzt per SMS spenden an  
**0664 660 1000**



## Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser!

In dieser Ausgabe unseres Campus-Magazins MED•INN entführen wir Sie in die Welt der Gene. Unser Forschungsschwerpunkt Genetik-Epigenetik-Genomik spielt eine bedeutende Rolle in vielen unterschiedlichen Bereichen, sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der klinischen Anwendung. Unser Leitbild für Top-Medizin und Spitzenforschung lautet: „Molekulare Medizin: Von den Grundlagen zur maßgeschneiderten PatientInnenversorgung.“

Wir lenken Ihren Blick in diesem Magazin bewusst auf die bisher ‚zu Unrecht‘ vernachlässigte Schwester der DNA, die RNA. Lesen Sie, warum in deren Erforschung sehr viel Potenzial liegt. Ebenso können Sie erfahren, wie Gene unsere Intelligenz regeln.

Neben unserem Schwerpunktthema können Sie auch Interessantes aus unseren anderen Bereichen nachlesen. Indikatoren für den Erfolg der Medizinischen Universität Innsbruck in den letzten Jahren sind beispielsweise die Einwerbung von EU-Grants – wie z.B. das Doktoratsprogramm CORVOS – und zahlreiche Neuberufungen exzellenter WissenschaftlerInnen. Dass unsere Forscherinnen

und Forscher höchst aktiv sind, belegt auch unser gutes Abschneiden beim internationalen NTU Ranking 2019, in dem ausschließlich die Publikationsleistung bewertet wird. Die Auswertung wird von der National Taiwan University veröffentlicht. Demnach ist die Medizinische Universität Innsbruck auf Platz 399 die drittbeste Universität in Österreich. Im renommierten Shanghai-Uni-Ranking gehören wir zu den besten sechs heimischen Universitäten, womit wir es in die TOP 500 der weltweit herausragenden Universitäten geschafft haben.

Sehr stolz sind wir auch auf das wiederholt gute Abschneiden unserer Studierenden beim Paul-Ehrlich-Contest 2019: Unser Team konnte den 1. Platz bei diesem internationalen Leistungswettbewerb erfolgreich verteidigen.

Danke für Ihr kontinuierliches Interesse an unserer Universität,

Ihr W. Wolfgang Fleischhacker

Rektor der  
Medizinischen Universität Innsbruck

### IMPRESSUM

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

**Verlegerin:** KULTIG Werbeagentur KG  
– Corporate Publishing  
Maria-Theresien-Straße 21  
6020 Innsbruck, [www.kultig.at](http://www.kultig.at)

**Redaktion:**  
David Bullock (db),  
Mag. Andreas Hauser (ah),  
Mag.ª Doris Heidegger (hei),  
Dr.ª Barbara Hoffmann-Ammann (hof)

**Layout & Bildbearbeitung:**  
Lara Hochreiter, Florian Koch

**Anzeigen:** Mag.ª Marina Unterberger  
**Fotos:** Andreas Friedle, Medizinische  
Universität Innsbruck

**Druck:** Gutenberg, Linz

# Inhalt

## Thema: Genetik

### 8

**Lange Zeit** sah man in der RNA nichts anderes als einen Briefträger, nichtcodierende RNA galt gar als Junk. Heute ist die RNA in ihrer ganzen Vielfalt ein intensivst bearbeitetes Feld, – auch an der Medizinischen Universität Innsbruck forschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wie z.B. Alexandra Lusser an der „coolen Schwester der DNA“.



08 / Alexandra Lusser

### 13

**Ein Team Innsbrucker** Neurowissenschaftlerinnen und Neurowissenschaftler identifizierte eine Gruppe von Genen, welche die kognitiven Fähigkeiten regeln.

### 14

**Daniela Karall** über gar nicht so seltene Seltene Krankheiten, von denen rund 80 Prozent einen genetischen Hintergrund haben, über Therapien und Medikamentenentwicklung.

### 16

**CMMRD** ist eine Orphan Disease. Katharina Wimmer widmet ihre Forschung dieser Seltenen Krankheit, die schon im Kindes- und Jugendalter zu bösartigen Tumorerkrankungen führt.

### 18

„**Große Datenmengen** sind aus der Medizin nicht mehr wegzudenken, nützen der Forschung aber nur, wenn sie geteilt werden“, sagt der Genetische Epidemiologe Florian Kronenberg, der mit seinem Team seit Jahren Mega-Studien und Meta-Analysen durchführt und weltweit genutzte Methoden zur Aufbereitung und Analyse großer Datenmengen entwickelt.

### 18



*„Man muss die frei verfügbaren Daten nutzen, indem man sie in Verbindung bringt und Zusammenhänge findet.“* Florian Kronenberg

### 21

**Der Master-Lehrgang** für Genetisches und Genomisches Counselling soll den Bedarf an professioneller Beratung vor und nach genetischen Untersuchungen abdecken.

### 22

**Mittels Präimplantationsdiagnostik** wird auf genetischer Ebene untersucht, ob ein durch In-vitro-Fertilisation erzeugter Embryo in die Gebärmutter eingepflanzt werden soll oder nicht.

## Rubriken

Editorial/Impressum 3 | Preise & Auszeichnungen 6

Im Detail: HI-Viren im 3D-Modell 24 | Neuberufungen 26

# Junge Forschung

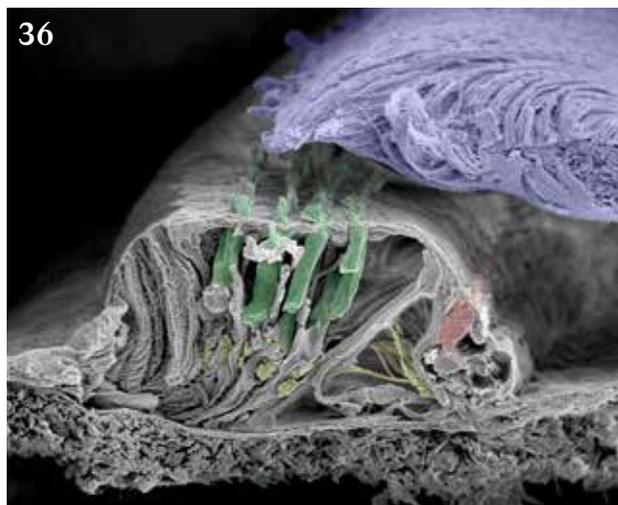
## 28

**Junge Forschung:** Claudia Lamina forscht zu Genen, ihren Varianten und deren Zusammenhang mit Zivilisationskrankheiten, „MUI Scientist to Watch“ Ambra Stefani (Bild re.) richtet ihren Forschungsfokus auf die Schlafmedizin.



## 30

**Muskelkontraktion:** Manfred Grabner und Anamika Dayal wissen, warum der Skelettmuskel des Zebrafisches schneller ist als jener des Menschen.



Die Abbildung zeigt ein humanes Corti'sches Organ: drei Reihen äußere Haarsinneszellen (grün), die innere Haarsinneszellenreihe (rot), Nervenfasern (gelb) und Deckmembran (violett). Bild: Rudolf Glückert / Kristian Pfaller

## 44

**ALUMNI im Porträt:** Während des Studiums reifte in Andreas Mader der Entschluss, Allgemeinmediziner zu werden, nach der Lehrpraxis will er als Landarzt tätig sein.

## 48

**VASCage:** Das neue Tiroler Exzellenzzentrum forscht zur Alterung des Gefäßsystems.

# Spotlights

## 34

**Kopfschmerz:** An der Universitätsklinik für Neurologie wird intensiv an der Beantwortung vieler offener Fragen zu Migräne und Cluster-Kopfschmerz geforscht.

## 36

**Hörverlust:** Rund ein Fünftel der Bevölkerung leidet an angeborenen oder erworbenen Hörbeeinträchtigungen, Innsbrucker Forscher suchen nach Ursachen und einer besseren Versorgung.

## 40

**CORVOS:** Das EU-Doktoratsprogramm CORVOS widmet sich neuen Wegen in der Infektionsbekämpfung.

## 42

**Lehre:** Mit OSCE werden die praktischen Kenntnisse der Studierenden vor dem Klinisch-Praktischen-Jahr überprüft.

## 46

**Niere:** SGLT2-Hemmer helfen nicht nur bei Diabetes, sie schützen auch Herz und Nieren. Innsbrucker NephrologInnen konnten nun den zugrunde liegenden Mechanismus nachweisen.

## 50

**Fest der Wissenschaft:** Die Universität Innsbruck feierte ihr 350-Jahr-Jubiläum – die Medizin Uni Innsbruck feierte mit.

## Liechtenstein-Preis

Bereits zum 36. Mal wurde 2019 der Preis des Fürstentums Liechtenstein für wissenschaftliche Forschung an den beiden Innsbrucker Universitäten vergeben. In diesem Jahr wurden **Marta Campiglio** von der Medizinischen Universität Innsbruck sowie **Eduard Stefan, Farokh Mivehar und Andreas Mair** von der Universität Innsbruck ausgezeichnet. Die 35-jährige Campiglio studierte in Padua und München Molekularbiologie, seit 2009 forscht sie am Institut für Physiologie an spannungsaktivierten Kalziumkanälen



## Kooperationspreis

Für sein Cornea-Dome-Lens-Projekt wurde **Bernhard Steger** (Univ.-Klinik für Augenheilkunde und Optometrie) vom Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort mit dem science2business Award 2019 ausgezeichnet. In dem Projekt soll ein stand-alone Bildgebungsmodul mit integrierter digitaler Bildanalyse-Software entwickelt werden, um die gesamte vordere Augenoberfläche in einer unveränderten, geraden Blickposition scharf, hochauflösend und standardisiert abzubilden. Steger setzte sich in der Kategorie „Bereits bestehende Kooperation“ unter 18 Einreichungen durch.

## In die Leopoldina aufgenommen



**Monika Ritsch-Marte**, Leiterin des Instituts für Biomedizinische Physik, wurde im Mai 2019 zum Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften gewählt. Ritsch-Marte beschäftigt sich u.a. mit der Entwicklung sowie Anwendung von Mikroskopie-Methoden und Optischen Pinzetten. Seit der Gründung der Leopoldina vor über 350 Jahren wurden nur 7.000 Persönlichkeiten zu Mitgliedern ernannt, Ritsch-Marte ist die erste Wissenschaftlerin aus Innsbruck, die in die Leopoldina aufgenommen wurde.

## Ausgezeichnete Parkinson-Forschung

Die 2017 in Innsbruck gegründete Otto Loewi Gesellschaft fördert die Erforschung aller Erkrankungen des autonomen Nervensystems. Anlässlich der zweiten Jahrestagung Anfang 2019 wurde **Werner**



**Poewe**, bis vor Kurzem Direktor der Univ.-Klinik für Neurologie, für seine 40-jährige Forschungsarbeit zu Parkinson und vergleichbaren neurodegenerativen Erkrankungen ausgezeichnet. Die Qualität der Parkinson-Forschung an der Innsbrucker Neurologie ist weltweit anerkannt, unter anderem wird die Klinik seit Jahren von der Stiftung des an Parkinson erkrankten Schauspielers Michael J. Fox gefördert, 2019 sogar mit zusätzlichen 750.000 Dollar für ein Einzelprojekt.

## Zur Präsidentin ernannt



Guter Schlaf ist eine wichtige Voraussetzung für die Gesundheit. Schlafmangel kann zu gravierenden Erkrankungen führen und verhindert ein gesundes Altern. Eine der renommiertesten Schlaf Forscherinnen weltweit ist **Birgit Högl**. Die Leiterin des Schlaflabors an der Innsbrucker Universitätsklinik für Neurologie wurde Anfang 2019 erste österreichische Präsidentin der Welt-Schlaf-Gesellschaft.

## Otto-Kraupp-Preis

Seit 1999 wird jedes Jahr für die beste an einer österreichischen Medizinischen Universität angenommenen Habilitation der Otto-Kraupp-Preis vergeben. Heuer ging der zweite Preis an **Andreas Pircher** von der Universitätsklinik für Innere Medizin V. Im Fokus des jungen Hämato-Onkologen stehen die Regulation der Tumor-Angiogenese im Bronchialkarzinom und die Identifikation von prädiktiven Markern gegenüber antiangiogenen Medikamenten. Pircher studierte in Innsbruck, wo er auch sein PhD-Studium im Programm „Molecular Oncology“ und die Facharzt Ausbildung Innere Medizin absolvierte. Im Rahmen eines Erwin Schrödinger Stipendiums forschte er als PostDoc am Vesalius Research Center in Leuven (Belgien).



## Ehrenprofessor

**Johannes Haybäck**, Direktor des Innsbrucker Instituts für Pathologie, Neuropathologie und Molekularpathologie, wurde von der South-West Medical University in der chinesischen Sichuan-Provinz zum Ehrenprofessor ernannt. Der international anerkannte Experte – insbesondere für Molekularpathologie – kooperiert bereits seit vielen Jahren mit der Region, in der über 88 Millionen Menschen leben.



## Anerkennung des Lebenswerks

**Hans Dieplinger** forscht bereits seit mehreren Jahrzehnten zum Cholesterin-Stoffwechsel. Von der „Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung“ (DGAF) erhielt der Wissenschaftler des Instituts für Genetische Epidemiologie der Medizinischen Universität Innsbruck die Schönheimer-Medaille als Auszeichnung für sein Lebenswerk.

## Würdigungen der Stadt Innsbruck

Seit 2006 vergibt die Stadt Innsbruck in Anerkennung der wissenschaftlichen Forschung an den beiden Universitäten einen Preis. Die Auszeichnung geht jeweils in einem Jahr an die Medizinische Universität Innsbruck sowie in den beiden darauf folgenden Jahren an die Universität Innsbruck. Über die letzte Auszeichnung, die an die Medizinische Universität Innsbruck erging, konnten sich **Mariana Araujo** (Institut für Zellbiologie) und **Andreas Naschberger** (Institut für Genetische Epidemiologie) freuen. In ihrer gemeinsam verfassten Forschungsarbeit gelang es ihnen, die molekulare Struktur eines im Krebsgeschehen zentralen Proteinkomplexes zu beschreiben.

## Prämierte Kardiologen

Im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) 2019 wurden die zwei angehenden Kardiologen **Sebastian Reinstadler** und **Martin Reindl** aus Innsbruck (Univ.-Klinik für Innere III, Kardiologie und Angiologie) ausgezeichnet. In einem Kooperationsprojekt zwischen Innsbruck und Lübeck konnte Reinstadler zeigen, dass die Charakterisierung des nicht-infarzierten Myokards mittels einer neuartigen sogenannten T1-Mapping-Sequenz zusätzliche wichtige Hinweise für das individuelle Risiko von HerzinfarktpatientInnen liefert. Neben der Prämierung von hervorragenden Publikationen fördert die ÖKG auch jährlich junge NachwuchsforscherInnen. Das begehrteste der jährlich ausgeschütteten Forschungsstipendien stellt das sogenannte „Präsidentenstipendium“ dar, das mit 50.000 Euro dotiert ist und insbesondere die bisherigen wissenschaftlichen Leistungen der AntragstellerInnen berücksichtigt. Über diese Forschungsförderung darf sich dieses Jahr Martin Reindl freuen.

## ASCO Merit Award

Der Hämato-Onkologe **Andreas Seeber** aus dem Team um Dominik Wolf, Direktor der Univ.-Klinik für Innere Medizin V, Onkologie und Hämatologie, konnte sich mit einem Abstract zum Thema Präzisionsonkologie im Rahmen des diesjährigen ASCO-Kongresses in Chicago einen der renommierten ASCO Merit Awards sichern.



## Paul-Ehrlich-Preis für Innsbrucker Studierende

Ein Studierenden-Team der Medizinischen Universität Innsbruck, bestehend aus **Ursula Leuschner, David Plappert, Vitalij Zeiser, Sebastian Sallaberger** und **Filipp Sokolovski** konnte den 1. Platz beim Paul-Ehrlich-Contest 2019 in Frankfurt erfolgreich verteidigen. Bereits letztes Jahr waren die Innsbrucker Studierenden die Besten. Der Sieg des in diesem Jahr von der Goethe-Universität Frankfurt am Main veranstalteten internationalen Leistungswettbewerbs stellt den Innsbrucker Studierenden und der medizinischen Ausbildung am Standort abermals ein hervorragendes Zeugnis aus. Die Innsbrucker Medizin-Studierenden stellten sich gemeinsam mit 15 weiteren Teams von medizinischen Hochschulen aus dem deutschsprachigen Raum dem Paul-Ehrlich-Contest. Dabei ging es darum, möglichst schnell und richtig Blickdiagnosen, Differenzialdiagnosen, Multiple-Choice-Fragen, klinische Fälle sowie praktische Aufgaben zu bewältigen.



Alexander Kroiss, Philipp Sokolovski, Sebastian Sallaberger, Ursula Leuschner, David Plappert, Vitalij Zeiser (v.li.)

A blurred background image showing several people in a social setting. The colors are muted and out of focus, creating a soft, atmospheric effect. The text is overlaid on the left side of the image.

# Von der kleinen zur coolen Schwester

---

Lange Zeit sah man in der RNA nichts anderes als einen Briefträger – sie liefert Erbinformationen an die Ribosomen, wo sie in Proteine codiert werden. Nichtcodierende RNA hingegen galt als Junk, als wertloser Schrott. Heute ist die RNA in ihrer ganzen Vielfalt ein intensivst beforschtes Feld – auch an der Medizinischen Universität Innsbruck.





## RNA-Vielfalt

Die RNA (Ribonukleinsäure) ist ähnlich wie die DNA ein aus Nucleotiden bestehender Strang, allerdings keine Doppelhelix, sondern ein einzelner Strang. Die Aufgabe der RNA ist der Transport und die Übersetzung der in der DNA gespeicherten Information. Sie beeinflusst aber auch die Genaktivität.

Es gibt verschiedene RNA-Varianten, z.B.:

- mRNA (messenger RNA) kopieren die in einem Gen auf der DNA liegende Information und tragen sie zum Ribosom, wo mit Hilfe dieser Information die Proteinbiosynthese stattfinden kann.
- poly(A)RNA sind mRNA mit angehängten Adenin-Nucleotiden, einem sogenannten poly(A)-Schwanz.
- ncRNA (non-coding RNA) umfassen eine Gruppe von Ribonucleinsäuren, die nicht in Proteine übersetzt werden.
- lncRNA (long non-coding RNA) sind länger als 200 Nucleotide und unterscheiden sich dadurch von kleinen regulatorischen RNAs wie den miRNAs.
- miRNA (micro RNA) dienen der Regulation zellulärer Prozesse wie z. B. Proliferation und Zelltod.
- rRNA (ribosomale RNA) sind gemeinsam mit Proteinen am Aufbau des Ribosoms beteiligt.
- tRNA (Transfer-RNA) dienen als Hilfsmolekül bei der Proteinbiosynthese.

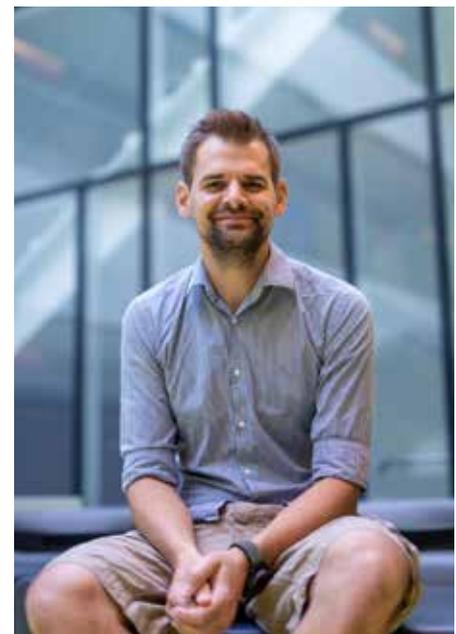
Die 1990er, das waren die Jahre des Genom-Hypes. Der US-Genetiker Francis Collins scharte über 1.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in 40 Ländern um sich, um das Genom des Menschen zu entschlüsseln. 1998 stieg der Biochemiker Craig Venter mit seiner Firma Celera Corporation in das Rennen ein, dessen – vorläufiges – Ende im Jahr 2000 sogar US-Präsident Bill Clinton verkündete. Seither weiß man, dass das menschliche Genom aus circa 20.000 Genen besteht, dass es rund 3,2 Milliarden Basenpaare umfasst, dass aber lediglich 1,5 Prozent davon mit Hilfe von mRNA (zu RNA und ihre Varianten siehe Infobox links) Proteine codieren, aber 90 Prozent in RNA umgeschrieben werden.

„Nutzloses Zeug“, ja sogar „Müll“ dachte man damals über diese ncRNAs, die nicht in Proteine oder Enzyme umgeschrieben werden, sondern auf der Ebene der RNA selbst eine Funktion haben. Nicht so Alexander Hüttenhofer. Mitte der 1990er-Jahre begann er an der Universität Münster sich diesem Müll zu widmen. „Wir waren im Rahmen des deutschen Humanen Genomprojekts unter den ersten, die systematisch nach neuen ncRNAs gesucht haben“, sagt der nunmehrige Vorstand des Instituts für Genomik und RNomik an der Medizinischen Universität Innsbruck. In langjähriger Forschungsarbeit „entdeckten wir viele neue ncRNAs, inklusive solcher, welche bei menschlichen Erkrankungen beteiligt sind, etwas das man bis dahin nur von Protein-codierenden mRNAs kannte.“ Man weiß inzwischen auch mehr über das angeblich „nutzlose Zeug“: Dass es z.B. wichtige regulatorische Funktionen in der Zelle übernimmt, dass es entscheidend für die hohe Flexibilität und Komplexität des menschlichen Lebens ist – und eben auch, dass es bei der Entstehung von Krankheiten eine entscheidende Rolle spielen kann.

Seine Arbeit beschreibt Hüttenhofer als Grundlagenforschung, mit der es aber immer wieder gelingt, die Brücke zur angewandten Forschung zu schlagen. Schon vor einigen Jahren stieß seine Gruppe auf einen Zusammenhang von ncRNAs im Gehirn und dem Prader-Willi-Syndrom, eine neurologische Erkrankung, die zu unterschiedlichen motorischen und kognitiven Störungen und aufgrund eines fehlenden Sättigungsgefühls zu massivem Übergewicht führt. Interessant war

dabei die Beziehung der neuen ncRNA-Klasse zum Serotoninrezeptor 2C. Dieser wiederum reguliert durch die Bindung des Hormons Serotonin das Stimmungsverhalten und den Appetit beim Menschen. „Derzeit arbeiten wir daran, die Funktion einer bestimmten ncRNA, deren Fehlen beim Prader-Willi-Syndrom eine Rolle spielt, zu klären“, spricht Hüttenhofer den medizinischen Bezug der RNA-Forschung an. Sein Team ist auch Teil des SFB 44 „Chronische Erkrankungen des zentralen Nervensystems“, mit Christian Humpel (Univ.-Klinik f. Psychiatrie I) wurde dabei nach Zusammenhängen von ncRNAs und Alzheimer, mit Nadia Stefanova und Gregor Wenning (Univ.-Klinik f. Neurologie) von ncRNAs und der Multisystematrophie, einer Parkinson-ähnlichen Erkrankung, gesucht. Rund 400.000 ncRNAs gibt es, schätzt Hüttenhofer, „wie viele davon eine Funktion haben, wissen wir allerdings bis jetzt noch nicht.“ Die Vielfalt der ncRNAs ergibt jedenfalls ein sowohl breites als auch noch offenes Forschungsfeld. „riRNA kennt man schon ewig. Wie sie aber funktioniert und welche Rolle sie bei der Proteinsynthese spielt, hat man erst in den letzten Jahren verstanden“, nennt er ein Beispiel.

**VIelfalt und Variabilität** sind es auch, die Matthias Erlacher an „der coolen Schwester der DNA“ begeistern. „Da gibt es die mRNA, die ‚nur‘ Informationen temporär speichert und



Sebastian Herzog: Interesse an der Regulation der miRNA.



Matthias Erlacher und Alexander Hüttenhofer (v.li.): „ncRNA können uns in zweierlei Hinsicht medizinisch helfen – als Biomarker oder als Target für Medikamente.“

weitergibt. Und es gibt funktionelle RNAs, die wichtige katalytische Eigenschaften haben wie z. B. bei der Proteinsynthese“, sagt der Forscher vom Institut für Genomik und RNomik: „Und selbst die vermeintlich ‚unspektakuläre‘ mRNA hat noch Modifikationen, die eine weitere Informationsebene beinhalten können.“ Solchen Modifikationen widmet sich Erlacher. „Im Labor modifizierte RNA-Bausteine werden an bestimmten Positionen der mRNA eingebaut und dann schauen wir, was passiert“, erläutert er – sehr verknüpft – seine Arbeit.

Gemeinsam mit Thomas Hoernes gelangen ihm damit vor Kurzem neue Einblicke in grundlegende Mechanismen der Proteinsynthese. Sie untersuchten dabei, wie Terminationsfaktoren das Stopcodon – das Signal zur Beendigung der Proteinsynthese – erkennen. Die Forscher modifizierten die drei RNA-Bausteine des Stopcodons und testeten, welche chemische Gruppen für dessen Erkennung notwendig sind. Biochemisches Neuland, das frühere Annahmen teilweise untermauerte, aber auch überraschende Erkenntnisse brachte.

In einer anderen Arbeit untersuchte Erlacher den Einfluss von modifizierten RNA-Bausteinen auf das Decodieren der mRNA. „Wir wollten wissen, welchen Einfluss die Stabilität der Basenpaare zwischen mRNA und tRNA auf die Proteinbiosynthese haben“, erklärt er. Dabei zeigte sich, dass das Vorkommen einzelner destabilisierender Basen – wie z. B. Inosin – kein Problem darstellt, mehrere hingegen die Translation stark hemmen. Interessant wird diese Erkenntnis wiederum im Zusammenhang mit einem bestimmten Serotonin-Rezeptor, dessen mRNA gleich bis zu fünf Inosine beinhaltet. Erlacher: „Es stellt sich daher die Frage, ob diese

Inosine eventuell als Regulatoren der Proteinsynthese in neuronalen Zellen fungieren.“

**DIE RNA BILDET** auch einen Forschungsschwerpunkt von Alexandra Lusser (Institut für Mikrobiologie). Gemeinsam mit Ronald Micura vom Institut für Organische Chemie der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck adaptierte sie dabei eine schon länger bekannte chemische Reaktion, um „die Dynamik der Expression von mRNA, ja von jeder RNA, die vom Genom transkribiert wird, zu messen.“ Dabei werden Zellen mit dem Nukleosid 4-Thiouridin gefüttert, das statt normalem Uridin in die RNA eingebaut wird. Micura und Lusser gelang es, mit einer chemischen Reaktion das Nukleosid in ein Cytosin umzuwandeln, ohne dabei die RNA zu beschädigen. Im Anschluss wird die so modifizierte RNA sequenziert, der Vergleich mit der bereits existierenden und daher nicht markierten RNA ermöglicht Rückschlüsse auf die Dynamik der Genexpression. Die Halbwertszeit von RNA in der Zelle reicht, so Lusser, von we-

## Cytosinmethylierung

In einem FWF-Projekt widmete sich Alexandra Lusser dem Themenkomplex Cytosinmethylierung und RNA. Cytosinmethylierung ist eine posttranskriptionelle Modifikation des Nukleotids Cytosin und die bedeutendste chemische Modifikation der DNA. Mit üblichen DNA-Analysemethoden konnte Methylcytosin in häufigen RNA-Typen wie rRNA und tRNA nachgewiesen werden. Gemeinsam mit Ronald Micura adaptierte Lusser die Methode für die selteneren RNA-Typen, poly(A)RNA und lncRNA. „Wir konnten damit Modifikationen in der poly(A)RNA nachweisen“, sagt Lusser. Die Funktion von Methylcytosin in der poly(A)RNA ist noch unklar, weshalb sich Lusser weiter mit dem Thema beschäftigen will. Aufmerksam auf Methylcytosin und RNA wurde sie bei der Untersuchung einer lnc-RNA, der sogenannten Xist-RNA, die ein X-Chromosom bei weiblichen Säugern inaktiviert und komplett bedeckt: „Wir konnten als erste Methylcytosin auf einem bestimmten Bereich der Xist-RNA nachweisen.“





## Regeneration des Herzens

Ende 2015 publizierte ein Forscherteam rund um Bernhard Haubner von der Universitätsklinik für Innere Medizin III einen Aufsehen erregenden Fall: Ein Neugeborenes hatte direkt nach der Geburt einen massiven Herzinfarkt. Nicht nur, dass das Kind überlebte, das schwer geschädigte Herz erholte sich wieder. Normalerweise bildet sich rund um das Infarktgebiet eine Narbe aus nicht kontraktilem Bindegewebe. Die Folge ist eine chronische Herzinsuffizienz.

„2011 gab es erste Publikationen, die zeigten, dass sich neugeborene Maus Herzen nach einem Schaden vollkommen erholen können“, erinnert sich Haubner. Der Kardiologe und Molekularbiologe forschte mehrere Jahre bei Josef Penninger am IMBA in Wien und entwickelte dort ein Modell, gezielt Infarkte im Herzen neugeborener Mäuse zu induzieren. „Innerhalb von sieben Tagen regeneriert sich das Gewebe“, weiß Haubner.

Mit dem Innsbrucker Fall konnte gezeigt werden, dass dies auch beim menschlichen Neugeborenen möglich ist, in der Literatur fand Haubner weitere Fälle. Im EU-Projekt INNOVATION sollen nun die molekularbiologischen Hintergründe geklärt werden. Im Auge hat man dabei unterschiedlich exprimierte lncRNAs, die – so die Annahme – die kardiale Regeneration in neugeborenen Säugetieren steuern.

nigen Minuten bis zu 30 Stunden. Die in Innsbruck entwickelte TUC-seq-Methode wurde zum Patent angemeldet, ist sie doch nicht nur von wissenschaftlichem, sondern durchaus auch von wirtschaftlichem Nutzen. „Oft kennt man von Medikamenten den exakten Wirkmechanismus nicht. Man kennt das Target, was das Medikament aber in der Zelle genau bewirkt, welche Kettenreaktion es auslöst, weiß man nicht“, erläutert Lusser. Mit Hilfe der 4-Thiouridin-Markierung und des Vergleichs kann man exakt beobachten, welche Gene sofort, welche später und welche überhaupt nicht reagieren, und damit die Zielbestimmung des Medikaments eventuell verbessern.

Tief in der Grundlagenforschung verortet sich auch Sebastian Herzog, in mehreren Projekten beschäftigt sich der Forscher vom Institut für Entwicklungsimmunologie mit miRNAs, an denen ihn fasziniert, „dass sie so kurz sind, aber trotzdem ganz wesentliche regulatorische Rollen in fast allen biologischen Prozessen spielen“. Herzogs Interesse setzt ein Level höher an – er will wissen, wie diese Regulatoren selbst reguliert werden. „Spricht man über die Transkription von Genen, gibt es die Zustände angeschaltet und ausgeschaltet. Transkriptionsfaktoren steuern das Level der Transkription, die miRNAs gliedern so ein Transkriptionslevel in weitere Unterstadien“, beschreibt Herzog das zelluläre Fein-Tuning. Das Problem bei der Analyse: Das Ausschalten einer miRNA führt oft zu keiner dramatischen Veränderung des Phänotyps, „der Motor läuft weiter, er stottert vielleicht etwas.“

Rund 2.000 miRNAs gibt es in Säugerzellen, zum Teil sind sie als Familien geclustert. Im Fokus von Herzog steht unter anderem die

miRNA-15-Familie. „In dieser Familie gibt es drei Cluster à zwei miRNAs, die auf verschiedenen Chromosomen liegen“, berichtet Herzog. Zwei dieser Cluster wurden von anderen Forschergruppen schon untersucht, jeweils einer wurde im Mausmodell deletiert, die Folge war in beiden Fällen Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Die Erkenntnis deckt sich mit Erfahrung aus dem klinischen Alltag – rund zwei Dritteln der an CLL Erkrankten fehlt einer dieser miRNA-15-Cluster. „Sie sind ein klassischer Tumorsuppressor“, weiß Herzog. Der Forscher möchte nun beide Cluster gleichzeitig, in weiterer Folge alle drei ausschalten. Seine Annahme ist, dass die Phänotypen drastischer ausfallen werden. „Wir glauben, dass es in unseren Zellen solch wichtige Regulationsmechanismen zwei- bis dreimal gibt, um einen Ausfall zu kompensieren“, beschreibt er ein mögliches zelluläres Backup, dessen genaueres Verstehen sein Ziel ist.

Ähnliches gilt für den miRNA-17-92-Cluster, dessen erhöhte Expression in Zusammenhang mit verschiedenen humanen Krebsarten wie z.B. dem Lymphom steht: „Daten weisen darauf hin, dass nicht der Cluster an sich hoch- und runterreguliert wird, sondern einzelne miRNAs.“ Ein Feinst-Tuning sozusagen, das er in einem FWF-Projekt untersucht.

**SIEHT SICH** Herzog noch weit weg von der Klinik, ist der Kontakt zu dieser Alltag des Kardiologen Bernhard Haubner. Als Forscher hat er sich unter anderem der Regeneration von Herzgewebe verschrieben (siehe Infobox links), im Zentrum des Interesses steht dabei lncRNA. Haubner entwickelte ein Herzinfarktmodell in der neugeborenen Maus, mittels RNA-Sequencing wurde Herzgewebe nach Infarkten auf mRNA, miRNA und lncRNA analysiert. „Dabei sind wir“, schildert Haubner, „auf sehr viel differenziell regulierte lncRNA gestoßen. Entweder waren sie am Tag 1 hoch- und am Tag 7 runterreguliert. Oder umgekehrt. Wir wissen also, dass es Transkripte gibt, die in diesem Zeitraum von der DNA unterschiedlich abgelesen werden.“ Mit was das zusammenhänge, sei Teil des von Christian Bär, Medizinische Hochschule Hannover, koordinierten EU-Projekts INNOVATION. Klar dürfte aber schon eines sein: Um „nutzloses Zeug“ handelt es sich sicherlich nicht.

AH 11

# Die Intelligenzregler

NeurowissenschaftlerInnen der Medizinischen Universität Innsbruck haben eine Gruppe von Genen identifiziert, welche die kognitiven Fähigkeiten regeln.

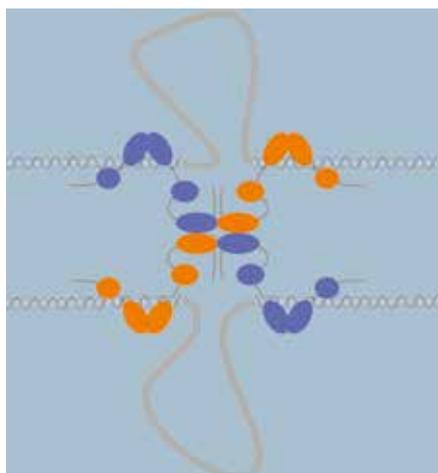
Die Gehirnleistung ist von Mensch zu Mensch unterschiedlich. Ein Grund für die individuellen Unterschiede liegt in den Genen. Bisher ist allerdings nur wenig über die genetischen Grundlagen der Intelligenz bekannt. „Wir wissen, dass es nicht ein sogenanntes Intelligenzgen gibt, sondern dass viele Gene jeweils kleine Beiträge leisten“ erklärt Georg Dechant, Direktor der Gemeinsamen Einrichtung für Neurowissenschaften, an der die Grundlagenarbeit entstanden ist.

Die Innsbrucker Forscherinnen und Forscher haben eine Gruppe von Proteinen im Zellkern erkannt, die für die Regelung der kognitiven Fähigkeiten mitverantwortlich sein dürfte. Eine zentrale Rolle spielt dabei das Protein SATB2. Dieses bindet an die Erbsubstanz DNA und bestimmt deren dreidimensionale Auffaltung im Zellkern. Menschen mit einer Mutation dieses Gens haben geistige Beeinträchtigungen sowie Lernbehinderungen. „Bisher war aber nicht bekannt, welche molekularen Mechanismen dafür verantwortlich sind“, präzisiert Galina Apostolova: „Mit modernen biochemischen Methoden haben wir nun eine Gruppe von Proteinen bestimmen können, die mit SATB2 in Nervenzellen des Großhirns zusammenarbeitet. Ob diese Proteine maßgeblich für unsere Intelligenz sind, wurde dann in sogenannten genomweiten Assoziationsstudien in verschiedenen Gruppen menschlicher Individuen untersucht. Hierbei zeigte sich eindeutig, dass Varianten der entsprechenden Gene mit Unterschieden in menschlicher Intelligenz gekoppelt sind.“ Die Erkenntnisse aus Innsbruck wurden im Wissenschaftsjournal *Plos Genetics* veröffentlicht. Die gebürtige Bulgarin Apostolova

ist mit Georg Dechant Letztautorin der Studie, Erstautorin ist Isabella Cera, die in Innsbruck ihr PhD-Studium abgeschlossen hat.

**DIE GRUNDLEGENDE** Forschungsarbeit trägt dazu bei, die höheren Gehirnfunktionen besser zu verstehen. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass die genetischen Grundlagen der Intelligenz eines Menschen nur bedingt beeinflussbar sein werden. „Da so viele Gene involviert sind, erscheint es unmöglich, Intelligenz auf molekularer Ebene zu manipulieren“, sagt Dechant. „Unsere Erkenntnisse sind jedenfalls für die Entwicklung von neuen Therapien für psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, bei denen häufig Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit beobachtet werden, wichtig. Wir erwarten, dass unsere Ergebnisse über die Grundlagen von Intelligenz für die sogenannte molekulare Psychiatrie von Bedeutung sind. Je besser wir die Gehirnfunktionen verstehen, desto präziser können wir nach neuen psychiatrischen Therapien suchen.“

HOF 1



Ein Komplex aus vier SATB2 Proteinmolekülen bindet an die DNA und bestimmt dadurch ihre dreidimensionale Auffaltung.

# Gar nicht selten

Sie werden als Seltene Krankheiten bezeichnet – und dennoch sind viele betroffen. Das „Forum Seltene Krankheiten“, ein Zusammenschluss von Ärztinnen und Ärzten, sucht Lösungen medizinischer und anderer Probleme bezüglich Seltener Krankheiten. Mitbegründerin Daniela Karall im Gespräch.

## Das Forum Seltene Krankheiten

Das „Forum Seltene Krankheiten“ ist ein Zusammenschluss von Ärztinnen und Ärzten sowie Mitgliedern anderer Berufsgruppen, die Patientinnen und Patienten mit Seltene Krankheiten betreuen bzw. sich für Belange von betroffenen Menschen einsetzen. Der Verein wurde von den Universitätskliniken für Dermatologie bzw. Kinder- und Jugendheilkunde in Innsbruck und Salzburg sowie dem Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck gegründet und hat inzwischen Mitglieder in allen österreichischen Universitätskliniken. Ziel ist der Aufbau von engen Kooperationsstrukturen zur Lösung medizinischer und anderer Probleme bezüglich Seltener Krankheiten. Es ist offen für alle medizinischen Fachgebiete.  
Info: [www.forum-sk.at](http://www.forum-sk.at)

*Welchen Stellenwert hat die Pädiatrie im Zusammenhang mit Seltene Krankheiten?*

**DANIELA KARALL:** Die Hälfte dieser Erkrankungen tritt im Kindesalter auf, weswegen PädiaterInnen prädestiniert sind, sich mit diesen Erkrankungen, von denen etwa 80 Prozent genetische Ursachen haben, zu befassen. Die Entstehungsgeschichte des Vereins „Forum Seltene Krankheiten“ hängt eng mit der Pädiatrie, Dermatologie und Genetik in Salzburg und in Innsbruck zusammen, die sich 2011 zur Gründung des Vereins zusammenfanden. Der Verein versteht sich als Netzwerk von Fachdisziplinen, indem sich Kollegen und Kolleginnen konkret mit der Diagnostik, Therapie und Versorgung von Betroffenen mit Seltene Krankheiten befassen, mit der Möglichkeit, auch gemeinsame Forschungsprojekte eventuell mit internationaler Vernetzung zu fördern. Aus diesem Forum ist 2014 in Innsbruck das Zentrum Seltene Krankheiten hervorgegangen, seit 2016 ist es ein österreichweiter Verein. In Innsbruck treffen wir uns jeden ersten Montag im Monat zum „Board Seltene Krankheiten“ und besprechen dort Fälle oder andere Dinge, die sich um das Thema Seltene Krankheiten bewegen.

*Wenn man sich die Zahlen anschaut, sind Seltene Krankheiten gar nicht so selten?*

**KARALL:** Laut Definition spricht man von einer Seltene Krankheit, wenn sie maximal eine von 2.000 Personen betrifft. Es gibt 6.000 bis 8.000 Seltene Krankheiten und wir gehen davon aus, dass fünf Prozent der Bevölkerung von einer Seltene Krankheit betroffen sind. Auf Tirol umgelegt sind es mehr als 35.000 Menschen, in Österreich etwa 400.000.

*In den letzten Jahren haben diese Erkrankungen ein Schattendasein geführt. Wie wichtig sind Initiativen, die sich damit auseinandersetzen?*

**KARALL:** Sehr wichtig. Ich bin mittlerweile über 20 Jahre in diesem Bereich tätig. Man merkt, dass der Begriff zunehmend Inhalt bekommen hat. Ich habe durchaus das Gefühl, dass Seltene Krankheiten bekannter und Anlaufstellen mehr genützt werden.

*Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?*

**KARALL:** Das Ziel bei jeder Krankheit ist, dass eine richtige Diagnose erstellt wird, um eine Therapie anbieten zu können. Bei Seltene Krankheiten scheitert es oft an beidem. Eine Diagnose ist entweder schwierig oder dauert lange, wobei wir hier – auch durch neue genetische Möglichkeiten – immer besser werden. Eine Diagnose zu haben, ist die Basis für das Verständnis der Erkrankung. Wenn diese Hürde genommen ist, kann man an eine Therapie denken. Für die Mehrzahl der Seltene Krankheiten gibt es allerdings keine gezielte Therapie. Derzeit haben wir 200 bis 250 Medikamente, die gezielt für bestimmte Seltene Krankheiten entwickelt worden sind. Zusätzlich gibt es unter den bekannten Medikamenten welche, die man für manche Seltene Krankheiten verwenden kann, weil sie von ihrem Wirkmechanismus her korrigierend in die Störebene der Seltene Krankheit eingreifen. Bei einem Patienten, den wir derzeit in einer Studie betreuen, war dies der Fall: Er bekam ein Medikament, das eigentlich für die Therapie einer Neurodermitis gedacht ist, aber eben auch bei seiner Verhornungsstörung sehr gut wirkt. Wenn solche Medikamente nach Beobachtung gut wirken, kann man darüber nachdenken, die Zulassungsindikation zu erweitern.



#### *Ist Medikamentenentwicklung schwierig?*

**KARALL:** Das ist ein großer Bereich, mit dem wir uns befassen. Einschränkungen gibt es bei klinischen Studien, weil nicht so viele ProbandInnen zur Verfügung stehen. Und Medikamente müssen nicht nur wirksam, sondern natürlich auch sicher sein. Die Anzahl der Medikamente für Seltene Krankheiten steigt aber ziemlich exponentiell an. Die Neuzulassungen von Orphan Drugs verdoppeln bzw. verdreifachen sich jährlich. Die medikamentöse Therapie kommt derzeit für etwa fünf Prozent in Frage. Die anderen knapp 95 Prozent der Patientinnen und Patienten muss man symptomatisch begleiten – d.h. wenn es einen Gendefekt gibt, der etwa Krampfanfälle verursacht, muss man die Krampfanfälle behandeln. Dann gibt es noch den kleinen Teil, bei dem man Medikamente, die für eine andere Erkrankung gedacht sind, verwenden kann. Etwa bei angeborenen Stoffwechselstörungen, die ca. ein Drittel der Seltene Krankheiten ausmachen, kann man durch eine Ernährungsumstellung viel erreichen. Diese PatientInnen benötigen eventuell als Medikament Nahrungsergänzungsmittel als Therapie.

*PatientInnen sagen durchwegs, egal ob ihre Erkrankung therapierbar ist oder nicht, dass sie nun zumindest Gewissheit haben, an welcher Krankheit sie leiden...*

**KARALL:** Ja. Auch für die 95 Prozent, bei denen es keine gezielte Therapie gibt, ist Klarheit ganz wichtig. Besonders bei PatientInnen im Kindesalter, deren Eltern oft wissen wollen, ob sie etwas falsch gemacht haben. Wenn wir sagen können, die Ursache ist genetisch bedingt, dann trägt es zu einer psychischen Entlastung bei. Und 80 Prozent der Seltene Krankheiten haben einen genetischen Hintergrund. Das heißt, es gibt potenziell auch ein Wiederholungsrisiko. Das zu wissen, ist sehr wichtig.

#### *Wie erkennt man eine Seltene Krankheit?*

**KARALL:** Seltene Krankheiten haben ähnliche Symptome wie häufige. Das macht sie schwierig zu erkennen. Wenn man aber als behandelnder Arzt die Erfahrung macht, dass bei einem Patienten die Erkrankung, die man gut kennt, nicht so verläuft, die Therapie nicht so anspricht, wie man es gewohnt ist, soll man darauf aufmerksam werden. Zudem sind sehr viele dieser Erkrankungen multisystemerkrankungen. Wenn irgendwo ein Strukturprotein fehlt, dann meistens nicht nur in einem Organ, sondern an mehreren Stellen. Multisystemerkrankungen sollten jedenfalls aufmerken lassen. Oder auch ein ungewöhnlicher Zeitpunkt kann einen daran denken lassen; etwa wenn ein Kind eine Demenz entwickelt, dann ist das nicht normal – da kann eine Seltene Krankheit dahinter stecken. DB ¶

## Daniela Karall

Daniela Karall, stellvertretende Direktorin der Universitätsklinik für Pädiatrie I und Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, studierte in Innsbruck Medizin, wo sie auch – bis auf einen 15-monatigen Forschungsaufenthalt in Melbourne in Australien – die Facharztausbildung Kinder- und Jugendheilkunde absolvierte. Von Beginn ihrer medizinischen Karriere an lag ihr Schwerpunkt in der Betreuung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenen Stoffwechselstörungen und damit Seltene Krankheiten.

# Reparaturversagen

**CMMRD ist eine Orphan Disease, bislang sind nur rund 250 Fälle dokumentiert – weltweit. Katharina Wimmer widmet ihre Forschung dieser Seltenen Krankheit, die schon im Kindes- und Jugendalter zu bösartigen Tumorerkrankungen führt. So entwickelte sie einen RNA-basierten Test, mit dem die zugrunde liegende Genmutation nachgewiesen werden kann.**



Katharina Wimmer: „Kinder mit CMMRD haben ein extrem hohes Risiko, sehr früh an Krebs zu erkranken.“

Es war ein ungewöhnlicher Fall, mit dem Katharina Wimmer im Jahr 2003 konfrontiert wurde. Die Pädiatrische Neuro-Onkologie der Medizinischen Universität Wien hatte sich an sie gewandt, Wimmer – damals noch am Wiener Institut für Medizinische Genetik – hatte sich Know-how rund um die Diagnose von Neurofibromatose Typ 1, kurz NF1, aufgebaut. Diese autosomal-dominante genetische Multiorganerkrankung (ein betroffenes Kind pro 2.500 bis 3.000 Geburten) betrifft vor allem Haut sowie Nervensystem und führt zur Entstehung meist gutartiger Tumoren, wie z.B. den namensgebenden Neurofibromen. Zu den typischen Hautveränderungen zählen auch die schon im Kleinkindalter erkennbaren Café-au-lait-Flecken. „Ein starker Indikator für NF1 sind mehr als fünf solcher Flecken mit einem Durchmesser von mindestens einem halben Zentimeter“, weiß Wimmer, die 2008 an das Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Innsbruck wechselte und hier das onkogenetische Diagnostiklabor aufbaute. „Nicht in das Tumorspektrum von NF1 gepasst hat das Glioblastom“, denkt sie an den bösartigen Hirntumor des kleinen Patienten zurück. Trotz Café-au-lait-Flecken konnte bei ihm keine NF1-Mutation nachgewiesen werden, Wimmer konnte sich allerdings an eine Publikation erinnern, die sie Jahre zuvor gelesen hatte. „Es wurde dabei gezeigt, dass ein NF1-ähnlichen Phänotyp mit einer starken Disposition zu kindlichen Tumoren durch konstitutive Defekte in der DNA-Reparatur verursacht wird“, erläutert die Genetikerin.

Die Verdoppelung der DNA, die bei jeder Zellteilung durch das Enzym Polymerase be-

werkstelligt wird, ist ein fehleranfälliger Vorgang. Unser Organismus hat aber Reparaturmechanismen entwickelt, um die Fehlerrate möglichst gering zu halten. Die Polymerase selbst besitzt die Fähigkeit der Autokorrektur, die aber nicht perfekt ist. Zur Korrektur von Fehlern, die der Polymerase entgehen, rückt in der Zelle ein Reparaturtrupp aus – die Mismatch-Repair-Proteine (MMR-Proteine).

„Man weiß schon lange, dass Defekte in diesem Reparatursystem Krebs verursachen“, sagt Wimmer. Normalerweise verfügt man über zwei intakte Exemplare (Allele) aller MMR-Gene. Beim Lynch-Syndrom, einer Form von erblichem Darmkrebs, fällt ein Allel eines MMR-Gens durch eine genetische Veränderung, d.h. eine Mutation, aus. Das wäre noch kein Problem, so Wimmer, könnte doch das zweite Allel die Reparatur aufrecht erhalten. „Aber wenn in einer Körperzelle auch das zweite Allel durch eine Mutation ausgeschaltet wird, dann funktioniert die Reparatur nicht mehr. Es häufen sich Fehler, was zu Tumoren z.B. Dickdarmkrebs führt“, erklärt Wimmer. Die Tumoren beim Lynch-Syndrom treten im Erwachsenenalter auf, das Risiko an Krebs zu erkranken, ist dabei unterschiedlich hoch – je nach dem, welches der vier MMR-Gene MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 von einer Mutation betroffen ist.

**WENN KINDER VON** beiden Elternteilen ein mutiertes Allel erben, fehlt die DNA-Reparatur-Fähigkeit von Anfang an – in jeder Zelle. „Diese Kinder haben ein extremes Risiko, sehr früh Krebs zu entwickeln“, weiß Wimmer, „sie haben das CMMRD-Syndrom.“ Für Wimmer war relativ rasch klar, dass bei dem Wiener Patienten ein Fall von CMMRD (constitutional mismatch repair deficiency, siehe Infobox) vorlag, „die exakte Diagnose dauerte aber noch relativ lang“. Interessanterweise sei bei Kindern mit CMMRD am häufigsten, nämlich in rund 60 Prozent der Fälle, das PMS2-Gen mutiert, das beim Lynch-Syndrom mit dem geringsten Krebsrisiko verbunden ist. Der Nachweis von PMS2-Mutationen erwies sich als schwierig. Katharina Wimmer griff auf ihre Expertise zurück, mit Hilfe eines RNA-basierten Tests NF1-Mutationen nachzuweisen: „Uns ist es gelungen, daraus einen Assay für PMS2 zu entwickeln.“ Mit der

Publikation dieser Methode bekam Wimmer immer mehr Fälle zur Abklärung, CMMRD wurde so zum Forschungsschwerpunkt und unter Innsbrucker Mitwirkung konnte das klinische Erscheinungsbild der Krankheit besser charakterisiert werden. In Kooperation mit der Newcastle University wurde auch ein Assay adaptiert, mit dem gezeigt werden kann, dass die CMMRD-Patientinnen und -Patienten schon in Blutzellen vermehrt Mutationen aufweisen – eine sogenannte Mikrosatelliteninstabilität.

**2013 GRÜNDETE WIMMER** mit europäischen Kolleginnen und Kollegen das Konsortium „Care for CMMRD“. „Eine der ersten Aufgaben war es, Kriterien zu definieren, wann bei Kindern mit bösartigen Tumoren CMMRD in Betracht gezogen werden soll“, berichtet die Forscherin. Ein wichtiger Hinweis auf CMMRD sind Café-au-lait-Flecken. In einem nächsten Schritt erarbeitete das Konsortium „Kriterien für die Testung von Kindern, die Café-au-lait-Flecken haben, aber keine bösartigen Tumoren aufweisen und bei denen keine Mutation im NF1-Gen nachweisbar ist“, schildert Wimmer. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein solches Kind vom CMMRD-Syndrom betroffen ist, wurde theoretisch errechnet: Sie liegt bei unter 0,5 Prozent und steigt, wenn die Eltern blutsverwandt sind.

Nun will Wimmer wissen, ob diese Berechnung stimmt. Gemeinsam mit der US-Forscherin Ludwine Messiaen von der University of Alabama at Birmingham, von welcher der Großteil der Proben stammt, führt sie daher eine retrospektive Studie durch. DNA-Proben von fast 700 Kindern mit Café-au-lait-Flecken, bei denen keine NF1-Mutation nachgewiesen werden konnte, werden in Innsbruck mit dem Assay für Mikrosatelliteninstabilität untersucht. Ist das Ergebnis positiv, erfolgt eine genaue Mutationsanalyse der MMR-Gene. „Das genaue Wissen um die Wahrscheinlichkeit ist insbesondere für die genetische Beratung der Eltern wichtig“, sagt Wimmer. Die Diagnose CMMRD sei eine tragische, jedoch verbindet Wimmer mit einer frühen Diagnose die Hoffnung, „dass man bei den betroffenen Kindern durch regelmäßige Untersuchungen Tumoren früher erkennen und so besser behandeln kann“.

AH ¶

## CMMRD – Syndrom

CMMRD steht für Konstitutive Mismatch-Reparatur-Defizienz und ist eine seltene genetische Krankheit. Betroffene Patientinnen und Patienten haben ein sehr hohes Risiko, schon als Kind oder Jugendlicher bösartige Tumoren (Malignome) zu entwickeln. Nahezu alle bekannten von CMMRD Betroffenen – bislang sind rund 250 Fälle publiziert – erkrankten in den ersten beiden Lebensjahrzehnten. Auch bei guter Behandlung bilden sich neue Malignome, das Spektrum der bösartigen Tumoren ist sehr breit, häufig sind Lymphome und Gliome, aber auch Darmpolypen, aus denen sich Karzinome entwickeln. Kinder mit CMMRD-Syndrom zeigen häufig schon vor dem Auftreten des ersten bösartigen Tumors körperliche Zeichen, die einen Hinweis auf diese Diagnose geben können. Das häufigste Zeichen sind mehrere milchkaffeefarbene Flecken (Café-au-lait-Flecken) an der Haut, die an eine andere genetische Krankheit, Neurofibromatose Typ 1 (NF1), erinnern.



Mehr als fünf Café-au-lait-Flecken zählen zum Phänotyp von NF1 und CMMRD, können aber auch bei anderen Erkrankungen auftreten.



Der Genetische Epidemiologe Florian Kronenberg liefert mit seinem Team weltweit genutzte Beiträge für die Aufbereitung und Analyse großer Datenmengen.

# „Big Data – bitte teilen!“

„Große Datenmengen sind aus der Medizin nicht mehr wegzudenken, nützen der Forschung aber nur, wenn sie geteilt werden“, sagt Florian Kronenberg. Mit seinem Team führt er seit Jahren Mega-Studien und Meta-Analysen durch und entwickelt weltweit genutzte Methoden zur Aufbereitung und Analyse großer Datenmengen.

*Herr Kronenberg, was steckt hinter dem Begriff Big Data und was bedeutet er für die Medizin?*

**FLORIAN KRONENBERG:** Viele verstehen unter Big Data Datenmengen, die wir mit herkömmlichen Methoden nicht mehr verarbeiten und auswerten können. Der Begriff Big Data in unserem Fachbereich ist meistens geprägt von einer Vielzahl von Datenebenen. So kann es sein, dass wir von jeder einzelnen untersuchten Person von den mehr als drei Milliarden Basenpaaren ein paar Millionen durch gezielte punktuelle Untersuchungen kennen oder dass wir alle drei Milliarden kennen, wenn wir die komplette Sequenz analysieren. Aber das ist nur eine Ebene, weitere sind etwa das Expressionsausmaß der Gene oder welche Stellen im Genom durch epigenetische Veränderungen in ihrer Aktivität modifiziert sind. Besonderer Beliebtheit erfreut sich auch die Untersuchung von Metaboliten, die als Zwischenstufen oder Abbauprodukte von Stoffwechselvorgängen im Organismus gesehen werden können. Alle diese Daten für sich alleine gesehen sind schon sehr große Datenmengen.

*Welche Dimensionen sind gemeint? Wann sprechen wir von Mega-Studien und Meta-Analysen?*

**KRONENBERG:** Das sind Begriffe, die sich im Laufe der Zeit wandeln. Vor 20 Jahren hat eine sehr große Studie ein paar Tausend Menschen untersucht. Heute schließen sich diese damals großen Studien oft in Konsortien zusammen, vielleicht auch noch bereichert durch große, offene Studien wie der UK Biobank mit 500.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Dann werden große Meta-Analysen gemacht, die schnell einmal mehrere Millionen Menschen beinhalten. Mit der Zusammenführung von genomweiten Assoziationsstudien, Metabolitenunter-

suchungen und Expressionsanalysen und der zusätzlichen Verbindung mit Umweltfaktoren versucht man, bessere Einblicke in die einzelnen Abläufe zu bekommen und zu verstehen, wer was wann wie reguliert. Das sind dann hochdimensionale Netzwerke, die sich umso leichter untersuchen lassen, wenn man große Fallzahlen hat. Die statistische Power solcher Mega-Studien ermöglicht es, dass auch schon Risikofaktoren oder Genvarianten mit geringen Effekten mit hoher Zuverlässigkeit identifiziert werden können, was in kleinen Einzelstudien kaum oder nur mit sehr hoher Unsicherheit möglich ist.

*Können Sie uns ein Beispiel dafür geben?*

**KRONENBERG:** Ja, in einer dieser großen Studien haben wir heuer in mehr als fünf Millionen Menschen von Kohorten aus 40 Ländern den Einfluss des Übergewichts auf die Verschlechterung der Nierenfunktion untersucht. Man hat aus den vorhergehenden Studien schon viel gewusst, aber durch diese Masse ist es möglich geworden, genauere Risikoabschätzungen zu bekommen, Bewertungen für bestimmte Untergruppen wie Männer und Frauen und einzelne zusätzliche Erkrankungen usw. zu treffen, die wir so aus den Einzelstudien nicht herauslesen hätten können. Und noch ein Beispiel: Als wir vor fast 15 Jahren angefangen haben, erste genomweite Assoziationsstudien durchzuführen, bei denen wir pro Person 500.000 Polymorphismen im Genom von 1.600 Menschen untersucht haben, waren wir sehr euphorisch. Bis wir gemerkt haben, dass wir damit kaum etwas Neues finden. Erst als wir die Anzahl der untersuchten Personen durch die Kooperation mit anderen Gruppen massiv aufstockten, konnten wir neue Zusammenhänge entdecken. 2005 hat man 16 Gene gekannt, welche



## Florian Kronenberg

Der gebürtige Oberösterreicher Florian Kronenberg (\*1963) studierte in Innsbruck Medizin und absolvierte die Ausbildung zum Facharzt für Medizinische Genetik. Im Rahmen eines zweijährigen Forschungsaufenthalts am Department of Cardiovascular Genetics der University of Utah in Salt Lake City (USA) vertiefte er seine Kenntnisse in genetisch-epidemiologischen Methoden. Nach seiner Rückkehr nach Innsbruck baute er eine Arbeitsgruppe für Genetische Epidemiologie auf und habilitierte sich im Jahr 2000. Zwei Jahre später ging er nach München, wo er am Großforschungszentrum GSF-Neuherberg (heute Helmholtz-Zentrum München) die Arbeitsgruppe für Genetische Epidemiologie leitete. 2004 wurde er als erster Professor für Genetische Epidemiologie in Österreich an die Medizinische Universität Innsbruck berufen. Aufgrund jahrelanger Erfahrung und Expertise auf dem Gebiet der Atherosklerose und der Nierenfunktion ist Kronenberg in zahlreiche populationsbasierte Studien und Meta-Analysen eingebunden, zudem ist er Mitbegründer der „German Chronic Kidney Disease study“ und Mitglied internationaler Forschungsverbände wie etwa dem Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium.

die klassischen Blutfette wie Cholesterin oder Triglyzeride beeinflussen. Als wir dann in einem großen Konsortium ca. 100.000 Menschen untersucht hatten, identifizierte man 95 Gene. Aktuell werden Studien abgeschlossen, bei denen mehr als eine Million Menschen untersucht wurden und wir werden dadurch ca. 600 Gene für diesen Bereich des Fettstoffwechsels kennen. Übrigens ist es bei der Durchführung von Meta-Analysen besonders wichtig, auch jene Studien miteinzubeziehen, die aufgrund negativer Ergebnisse oder anderer Beweggründe nicht publiziert worden sind. Nur so lässt sich der publication bias\* möglichst gering halten.

*Die genetische Epidemiologie ist also nichts für Einzelkämpfer. Welche Rolle spielt die Vernetzung der WissenschaftlerInnen? Und fällt das Teilen immer leicht?*

**KRONENBERG:** Vernetzung und die Bereitschaft zu teilen, bilden hier das oberste Credo. Heute sind wir so weit, dass riesige Datenmengen im Netz erhältlich sind, die von jedermann ausgewertet werden können. Die UK-Biobank etwa hat hier vorbildlich die Tore geöffnet und Zugang zu den Daten gegeben. Manche Journale veröffentlichen Ergebnisse heute nur mehr, wenn die zugrunde liegenden Daten freigegeben werden. Hier ist es in den letzten 15 Jahren zu einem enormen Sinneswandel gekommen. Am Anfang gab es große Ängste, dass der einzelne Wissenschaftler auf der Strecke bleibt. Im Rückblick ist das Gegenteil der Fall. Heute können junge Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter an Daten herankommen, ohne einen Cent in die Erhebung der Daten zu investieren und trotzdem damit ihre Hypothesen überprüfen und publizieren. Dazu kommt, dass man als bereits etablierter Wissenschaftler auch bereit sein muss, die Führungsrolle mal abzugeben. Das hat natürlich auch viel mit Vertrauen zu tun, Konsortiumsarbeit ist Vertrauensarbeit. Man musste und muss aber vor allem auch lernen, die Daten zu „bändigen“.

*Was meinen Sie mit „bändigen“?*

**KRONENBERG:** Eine Meta-Analyse kombiniert eine Vielzahl von Studien und hier hängt es in erster Linie davon ab, wie standardisiert die Erhebung der Daten in den einzelnen Studien erfolgt ist. Also auch hier gilt die Faustregel „garbage in, garbage out“. Bei Daten, die sich nur mit einem bestimmten größeren Messfehler erheben lassen – Ernährungsdaten etwa,

die aufgrund verzerrter Angaben oft von der Realität abweichen – ,komme ich mit einer Meta-Analyse eher zu einem validen Ergebnis als in einer Einzelstudie. In den vergangenen Jahren sind hier sehr viele neue Methoden entwickelt worden, um aus den Daten auch Wissen herauszudestillieren. Auch meine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter haben bereits viel dazu beigetragen und z.B. in Zusammenarbeit mit der University of Michigan einen völlig neuen und inzwischen weltweit von 5.000 ForscherInnen genutzten Cloud-Dienst mitentwickelt, den „Michigan Imputation Server“, der es ermöglicht, genetische Daten zu „veredeln“. Bisher wurden damit mehr als 40 Millionen Genome bearbeitet. Oder mit dem mtDNA-Server stellt unsere Gruppe einen Service zur Verfügung, der weltweit von mehr als 1.000 ForscherInnen gratis in Anspruch genommen wird. Innovativ waren die GenetikerInnen in Innsbruck schon in den 1990er-Jahren. Gerd Utermann hat erstmals eine sogenannte „Mendelian Randomization“-Studie durchgeführt, eine Methode, die mittlerweile zum genetisch-epidemiologischen Standardrepertoire gehört, mit der es auf der Grundlage vorhandener genetischer Daten möglich ist, kausale Zusammenhänge zu untermauern. Auch wenn die Epidemiologie ob ihres beschreibenden Charakters oft kritisiert wird, liefert sie mit der Identifikation von Korrelationen doch immer wieder die Grundlage für funktionelle Untersuchungen und das führt schließlich zur Entwicklung von Medikamenten.

*Wo sehen Sie die größten Herausforderungen für die Forschung mit großen Datenmengen?*

**KRONENBERG:** Eigentlich liegen die Daten auf der Straße, man muss nur hingreifen, man muss die frei verfügbaren Daten nutzen, indem man sie in Verbindung bringt und Zusammenhänge findet. Herausforderungen dabei liegen in der notwendigen Entwicklung von neuen Methoden und den dafür notwendigen Ressourcen in Bezug auf Speicherung der Daten und Rechenkapazität. Außerdem gibt es zu wenig Leute, die dieses große Feld bearbeiten. Uns wird also auch in Zukunft die Arbeit nicht ausgehen.

HEI 11

\* Der Publikationsbias ist die statistisch verzerrte Darstellung der Datenlage in wissenschaftlichen Zeitschriften infolge einer bevorzugten Veröffentlichung von Studien mit „positiven“ bzw. signifikanten Ergebnissen.

# Zukunftsorientierte Berufsausbildung

**Der Master-Lehrgang für Genetisches und Genomisches Counselling etabliert das Berufsbild der Genetischen Beratungsassistentinnen und -assistenten erstmals im deutschsprachigen Raum.**

Die stark zunehmende Verfügbarkeit genetischer Tests für verschiedenste medizinische Fragestellungen bringt auch einen steigenden Bedarf an kompetenter Kommunikation und Aufklärung mit sich. „Hintergründe, Methoden, Ergebnisse und Konsequenzen von genetischen Untersuchungen müssen den Betroffenen professionell und wertfrei weitergegeben werden, schließlich haben sie oft lebensbestimmende Folgen“, beschreibt Johannes Zschocke, Leiter des Innsbrucker Instituts für Humangenetik sowie des neuen Master-Studiums, die Ausgangslage.

Pro Jahr nehmen mehr als tausend Ratsuchende die medizinisch-genetische Sprechstunde am Innsbrucker Institut für Humangenetik in Anspruch, um erbliche Krankheiten bei sich selbst oder in der Familie, altersbedingte Risiken, habituelle Aborte, Totgeburten und Fertilitätsstörungen oder die Sorge vor erblichen Tumordispositionen abzuklären und sich in ihrer individuellen Entscheidungsfindung unterstützen zu lassen. Doch der Bedarf an professioneller Beratung und Kommunikation vor und nach genetischen Analysen steigt. „Wie in anderen Bereichen der Medizin ist es im Bereich der Medizinischen Genetik sinnvoll, interdisziplinäre Teams aus ärztlichen und nicht-ärztlichen Berufsgruppen zu etablieren, die unterschiedliche Aspekte der auch gesetzlich vorgeschriebenen genetischen Beratung kompetent übernehmen können“, betont Zschocke. Der Beruf der/des Genetischen Beratungsassistentin/-assistenten (Genetic Counsellor) ist zwar bereits in



vielen Ländern in Europa und weltweit verankert, im deutschsprachigen Raum jedoch bislang nicht etabliert. Mit der Implementierung des neuen, gemeinsam mit der Fachhochschule für Gesundheit Tirol durchgeführten Master-Studiums wird diese Lücke nun von der Medizinischen Universität Innsbruck geschlossen und der Weg zu einem zeitgemäßen biomedizinischen Beruf geebnet. PsychologInnen, NaturwissenschaftlerInnen und Angehörige von Gesundheitsberufen mit mindestens einem Bachelorabschluss gehören zur Zielgruppe des neuen Master-Lehrgangs, der als berufsbegleitendes und fünf Semester umfassendes Studium organisiert ist und das Rüstzeug für eine zukunftsorientierte Karriere im Bereich der Medizinischen Genetik bietet. Weitere Informationen und Details unter [www.gencouns.at/](http://www.gencouns.at/) HEI

*„Hintergründe, Methoden, Ergebnisse und Konsequenzen von genetischen Untersuchungen müssen den Betroffenen professionell und wertfrei weitergegeben werden.“*

Johannes Zschocke

# Familiäre Detektivarbeit

Mittels Präimplantationsdiagnostik wird auf genetischer Ebene untersucht, ob ein durch In-vitro-Fertilisation erzeugter Embryo in die Gebärmutter eingepflanzt werden soll oder nicht.



**Bettina Toth**

Bettina Toth studierte und promovierte an der Eberhard Karls Universität Tübingen und war viele Jahre an der Ludwig-Maximilians-Universität München tätig, wo sie sich 2008 habilitierte. Ab 2009 war die gebürtige Baden-Württembergerin als stellvertretende Klinikdirektorin für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen in Heidelberg tätig. Schwerpunkte ihrer Forschungsarbeiten sind vermehrte Fehlgeburten, Implantation, Störungen des Gerinnungssystems sowie die Reproduktionsimmunologie. 2016 wurde sie an die Medizinische Universität Innsbruck berufen und übernahm die Leitung der Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin.

Nach drei Schicksalsschlägen kam das Tiroler Paar an die Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in Innsbruck. Die Frau und der Mann hatten drei verstorbene Kinder zu betrauern: Zwei sind in der ersten Lebenswoche verstorben, ein Kind kam tot auf die Welt.

„Es kommen hauptsächlich zwei Arten von Paaren, die vermehrt Fehlgeburten oder schwer erkrankte Kinder haben, zu uns“, erklärt Bettina Toth, Direktorin der Universitätsklinik Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Medizinischen Universität Innsbruck. Entweder kommen genetisch bedingte Erkrankungen im Stammbaum vor oder es kommen Paare, die nicht schwanger werden oder unerklärliche Fehlgeburten haben. Je nach Situation werden auch verschiedene Arten der Präimplantationsdiagnostik angewandt, die sogenannte P6T-S bzw. P6T-A.

Die Präimplantationsdiagnostik oder auch präimplantative genetische Diagnostik umfasst Untersuchungen am Embryo vor der Übertragung in die Gebärmutter. Dabei wird gezielt nach genetischen Auffälligkeiten oder einer Chromosomenstörung gesucht. Sie kommt nur dann infrage, wenn ein hohes Risiko für eine schwerwiegende Erbkrank-

heit oder für eine schwere Schädigung des Embryos besteht, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Fehl- oder Totgeburt führen würde.

Anhand des Stammbaums wird versucht herauszufinden, ob es genetische Auffälligkeiten gibt. „Wenn wir einen Verdacht haben, gibt es gemeinsam mit dem Institut für Humangenetik an der Medizinischen Universität Innsbruck ein Beratungsgespräch. Es wird gezielt nach einer speziellen Mutation gesucht“, erklärt Toth die Vorgehensweise.

Bei den ersten Kindern der Eltern wurde eine pränatale Diagnostik vorgenommen und beim Ultraschall wurden Auffälligkeiten am Gehirn erkannt. „Diese konnte man nicht richtig zuordnen, weil die Erkrankung nicht so bekannt war“, erzählt Toth. „Wir haben herausgefunden, dass die Frau eine extrem seltene genetische Erkrankung hat. Umso erstaunlicher, dass ihr Partner genau dieselbe Mutation vorwies“, berichtet Klinikdirektorin Toth. Mithilfe der Präimplantationsdiagnostik kann eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob ein durch In-vitro-Fertilisation (Methode der medizinisch unterstützten Fortpflanzung) erzeugter Embryo in die Gebärmutter der Frau eingepflanzt werden soll oder nicht. Um eine Präimplantationsdiagnostik durchführen zu können, muss zuvor



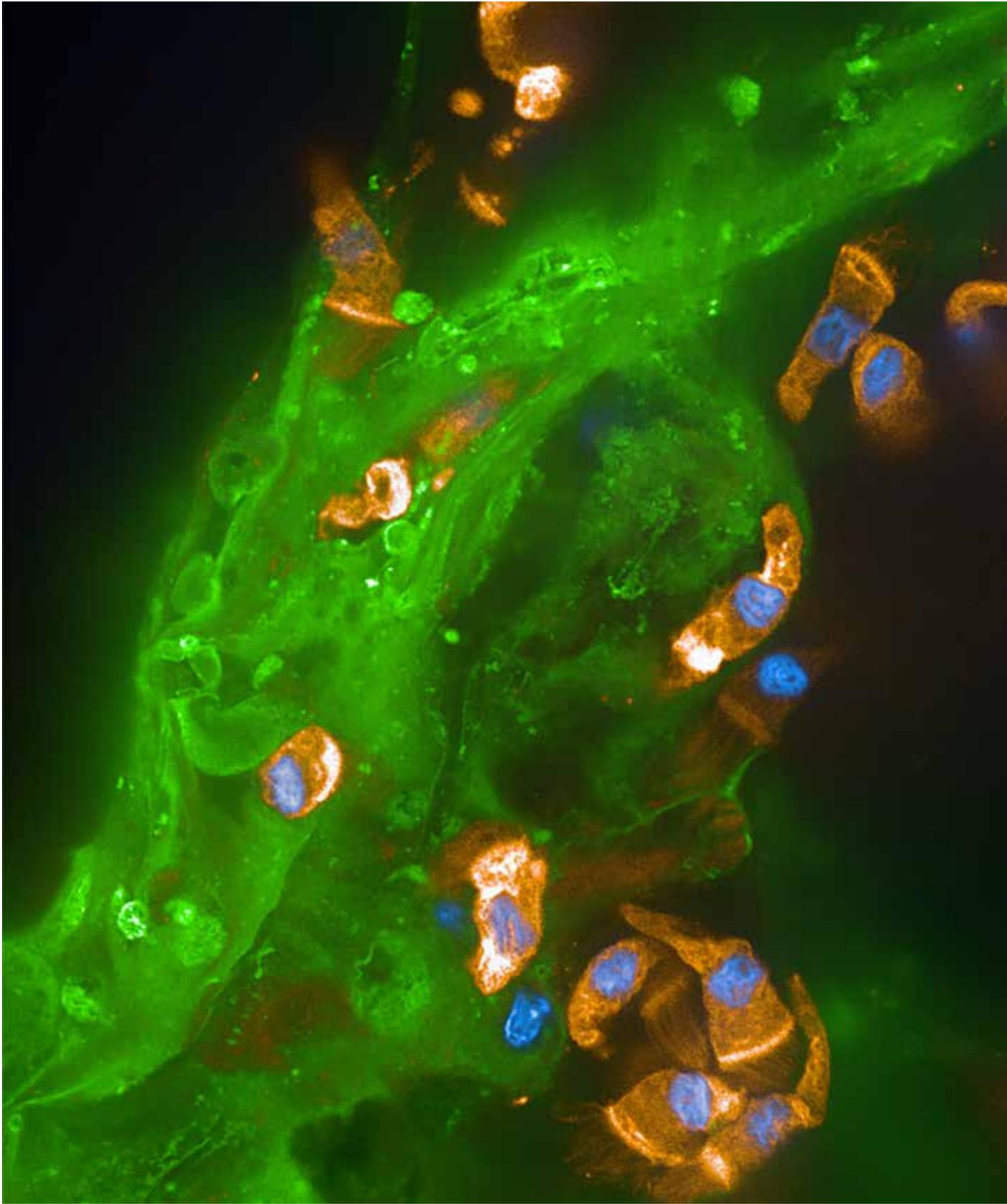
eine In-vitro-Fertilisation vorgenommen werden.

„**WIR WUSSTEN** also vom Gendefekt der Eltern“, sagt Toth. Nach mehreren signifikanten Problemen in Schwangerschaften begeben sich MedizinerInnen auf Familien-Recherche: „Vielleicht gibt es in der Familie eine Erkrankung, die als solche nicht erkannt wurde. Es gab etwa eine Tante, die etwas ‚komisch‘ oder eine Oma, die etwas ‚auffällig‘ war.“ In weiterer Folge findet man eine genetische Mutation, die sich im Laufe der Zeit im Stammbaum verschlechtert – d.h. die Oma oder die Tante müssen gar nicht so stark, spätere Generationen können aber schwer betroffen gewesen sein. „Es gibt eine sehr enge Kooperation mit dem Institut für Humangenetik. Sie haben in diesem geschilderten Fall auch diese seltene Mutation festgestellt“, erklärt Bettina Toth und meint: „Nach unserer Erfahrung treffen die klassischen Mendel’schen Regeln nicht zu. Wir haben herausgefunden, dass mehr Embryonen von einer Mutation betroffen sein können, als man erwarten würde.“

Diese Technik der Diagnostik verhindert Krankheit und Leid. „Die pränatale Diagnostik setzt eine bereits eingetretene Schwangerschaft voraus. Hier wird abgeklärt, ob das Kind eine Erkrankung aufweist. Daraufhin wird nach ausführlicher Beratung und gesetzlich gut gelegten Kriterien entschieden, ob die Schwangerschaft abgebrochen wird. Präimplantation soll genau das verhindern“, meint Toth. Zu bedenken und diskutieren gilt es aber, dass diese Technik auch ein Schritt in Richtung der künftigen Kontrolle der körperlichen Eigenschaften des Nachwuchses ist: In Kalifornien etwa können sich Eltern Ei- und Spermazellen nach Maß aussuchen, athletischer Körperbau, hoher IQ, Junge oder Mädchen, die Farbe der Augen. Bei der Tirolerin wurde nach der genetischen Diagnose eine künstliche Befruchtung vorgenommen. „Es gab eine bestimmte Anzahl an Embryonen, die wir untersucht haben, um zu sehen, ob diese betroffen sind oder nicht“, sagt Toth. Glücklicherweise hatte die Frau genügend Embryonen, die von der Mutation nicht betroffen waren. Das Paar bekam einen gesunden Sohn. DB ¶

## Das Verfahren

Zunächst werden nach einer Hormonbehandlung aus den Eierstöcken der Frau reife Eizellen entnommen und im Labor mit den Spermien des Partners befruchtet. Gelingt die Befruchtung und entwickeln sich Embryonen, werden ihnen nach dem fünften oder sechsten Tag nach der Befruchtung eine oder mehrere Zellen entnommen, um die Erbanlagen zu untersuchen.





Im Detail:  
**HI-Viren im  
3D-Modell**

Auf dem Weg zu neuen Impfstrategien gegen das HI-Virus erforscht Doris Wilflingseder vom Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie das Verhalten HIV-neutralisierender Antikörper in einem humanen Mukosamodell. Mit dieser innovativen 3D-Zellkultur aus dem Labor der Innsbrucker Immunologin steht ein In-vitro-System zur Verfügung, das die Darstellung detaillierter Interaktionen und Wechselwirkungen unterschiedlicher HIV-Stämme mit Molekülen und Enzymen in einer intakten, komplexen Schleimhaut ermöglicht. Die Abbildung von Doris Wilflingseder zeigt angefärbtes 3D-Gewebe: Mukus-produzierende Zellen (orange), Flimmerepithel (grün), Zellkerne (blau).



## Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Seit Juli 2019 bekleidet **Andreas Kolk** die Professur für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Der neuberufene Professor bringt nach vielen Jahren als leitender Oberarzt und stellvertretender Leiter der Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie im Klinikum rechts der Isar in München umfassende Kompetenzen im klinischen, wissenschaftlichen, wirtschaftlichen und Management-Bereich mit.

Kolk ist im Rahmen zahlreicher Forschungsprojekte vor allem in den Bereichen zellbasierte Knochenregeneration und Therapie von Tumorerkrankungen mit Hilfe von Viren tätig. Diese Virotherapie zeigt in Kombination mit etablierten Immuntherapien in klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse. Ein Schwerpunkt zukünftiger Forschung wird die Entwicklung neuartiger Kombinationstherapien unter Mitwirkung der Virotherapie sein. In Verbindung mit prädikativen Biomarkern als Grundlage der personalisierten Medizin konnte Kolk darüber hinaus internationale Netzwerke aufbauen. „Die vorhandene Expertise gerade in der Tumorforschung, etwa im Rahmen neuer interdisziplinärer Studien am Comprehensive Cancer Center Innsbruck, erlauben es mir am Innsbrucker Campus, meine bisherige Forschung unter besten Voraussetzungen nahtlos weiterzuführen und auszubauen“, sagt Kolk.

## Neuberufungen

### Kinderonkologie



In Zusammenarbeit mit der Kinder-Krebs-Hilfe Tirol und Vorarlberg konnte erstmals eine Stiftungsprofessur für Kinderonkologie an der Medizinischen Universität Innsbruck besetzt werden. Auftrag der Stiftungsprofessur ist es, den Bereich der Kinderonkologie in Wissenschaft, Lehre und Krankenversorgung in Innsbruck nachhaltig zu stärken. Mit **Roman Crazzolaro** konnte ein international anerkannter Experte für Kinderonkologie berufen werden. Nach Forschungsaufenthalten u.a. am Millennium Institute der Universität Sidney war Crazzolaro seit 2009 an der pädiatrischen Hämatologie, Onkologie und Stammzellentransplantation der Universitätsklinik Innsbruck tätig. Besondere Schwerpunkte will er in den Bereichen „patientenorientierte Medizin“, „sekundäre und tertiäre Prävention und Nachsorge“ sowie „Unterstützung neuer Therapien“ und „Sichtbarkeit der Lehr- und Forschungstätigkeit“ setzen. Crazzolaro: „Ich freue mich über die persönliche Chance, die hervorragende bisherige Arbeit der Kinderklinik Innsbruck weiter zu entwickeln.“

„Ich freue mich über die persönliche Chance, die hervorragende bisherige Arbeit der Kinderklinik Innsbruck weiter zu entwickeln.“

### Neurologie mit Schwerpunkt Schlafmedizin



Seit 1999 leitet **Birgit Högl** das Schlaflabor an der Uniklinik für Neurologie. Die Neurologin ist eine weltweit anerkannte Expertin für verschiedenste Schlafstörungen, wie das Restless-Legs-Syndrom (RLS) oder die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD). In Anerkennung ihrer Leistungen in Forschung, Lehre und Versorgung von Patientinnen und Patienten wurde sie zur Professorin für Neurologie mit Schwerpunkt Schlafmedizin berufen.

### Experimentelle Neurologie



Zum Professor für Experimentelle Neurologie wurde **Markus Reindl**, Leiter des Neurologischen Forschungslabors an der Uniklinik für Neurologie, berufen. Im Fokus seiner Forschungstätigkeit stehen Neurologische Autoimmunerkrankungen und dabei vor allem die Entwicklung und Charakterisierung neuer Testsysteme für Autoantikörper und autoreaktive T-Zellen für diagnostische und wissenschaftliche Anwendungen.

## Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin

Seit Oktober 2019 ist **Alex Hofer** Professor für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin. „Dies war natürlich eine besondere Berufung für mich, denn als ehemaliger Direktor der Univ.-Klinik für Psychiatrie I habe ich meinen Nachfolger ernannt. Als Rektor ist es meine Aufgabe, die Kandidatin bzw. den Kandidaten zu berufen, die oder der am Besten geeignet ist, das Fach in Forschung und Lehre zu vertreten und eine Klinik zu leiten. Aufgrund meiner langjährigen Zusammenarbeit mit Alex Hofer weiß ich, dass ich dieses Fach und die Klinik in sehr erfahrene und begabte Hände lege,“ erklärte Rektor W. Wolfgang Fleischhacker zur Bestellung.



Hofer stammt aus Innichen, studierte in Innsbruck Medizin und habilitierte 2006. Zu den Forschungsschwerpunkten des Facharzts für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin gehören schizophrene und affektive Störungen. Darüber hinaus hat er sich unter anderem intensiv mit der Resilienz, also der psychischen Widerstandsfähigkeit, beschäftigt. Der mehrfach ausgezeichnete Forscher ist seit 2004 am Innsbrucker Department Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik in leitender Funktion tätig. Seit 2016 war Hofer zunächst stellvertretender, ab 2017 dann interimistischer Direktor der Uniklinik für Psychiatrie I.



## Innere Medizin III

Der Direktor der Innsbrucker Uniklinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie heißt seit Juli 2019 **Axel Bauer**. Der 43-Jährige studierte an der Ludwig-Maximilians-Universität München Medizin, 2007 wurde er Facharzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie sowie Intensivmedizin. Nach einigen Jahren in Tübingen war er zuletzt ärztlicher Leiter der Abteilung für Kardiologie des Innenstadtklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Ein Schwerpunkt von Bauers Forschung liegt in den computerbasierten Verfahren in der Kardiologie. Er beschäftigte sich mit seiner Arbeitsgruppe insbesondere mit dem plötzlichen Herztod. In Folge einer kardialen Ursache kommt es bei den Betroffenen zu einem Herz-Kreislauf-Versagen. Durch den Einsatz digitaler Medizin soll zukünftig die Prognose und Therapie bei Risikofällen verbessert werden. Bauer leitet in diesem Bereich eine akademische Studie, an der 31 Zentren beteiligt sind. Mit seiner translationalen Forschungsarbeit hat sich Bauer bereits einen exzellenten Ruf aufgebaut. Die Forschungsarbeit in Innsbruck will er stärken und die Grundlagenforschung entsprechend fördern. Die gesamte interventionelle Kardiologie sowie die minimalinvasive Herzklappentherapie zählen zu seinen bisherigen klinischen Schwerpunkten.

## Neuberufungen

### Experimentelle Urologie



**Zoran Culig** wurde zum Professor für Experimentelle Urologie berufen. Damit wird der Bedeutung der klinischen Forschung an der Universitätsklinik für Urologie Gewicht verliehen und trägt zur internationalen Sichtbarkeit bei.

### Molekulare Physiologie



Die Professur für Molekulare Zellphysiologie bekleidet nun der Physiologe **Bernhard Flucher**. Viele Publikationen und Drittmittelinwerbungen zeugen von der Relevanz seines Forschungsschwerpunkts, den spannungsaktivierten Kalziumkanälen. Innsbruck ist ein ausgewiesenes Zentrum der Kalziumkanal-Forschung.

### Experimentelle Psychiatrie



Der Neurobiologe **Christian Humpel** wurde zum Professor für Experimentelle Psychiatrie berufen. Der Innsbrucker Wissenschaftler und Leiter des Psychiatrischen Labors ist gleichsam das Gesicht zum Forschungsschwerpunkt Alzheimer, den er an der Uniklinik für Psychiatrie vor mehr als 20 Jahren erfolgreich etabliert hat.

### Molekularbiologie



Die Molekularbiologin **Alexandra Lusser** wurde zur Professorin für Molekularbiologie berufen. Mit ihren Forschungsschwerpunkten Chromatin Remodeling sowie RNA-Modifikationen ist sie grundlegenden Prozessen der Genregulation auf der Spur. Mit dem renommierten START-Preis 2005 ausgestattet, etablierte die Forscherin dieses Forschungsgebiet in ihrer Studienstadt.

### Molekulare Mikrobiologie



**Hubertus Haas** ist zum Professor für Molekulare Mikrobiologie berufen worden. Dem Mikrobiologen ist es unter anderem gelungen, neue Erkenntnisse über den Eisenstoffwechsel von Pilzen zu gewinnen. Neben der Grundlagenforschung ist es das Ziel, die Diagnose und Therapie von Pilzinfektionen zu verbessern.

## Neurologie

**Stefan Kiechl** ist seit Oktober 2019 Professor für Neurologie und folgt damit Werner Poewe als Direktor der Universitätsklinik für Neurologie nach. Der 54-jährige Innsbrucker, der seit Jänner 2016 auch Präsident der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft ist, fand mit richtungsweisenden wissenschaftlichen Erkenntnissen, vor allem auf dem Gebiet der Gefäßalterung und Schlaganfallforschung, national und international Beachtung. Die zweimalige Nominierung für den Wittgenstein Preis oder die Nennung auf der renommierten Liste der Highly Cited Researchers 2018 sprechen für die Qualität seiner Forschung.



2029 gelang es ihm zudem, das neue COMET-Zentrum VASCage nach Tirol zu holen, womit sich ideale Synergieeffekte nutzen lassen (siehe S. 48). Als Klinikdirektor ist es ihm ein Anliegen, das weite Spektrum der Innsbrucker Neurologie in der Spitzenmedizin aufrechtzuerhalten, aber auch neue Akzente zu setzen. „Die Fokussierung auf die bewährten wissenschaftlichen Hauptschwerpunkte Bewegungsstörungen, Schlaganfall, Schlafmedizin, Intensivneurologie und Neuroimmunologie soll bleiben, in den Bereichen Demenzforschung, Kopfschmerz, Autonome Funktionsstörungen oder Neurorehabilitation möchte ich das vorhandene Potenzial ausbauen“, so Kiechl.

*„Genetische Epidemiologie lebt von internationaler Vernetzung und interdisziplinärer Zusammenarbeit. Genau das habe ich hier in Innsbruck gefunden.“*

Claudia Lamina



# Große Datenmengen

**Claudia Lamina forscht zu Genen, ihren natürlich vorkommenden Varianten und deren Zusammenhang mit komplexen Zivilisationskrankheiten.**

## Rasche Bearbeitung

ForscherInnen wie Claudia Lamina untersuchen im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien über das gesamte Genom verteilte genetische Varianten in einer möglichst großen Anzahl von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern und bringen diese Daten mit phänotypischen Ausprägungen in Verbindung. Mit seinem statistisch-epidemiologischen Know-how und der technologisch hochwertigen Laborausstattung besitzt das Institut für Genetische Epidemiologie einen besonderen Vorteil für die rasche Bearbeitung sehr großer Datensätze – das Spezialgebiet von Claudia Lamina.

Zahlen und komplexe Zusammenhänge haben es Claudia Lamina angetan. In der Schule war Mathematik ihr Lieblingsfach und sie entschied sich für ein Statistikstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo sie schon früh mit dem Fach der Genetischen Epidemiologie in Berührung kam. Schon während ihres Studiums und als junge Forscherin am Institut für Epidemiologie am Helmholtz Zentrum in München lernte Lamina Florian Kronenberg kennen. Der Direktor des Instituts für Genetische Epidemiologie an der Medizinischen Universität Innsbruck ist im Rahmen genetisch-epidemiologischer Konsortien in zahlreiche internationale Studien und Metaanalysen eingebunden und holte die junge Statistikerin nach ihrem PhD-Studium nach Innsbruck.

Die rasche Bearbeitung sehr großer Datensätze ist das Spezialgebiet von Claudia Lamina, die gerade ein FWF-Projekt zu Lipoprotein(a) abgeschlossen hat, in dem die bisher ausführlichsten Untersuchungen zur genetischen Grundlage der Lp(a)-Regulation auf genomweiter Basis durchgeführt wurden und das auf die Identifizierung von weiteren Genen, die einen Einfluss auf die Produktion,

den Metabolismus und den Abbau von Lp(a) haben, abzielte.

Am Innsbrucker Institut für Genetische Epidemiologie ist man jedenfalls an der richtigen Adresse, wenn es um schwierig zu bearbeitende Genregionen geht. So konnte Laminas Teamkollege Stefan Coassin eine neue Genmutation identifizieren, die für niedrige Lp(a)-Konzentrationen im Blut verantwortlich ist und somit einen schützenden kardiovaskulären Effekt hat. Eine effektive Therapie für jene 20 Prozent der Bevölkerung, die einen genetisch bedingt erhöhten Lp(a)-Spiegel haben, gibt es zwar noch nicht, aber klinische Studien zu ersten Lp(a)-senkenden Medikamenten sind bereits in Planung. Eine valide Berechnung des für eine kardiovaskuläre Risikoreduktion nötigen Ausmaßes einer Lp(a)-Senkung konnten Lamina und Kronenberg erst kürzlich liefern: „Wir haben uns dabei auf die, vor vielen Jahren in Innsbruck etablierte, genetisch-statistische Methode der ‚Mendelian Randomization‘ gestützt. Dieses Verfahren kann angewendet werden, wenn ein großer Teil der genetischen Grundlagen eines Parameters bekannt ist und in großen Studien gemessen wurde, wie es bei Lipoprotein(a) der Fall ist.“

HEI

# Schlafmedizin im Fokus

Zur Schlafmedizin kam Ambra Stefani eher zufällig, die Faszination dafür ließ die angehende Fachärztin für Neurologie und „MUI Scientist to watch“ nicht mehr los.



**N**och in der Schule war die gebürtige Veronesin Ambra Stefani von Mathematik fasziniert, nach der Matura hat sie sich aber doch für ein Medizin-Studium an der Universität Verona entschieden. „Eine richtige Entscheidung“, betont Stefani, die derzeit ihre neurologische Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Neurologie absolviert und sich bereits eine große Expertise auf dem Gebiet der Schlafmedizin angeeignet hat. Über eine freie PhD-Stelle im Schlaflabor der Universitätsklinik für Neurologie, das seit vielen Jahren von Birgit Högl geleitet wird, kam Stefani zur Schlafmedizin und im Besonderen zur REM-Schlafverhaltensstörung, die Thema ihrer Doktorarbeit war. Neurologisch

relevant ist bei dieser Erkrankung der Traumschlaf, also die REM-Phase, in der Träume der PatientInnen in einfache oder auch komplexe Bewegungen umgesetzt werden, die nicht nur die PatientInnen selbst, sondern auch deren BettpartnerInnen gefährden können. Die Erforschung der RBD ist aber auch für die Früherkennung von Parkinson-Erkrankungen essenziell, da diese Schlafstörung einen frühen Hinweis auf neurodegenerative Erkrankungen darstellen kann und damit auch die Identifizierung von Risiko-PatientInnen ermöglicht.

Derzeit forscht die Neurologin an einer vielversprechenden Möglichkeit, die Diagnose von RBD zu erleichtern. „Grundsätzlich wird die Diagnose einer REM-Schlafverhaltensstörung in einer umfangreichen Schlaflaboruntersuchung inklusive zahlreicher Analysen wie Elektromyografie und Elektroenzephalografie erstellt. In einer neuen Studie habe ich kürzlich den Einsatz eines Aktometers bei RBD-Patientinnen und -patienten untersucht“, erzählt Stefani. Das Messgerät, das wie eine Armbanduhr am Handgelenk getragen wird, zeichnet schon kleinste Bewegungen der ProbandInnen auf und wird bereits für die Diagnose von anderen Schlafstörungen eingesetzt. Der REM-Schlaf tritt 90 bis 120 Minuten nach dem Einschlafen ein und wiederholt sich drei bis vier Mal pro Nacht. Ob und in welchem Ausmaß Bewegungen im REM-Schlaf stattfinden, lässt sich dabei sehr gut differenzieren. „Anhand der aufgezeichneten Daten zur Bewegungsaktivität haben ausgewählte Schlafmedizinerinnen und -mediziner beurteilt, ob eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung vorliegt oder nicht. Wir kamen schließlich zum Ergebnis, dass mit dem Aktometer eine gut einschätzbare Beurteilung möglich ist“, sagt Stefani, die weitere Untersuchungen durchführen will, um das Potenzial des Aktometers als Screening-Methode für RBD abzuklären.

## MUI Scientist to watch

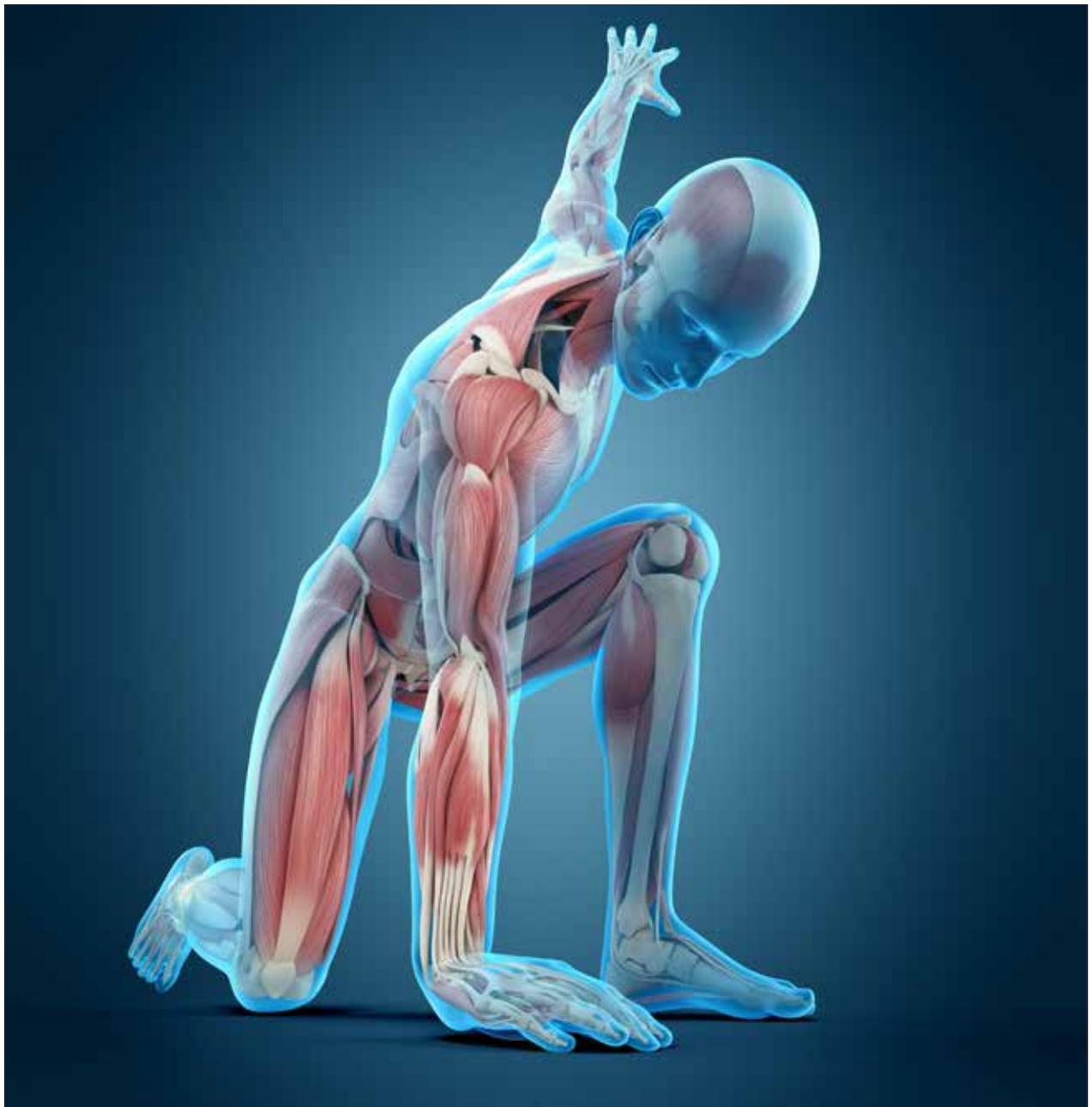
Um herausragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vor den Vorhang zu holen, hat die Medizinische Universität Innsbruck auf Initiative von Christine Bandtlow, Vizerektorin für Forschung und Internationales, das Programm „MUI Scientist to watch“ etabliert. Damit haben Forscherinnen und Forscher die Möglichkeit, alle drei Monate ihre jeweils beste Arbeit einzureichen und von einem unabhängigen Komitee bewerten zu lassen.

Bisher ausgewählt wurden:  
**Victoria Klepsch**, Inst. f. Zellgenetik | **Stephanie zur Nedden**, Inst. f. Neurobiochemie | **Ambra Stefani**, Univ.-Klinik für Neurologie | **Francesca Finotello**, Inst. f. Bioinformatik | **Oliver Schmidt**, Inst. f. Zellbiologie

HEI

# Spannende Muskeln

Einen Muskel anzuspannen, scheint sehr einfach, doch dahinter stecken komplexe molekulare Prozesse. Manfred Grabner und Anamika Dayal untersuchen die Mechanismen, die der Muskelkontraktion zugrunde liegen – und wissen inzwischen, warum der Skelettmuskel des Zebrafisches schneller ist als jener des Menschen.



Bei der Umsetzung eines Nervenimpulses in eine Muskelkontraktion – der Erregungs-Kontraktions-Kopplung – spielen zwei Ionenkanäle eine entscheidende Rolle.

**E**s mag eigenartig klingen, aber Knochenfische sind uns Menschen einen Schritt voraus“, sagt der Molekularbiologe Manfred Grabner. Und in der Tat klingt es eigenartig, dass uns Fische evolutionär überholt haben. Doch Grabner illustriert seine Aussage an einem Beispiel: „Knochenfische müssen fit, wendig und schnell sein, um ihre Beute zu fangen oder Räubern zu entkommen. Sie sind dabei viel mehr gefordert als der Mensch, der im Vergleich sehr langsam ist, aber auf viel Gehirnleistung zurückgreifen kann.“ Ebenso pfeilschnell ist die Fluchtbewegung kleiner Knochenfische, C-Start genannt. Nähert sich dem Fisch eine Gefahr, nehmen spezielle Nervenzellen deren Schwingungen wahr und leiten die Information weiter. Blitzschnell kontrahieren sich daraufhin Muskelzellen an der den Schwingungen abgewandten Seite, der Fisch krümmt sich zu einem C und schnellt weg vom Feind.

Nur wenige tausendstel Sekunden dauert die Reaktion, Voraussetzung ist eine blitzschnelle Muskelkontraktion. Grabner und seine Mitarbeiterin Anamika Dayal konnten nun einen Ionenkanal identifizieren, der für eine derart beschleunigte Muskelkontraktion verantwortlich ist. Das Besondere daran: Wirklich neu ist der Kalzium-aktivierte Chloridkanal ANO1 nicht, bekannt war er bisher aber nur in gastrointestinalen Epithelien und glatten Muskelgeweben von Säugetieren bzw. Menschen. „In Knochenfischen wird er auch im Skelettmuskel exprimiert“, erläutert Dayal, „dadurch kann der Muskel schneller reagieren als jener von Säugetieren.“

**DIE MOLEKULAREN** Mechanismen, die der Kontraktion im Skelettmuskel zugrunde liegen, sind das Forschungsgebiet von Manfred Grabner und Anamika Dayal vom Institut für Biochemische Pharmakologie. Im Zentrum steht dabei der Prozess der Umsetzung eines Nervenimpulses in eine Muskelkontraktion, die Erregungs-Kontraktions-Kopplung. Grabner stieß nach seinem Biologie-Studium und ersten pharmakologischen Arbeiten an Ionenkanälen bei Hartmut Glossmann am Innsbrucker Institut für Biochemische Pharmakologie als Post-Doc an der Colorado State University bei Kurt Beam auf die Erregungs-Kontraktions-Kopplung. Dabei

spielen zwei Ionenkanäle in der Muskelzelle eine wichtige Rolle – als Spannungssensor der spannungsabhängige L-Typ-Kalziumkanal (Dihydropyridinrezeptor, DHPR) in der Zellwand und der intrazelluläre SR-Kalzium-Freisetzungskanal (Ryanodinrezeptor, RyR). Dass die räumliche Anordnung der zwei Kanäle eine wichtige Rolle für die Funktion des Kopplungsapparats spielt, konnte Grabner mit Kollegen schon vor mehr als zehn Jahren zeigen, genauer, dass die DHPR-Untereinheit  $\beta_{1a}$  für diese Anordnung verantwortlich ist. Dayal wiederum gelang es 2013 nachzuweisen, dass  $\beta_{1a}$  auch als Schalter zur Einleitung der Muskelkontraktion dient. Und 2017 identifizierten beide den DHPR-Kalziumeinstrom als ein evolutionäres Relikt, das bei der Kontraktion des Skelettmuskels keine Rolle mehr spielt.

**WIRD EIN MUSKEL** erregt, nimmt der DHPR die Veränderung des Membranpotenzials wahr, öffnet sich und erlaubt dadurch einen kleinen Einstrom von Kalzium in die Muskelzelle. Zugleich wird der RyR im Zellinneren aktiviert, durch den große Kalziummengen aus intrazellulären Speichern in das Cytosol strömen, wodurch die Muskelkontraktion aktiviert wird. Im Herzmuskel von Säugern und in den Muskeln niederer Tiere ist dieser DHPR-Kalziumeinstrom zur RyR-Aktivierung essenziell, nicht aber im Skelettmuskel. Dort interagieren die zwei Kanäle über einen direkten molekularen Kontakt, der die RyR-Aktivie-



Manfred Grabner: „Es mag eigenartig klingen, aber Knochenfische sind uns einen Schritt voraus.“

„Im Knochenfisch wird der Kalzium-aktivierte Chloridkanal auch im Skelettmuskel exprimiert. Dadurch kann der Muskel schneller reagieren als jener von Säugetieren.“

Anamika Dayal



rung und dadurch Muskelkontraktion auslöst. Dennoch kommt es im Säugermuskel zu einem DHPR-Kalziumeinstrom, warum, fragte sich die Wissenschaftscommunity seit über 40 Jahren.

Um die Frage zu klären, machten Manfred Grabner und Anamika Dayal sozusagen einen Umweg – sie analysierten die Muskelkontraktion beim Zebrafisch. „Der Zebrafisch hat, so wie andere Knochenfische, diesen DHPR-Kalziumstrom nicht mehr. Der Selektionsdruck im aquatischen Milieu ist so hoch, dass dieser Kalziumeinstrom für ihre Muskelfitness und Schnelligkeit ein kleiner Nachteil wäre“, berichtet Dayal, die 2006 im Rahmen des PhD-Programms „Molecular Cell Biology and Oncology“ an die Medizinische Universität Innsbruck kam, 2010 promovierte und seither im Labor von Manfred Grabner forscht.

Bei der Untersuchung des Kalziumkanals konnten Grabner und Dayal die Aminosäure bestimmen, die für das Fehlen des Kalziumstroms verantwortlich ist. Durch den Einbau eben dieser Aminosäure in das Mausgenom „erhielten wir“, erzählt Grabner, „eine ‚nichtleitende‘ Maus, die vollkommen gesund ist.“ Die Schlussfolgerung daraus: Der Kalziumeinstrom im Skelettmuskel spielt für Vitalität und Muskelfunktion keine Rolle mehr. „In der Biologie sprechen wir von Vestigiality“, sagt Grabner – ein in der Entwicklungsgeschichte teilweise oder gänzlich funktionslos gewordenes (rückgebildetes), aber noch vorhandenes Merkmal – ein Organ, ein Organteil, ein Verhalten oder eben eine Ionenkanalfunktion.

Das neue Grundlagenwissen hat auch Auswirkung auf die medizinische Forschung. Einerseits fällt der Kalziumeinstrom als potenzielles Target für die Entwicklung von Therapien bei Muskelerkrankungen aus, andererseits, sagt Anamika Dayal, „ist unsere Erkenntnis aus medizinischer Sicht wichtig, da wir aufzeigen konnten, dass die bei Herzkrankheiten verwendeten Kalziumkanalblocker keine Auswirkungen auf die Funktion des Skelettmuskels haben können.“

**AUCH IN IHRER** letzten Arbeit widmeten sich Grabner und Dayal dem Skelettmuskel des Zebrafisches. Der von ihnen erstmals in einem Skelettmuskel nachgewiesene Kalzium-aktivierte Chloridkanal ANO1 wird – parallel zur Initialisierung der Muskelkontraktion – durch den Kalziumausstrom aus dem Sarkoplasmatisches Retikulum aktiviert und geöffnet. Die Folge ist ein massiver Einstrom von Chlorid in die Muskelzelle, der gemeinsam mit einem Kaliumausstrom die Rückkehr des Membranpotenzials auf das Ruhepotenzial nach einer Depolarisation deutlich verkürzt. „Unsere Ergebnisse zeigen, wie dieser beschleunigte Repolarisationsmechanismus im Skelettmuskel von Knochenfischen zu erhöhten Muskelstimulationsfrequenzen und damit zu einer stärkeren Muskelkontrolle führt“, sagt Grabner.

Fehlt hingegen ANO1, kommt es zu keinem Chlorideinstrom, folglich zu einer langsameren Repolarisation, was wiederum die Aktionspotenziale verlangsamt. Eine Kettenreaktion, die den Muskel deutlich weniger leistungsfähiger macht. „Möglich wird diese Beschleunigung des Muskelaktionspotenzials durch die Entwicklung des ANO1-Mechanismus in den phylogenetisch am höchsten entwickelten Skelettmuskeln von Knochenfischen zusätzlich zum regulären spannungsabhängigen Chloridkanal, der weiterhin ausschließlich für die Stabilisierung des Membranpotenzials verantwortlich ist“, erläutert Anamika Dayal.

In der Zwischenzeit arbeiten Grabner und Dayal an ihrem nächsten Projekt, nach einer Maus ohne Kalziumeinstrom im Skelettmuskel wollen sie einen Zebrafisch mit Kalziumeinstrom im Skelettmuskel untersuchen und dabei analysieren, welche evolutionäre Notwendigkeit hinter dem Ausschalten des DHPR-Kalziumstroms steckt. AH 11

## Modellorganismus Zebrafisch

Der aus Asien stammende Zebrafisch (*Danio rerio*) gehört zur Familie der Karpfenfische (*Cyprinidae*). Er wurde 1822 erstmals beschrieben und ist seit Anfang des 20. Jahrhunderts ein beliebter Aquarienzierfisch. Wegen zahlreicher Eigenschaften (Embryonen entwickeln sich außerhalb der Mutter; Embryonen sind optisch durchsichtig...) ist der Zebrafisch ein erfolgreicher und weit verbreiteter Modellorganismus in der Genetik und Entwicklungsbiologie. Zudem lassen sich viele der beim Zebrafisch gewonnenen entwicklungsbiologischen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen.



# Internationale Medizinkongresse setzen auf Tiroler Kongressexpertise

Maßgeschneiderte Kongressorganisation aus einer Hand gepaart mit der multifunktionalen Infrastruktur in der Congress Messe Innsbruck und die vertrauensvolle Zusammenarbeit mit der Medizinischen Universität Innsbruck sind für zahlreiche internationale Gesellschaften die Erfolgsfaktoren für Kongresse, Tagungen oder Seminare im Herzen der Alpen.

Innsbruck kann sich nicht zuletzt aufgrund der einzigartigen alpin-urbanen Kulisse, der kurzen Wege und der hervorragenden Anbindung über das Flug-, Straßen- und Schienenverkehrsnetz als top Destination im internationalen Vergleich behaupten“, erklärt Direktor **Christian Mayerhofer**, Geschäftsführer der Congress Messe Innsbruck (CMI). Für einen reibungslosen Ablauf der zahlreichen jährlichen Kongresse und Tagungen sorgt der hausinterne Professional Congress Organiser PCO Tyrol Congress. „Jeder Kongress ist individuell und erfordert flexible Konzepte. Wir entwickeln gemeinsam mit unseren Kunden maßge-

schneiderte Lösungen auf Basis unseres umfassenden Know-hows und unserer internationalen Erfahrung“, erklärt **Ina Kähler**, Leiterin PCO Tyrol Congress & Geschäftsentwicklung Kongresse.

## MIT TEAMGEIST UND DETAILGETREUEM KNOW-HOW ZUM ERFOLG

Durch die regelmäßige Umsetzung von internationalen Kongressen auf höchstem Niveau gelang es dem PCO Tyrol Congress unlängst, in den renommierten Weltverband IAPCO der besten PCOs aufgenommen zu werden. **Johannes Zschocke** und **Daniela Karall** von der Medizinischen Universität Innsbruck zeigten

sich beispielsweise von der persönlichen und maßgeschneiderten Zusammenarbeit mit PCO Tyrol Congress beeindruckt: „Der Teamgeist war während unserer gesamten und fast drei Jahre dauernden Vorbereitung hervorragend und von gegenseitigem Vertrauen geprägt. Durch das perfekte Zusammenspiel bei der Planung und Abwicklung wurde der Kongress für angeborene Stoffwechselstörungen (SSIEM) mit über 2.000 Teilnehmern aus 73 verschiedenen Nationen zu einem enormen Erfolg.“ Alle Informationen zur Congress Messe Innsbruck und zum PCO Tyrol Congress gibt es unter [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.  
[congress@cmI.at](mailto:congress@cmI.at),  
☎ +43 512 5936-0,  
[www.cmi.at](http://www.cmi.at)

**congress messe innsbruck**



# Haben Frauen häufiger Kopfwweh?

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten Gesundheitsproblemen in der Bevölkerung. An der Innsbrucker Universitätsklinik für Neurologie wird intensiv an der Beantwortung vieler offener Fragen insbesondere bei Migräne und Cluster-Kopfschmerz geforscht.



Die Innsbrucker Neurologie ist mit Gregor Brössner und Florian Frank (v.li.) auch an der Entwicklung neuer Attackenmedikamente beteiligt.

Die Medizin kennt mehr als 200 verschiedene Kopfschmerzarten. Migräne, Spannungskopfschmerzen und Cluster-Kopfschmerz sind dabei die häufigsten Formen und machen rund 90 Prozent der primären Kopfschmerzen aus. Gregor Brössner, Leiter der Ambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerzen an der Universitätsklinik für Neurologie in Innsbruck, und sein Assistent Florian Frank erforschen unter anderem anfallsartige Kopfschmerzen. Deutlich mehr als 30 Prozent der Bevölkerung sind von solchen regelmäßigen Kopfschmerzen betroffen. Die Innsbrucker Neurologie ist auch an der Entwicklung neuer Attackenmedikamente beteiligt. „Man verspricht sich von diesen Medikamenten deutlich weniger Nebenwirkungen, eine größere Wirksamkeit und einen breiteren Empfängerkreis – das heißt, dass sie auch Patientinnen und Patienten einnehmen können, welche die bisher eingesetzten Medikamente nicht vertragen hatten“, so Brössner.

**BEI DER ENTSTEHUNG** und Behandlung von Kopfschmerzen spielen auch Genderaspekte eine wichtige Rolle: Es heißt, Frauen hätten häufiger Kopfschmerzen als Männer. Dies trifft allerdings nur für einzelne Kopfschmerzarten zu. Weltweit leiden rund 1,35 Milliarden Menschen an Migräne. „Davon sind allerdings 618 Millionen Männer, also auch eine sehr große Zahl von Betroffenen“, erklärt Florian Frank, der derzeit sein PhD-Studium in der von Brössner geleiteten Arbeitsgruppe zu Kopf- und Gesichtsschmerzen absolviert. Zu den geschlechterspezifischen Unterschieden bei Kopfschmerzen brauche es jedenfalls noch weitere Forschungsarbeiten, denn trotz der weiten Verbreitung sind viele essenzielle Faktoren bei der Schmerzentwicklung und deren wirksamen Therapien noch unbekannt.

Zuletzt gab es allerdings Fortschritte: Vor Kurzem sind zur Prophylaxe von episodischer und chronischer Migräne neue Medikamente zugelassen worden. Dabei handelt es sich um monoklonale Antikörper. Die Substanzen, welche die Wirkung des Botenstoffs CGRP (Calcitonin Gene-Related-Peptide) blockieren, werden durch eine Spritze unter die Haut verabreicht. Ihre Wirksamkeit war an mehr als 10.000 Patientinnen und Patienten weltweit unter „strengsten klinischen Beobachtungsbe-

dingungen“ getestet worden. Auch die Medizinische Universität Innsbruck war an den Studien maßgeblich beteiligt. Bei den Empfängern der Antikörper handelt es sich um Betroffene, die auf bisherige Prophylaxe-Medikamente nicht angesprochen hatten, sagt Gregor Brössner. „Man kann von einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität bei einem relevanten Anteil von Patientinnen und Patienten sprechen, nicht bei allen“ so Brössner.

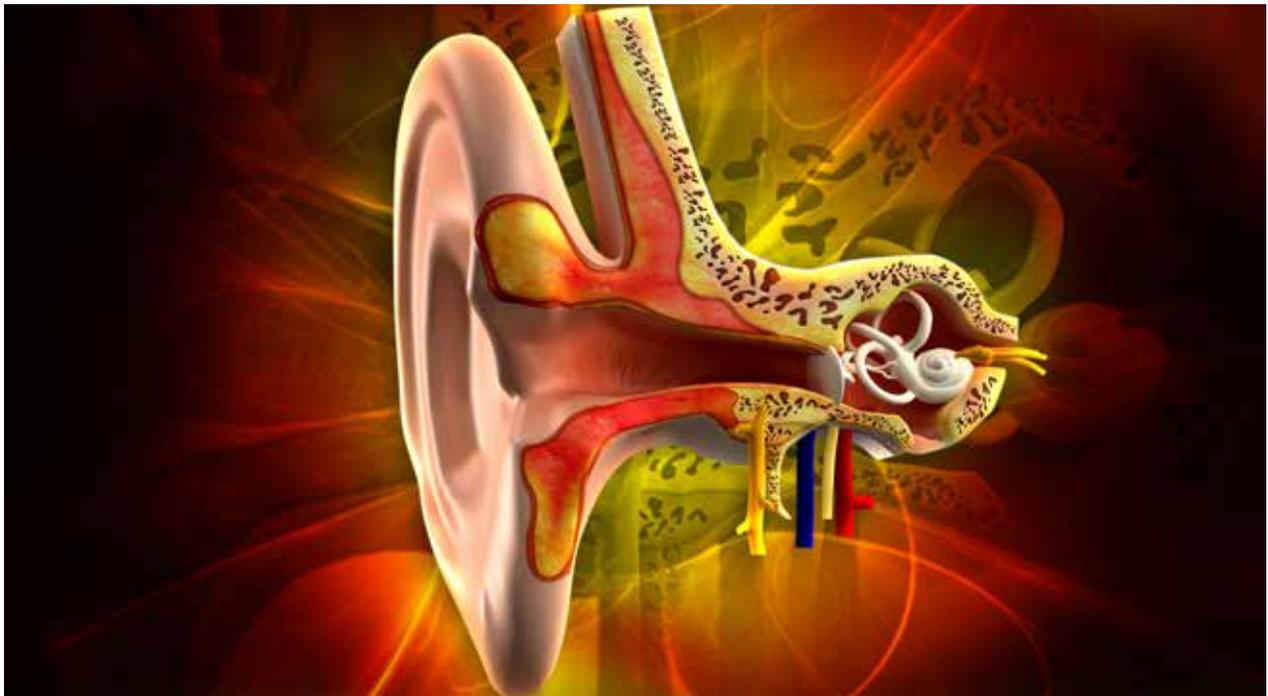
**MEHR MÄNNER ALS** Frauen leiden unter einer besonderen Kopfschmerzform, die bisher noch weniger bekannt ist: der Cluster-Kopfschmerz. Er kommt aus dem Nichts und präsentiert sich mit massiven Kopfschmerzen. „0,1 Prozent der Bevölkerung, das heißt eine Person von 1.000, ist davon betroffen“, sagt Gregor Brössner. Der Cluster-Kopfschmerz kommt gleich häufig vor wie etwa die Multiple Sklerose (MS), erläutert Brössner, sei aber „überraschenderweise noch ziemlich unbekannt, auch in Medizinerkreisen.“ Laut Studien dauere es durchschnittlich fünf Jahre, bis ein Cluster-Kopfschmerz richtig diagnostiziert werde. In puncto Forschung mache man allerdings Fortschritte und könne mit „ganz neuen Ergebnissen“ aufwarten. „Wir wissen, dass der Hypothalamus eine ganz wichtige Rolle spielt. Ein innerer Impulsgeber, ein Teil des Gehirns, funktioniert offenbar nicht richtig. Dieser wird angeschaltet und plötzlich wieder abgeschaltet. Das betroffene Areal des Gehirns ist also bekannt, der genaue Grund, weshalb es nicht richtig funktioniert, allerdings nicht“, erklärt der Mediziner. Dauerhaft heilbar sei der Cluster-Kopfschmerz, so wie die anderen primären Kopfschmerzkrankungen, jedenfalls nicht. Nur bei einer vergleichsweise geringen Zahl an Fällen trete er nur einmalig im Leben auf.

Für den Fall einer Attacke gebe es sehr gute Behandlungsstrategien – so auch in Innsbruck. „Zu einem gibt es Medikamente, die man sich in der Attacke selbst injizieren kann. Auch Sauerstoffinhalationen wirken sehr gut. Es existieren ebenso Medikamente, die der Senkung der Attackenhäufigkeit dienen“, führt Gregor Brössner aus. Zu dem versuche man, nun auch erstmalig Antikörper einzusetzen. Diesbezüglich seien schon erste Studien durchgeführt worden, die positiv verliefen.

## Gregor Brössner

Gregor Brössner leitet die Ambulanz für Kopf- und Gesichtsschmerzen an der Universitätsklinik für Neurologie. Der im Fach Neurologie habilitierte Oberarzt ist ein anerkannter Experte und fungierte von 2014 bis 2018 auch als Präsident der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft, in der International Headache Society ist er Vertreter für Österreich. Seit 2007 leitet der Innsbrucker die Arbeitsgruppe Kopfschmerzen und Gesichtsschmerz und ist an verschiedenen Forschungsprojekten beteiligt. Ein Ziel seiner wissenschaftlichen Tätigkeit ist die Verbesserung der Therapie und Diagnose von insbesondere Migräne-Erkrankungen. Die Universitätsklinik für Neurologie ist zu diesem Zweck auch an zukunftsweisenden klinischen Studien maßgeblich beteiligt.





# Stille Welten

**Das menschliche Ohr ist äußerst sensitiv: Es verarbeitet leise und laute Töne, ist aber auch äußerst anfällig für Schädigungen. Rund 20 Prozent der Bevölkerung leiden an angeborenen oder erworbenen Hörbeeinträchtigungen, Innsbrucker Forscher suchen nach den Ursachen und einer besseren Versorgung.**

**S**ummende Bienen und dröhnende Flugzeuge, rauschende Blätter und krachende Schüsse, flüsternde Liebespaare und grölende Massen haben eines gemeinsam – die Geräusche, die sie von sich geben, sind unsichtbare Schallwellen. Wellen, die sich durch die Luft fortpflanzen und – treffen sie auf ein Ohr – aufgenommen werden. Dort werden sie in Botschaften übersetzt, die das Gehirn versteht – und somit werden sie gehört. Ein komplexer Prozess, möchte man meinen, „für ein Sinnesorgan sind aber recht wenige Sinneszellen beteiligt“, sagt Rudolf Glückert vom Innenohrlabor der Innsbrucker Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (HNO) und nennt

auch Zahlen: „Entlang der menschlichen Gehörschnecke liegen rund 3.500 bis 4.000 innere Haarsinneszellen, es gibt noch zusätzliche äußere Haarsinneszellen, die Signale verstärken bzw. abschwächen können. Im Auge sind es aber hunderte Millionen Photorezeptoren.“

Doch auch die „wenigen“ Zellen leisten ganze Arbeit: Die tiefste hörbare Frequenz beträgt etwa 20 Hertz, die höchste liegt bei 20 Kilohertz, geht es um die Lautstärke, reicht das Spektrum von knapp über Null Dezibel (z.B. Blätterrauschen 10–30 dB) bis über 150 (z.B. Düsenflugzeug 140 dB), wobei es ab ca. 120 Dezibel schmerzhaft wird. Zahlen, die aber nur für gesunde Ohren gelten – und nicht für rund

20 Prozent der Österreicherinnen und Österreicher, die mit einer Hörbeeinträchtigung leben.

Die Gründe dafür sind vielseitig, weiß Patrick Zorowka, Direktor der Universitätsklinik für Hör-, Stimm- und Sprachstörungen (HSS) der Medizinischen Universität Innsbruck. „Ab dem 60., 65. Lebensjahr nimmt das Hörvermögen ab, es kommt zu einer Hörstörung, die dann zumeist auch versorgungspflichtig ist“, berichtet der Facharzt für HNO-Heilkunde und Phoniatrie. Nicht altersbedingt sind Hörbeschwerden und -verluste durch Lärm, an seiner Klinik beobachtet Zorowka „vermehrt junge Menschen, die nach extrem lauten Konzerten mit Beschwerden zu uns kommen – und das, obwohl die Veranstalter inzwischen vorsichtiger geworden sind.“ Als weitere mögliche Ursachen von Hörverlust nennt er Traumen, bestimmte Grunderkrankungen einschließlich erblich bedingter Ursache und auch Medikamente mit ototoxischem Potenzial, wie beispielsweise bestimmte Zytostatika in der Tumorbehandlung mit potenzieller Schädigung des Innenohrs.

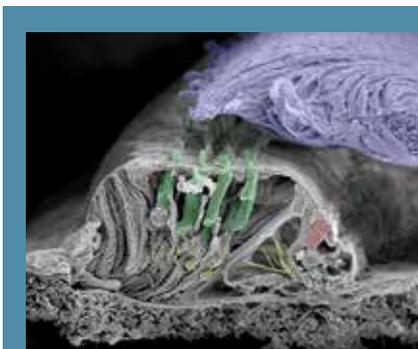
Hörstörungen können aber auch angeboren sein, „das liegt im Bereich von drei bis vier Promille“, sagt Zorowka: Einerseits nicht-genetische Hörstörungen, die prä-, peri- oder postnatal bedingt sein können z.B. durch Infektionen während der Schwangerschaft (Zorowka: „Die heute häufigste Ursache sind hierbei Zytomegalie-Viren.“) oder durch Sauerstoffmangel. Eine weitere Gruppe von Ursachen sind die genetisch bedingten, die allein als Symptom oder mit anderen Organen als sogenannte syndromale Konstellation auftreten können. Durch die enormen Fortschritte in der genetischen Diagnostik sei das Wissen um genetisch bedingte Erkrankungen „inzwischen revolutionär“, von 60 Prozent der früher als „unbekannte Ätiologie“ eingestuft wisse man heute, dass ihre



**„Hört ein Kleinkind weniger als 60, 70, 80 Dezibel, beginnt die Welt des Schweigens – eine adäquate Entwicklung der Sprache ist da nicht mehr möglich.“** Patrick Zorowka

Ursachen genetische sind. Vererbt sind rund die Hälfte der angeborenen Hörstörungen. „Viele von ihnen sind mit einer anderen Organerkrankung verbunden, das Usher-Syndrom betrifft zusätzlich das Auge, das Alport-Syndrom die Niere“, führt Zorowka zwei Beispiele der über 400 bekannten syndromassoziierten Hörstörungen an. Über 75 Prozent der Hörstörungen sind aber „nicht-syndromal“, d.h. abgesehen vom Ohr ist kein anderes Organ betroffen. Eine davon ist die erblich bedingte Schwerhörigkeit vom Typ DFNA2, mit der sich Michael Leitner vom Institut für Physiologie der Medizinischen Universität Innsbruck beschäftigt.

**„FÜR DIE UMWANDLUNG** der Schallschwingung in elektrische, neuronale Signale spielen Ionenkanäle eine wichtige Rolle“, erläutert Leitner. Ionenkanäle sind porenbildende Transmembranproteine, sie ermöglichen Ionen, also elektrisch geladenen Teilchen, das



Das Innenohr besteht bei Säugetieren aus der Hörschnecke (Cochlea) und dem Gleichgewichtsorgan, das Bild zeigt eine Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des menschlichen Sinnesorgans in der Hörschnecke. Eine Reihe innere (rot) und drei bis vier Reihen äußerer (grün) Haarsinneszellen bilden mit anderen Zelltypen das komplexe Corti-Organ. Dies sitzt auf der dünnen schwingungsfähigen Basilarmembran. Der Hörvorgang beginnt mit dem Außenohr, das Schallwellen erfasst und sie an das Mittelohr weiterleitet. Dort werden sie in mechanische Druckwellen umgewandelt und als solche an die Flüssigkeiten des Innenohrs übertragen. Die Sinneshärchen am oberen Ende der Haarzellen werden durch Bewegungen der Basilarmembran und der Deckmembran (violett) ausgelenkt. Diese Auslenkung der Sinneshärchen produziert elektrische Signale in den Sinneszellen, die über die inneren Haarsinneszellen auf die Nervenfasern (gelb) übertragen werden. Diese Übertragung produziert dann die Nervenimpulse, die an das Gehirn weitergeleitet werden.



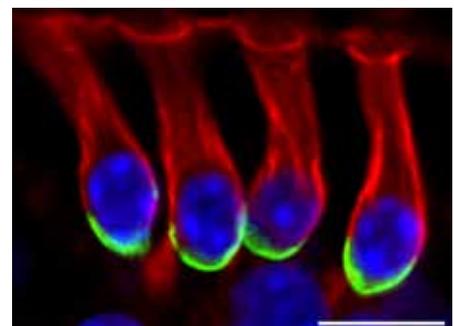
## Neugeborenen-Hörscreening

Das Konzept des Hörscreenings wurde im Jahr 1995 von der Österreichischen HNO-Gesellschaft beschlossen (Millstätter Konzept). „Innsbruck war dabei federführend“, erinnert sich der Innsbrucker Phoniatrie- und Audiologie-Experte Patrick Zorowka. In Folge wurde das Neugeborenen-Hörscreening in Österreich als einem der ersten Länder Europas flächendeckend eingeführt, die Innsbrucker Universitätsklinik für Hör-, Stimm- und Sprachstörungen implementierte das Screening schon im ersten Jahr. „Das Screening-Konzept wurde vor zwei Jahren state of the art überarbeitet und erweitert“, berichtet Zorowka. Wieder wurde es vorwiegend von der Innsbrucker HSS-Klinik ausgearbeitet, es folgt nun dem SAV-Prinzip – Screening-Abklärung-Versorgung nach der 1-3-6-Regel. Patrick Zorowka: „Screening im ersten Lebensmonat und Abklärung, welche Form von Schwerhörigkeit, innerhalb der ersten drei Monate. Bis zum Ende des sechsten Monats sollte die Versorgung z.B. mit Hörgerät oder Implantat abgeschlossen sein.“

Durchqueren von Biomembranen. Leitners Interesse gilt einem Kaliumkanal in den äußeren Haarsinneszellen der Hörschnecke (Cochlea). Diese nehmen durch Schallwellen ausgelöste Schwingungen in der Innenohrflüssigkeit wahr, verstärken sie mit dem Protein Prestin und leiten sie an die inneren Haarsinneszellen weiter. „Bei DFNA2 ist dieser Kaliumkanal mutiert, weshalb das Innenohr Schall nicht mehr so sensitiv verarbeiten kann. Außerdem sterben die äußeren Haarsinneszellen im Innenohr langsam ab, da der Kanal essenziell für deren Überleben ist.“ Dieser Tod der Sinneszellen führt zu Hörverlust. „Die Betroffenen hören als Kinder noch normal, ab dem 30., 40. Lebensjahr beginnt dann ein leichter Hörverlust, der immer schlimmer wird. Mit circa 70 Jahren sind DFNA2-Patientinnen und -patienten taub“, beschreibt Leitner den Verlauf dieser Erkrankung, die rund zehn Prozent aller autosomal dominant vererbten Taubheitsformen ausmacht. Eine lange Zeitspanne, die viel Platz für Interventionen bietet.

„Wir kennen die DFNA2-Mutationen und wissen, dass Betroffene ausschließlich unter Hörverlust leiden – der Kanal ist nämlich nur im Innenohr relevant. Wir haben ein Mausmodell der Erkrankung zur Erprobung von Substanzen, und es gibt schon Medikamente, die Mitglieder der Kanalgruppe in anderen Systemen aktivieren“, nennt Leitner Aspekte, die ihn für sein Forschungsvorhaben positiv stimmen – die Suche nach einem Medikament, das den Kaliumkanal wieder aktiviert, um den Hörverlust aufzuhalten. Leitner hatte in Innsbruck Zoologie studiert, aus seiner anschließenden Zeit an der Uni Marburg brachte er ein von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördertes Projekt an die Medizinische Universität Innsbruck, in dem er sich den Kaliumkanälen widmet. „Für die DFNA2-Behandlung müssen wir erst verstehen, wie genau der Kanal im Innenohr funktioniert und warum die Sinneszellen der Patienten langsam absterben. Außerdem müssen wir Substanzen finden, die auch in den Sinneszellen wirken“, sagt Leitner. In seiner Doktorarbeit war es ihm gelungen, solche Substanzen im einfachen Zellsystem zu identifizieren, nun will er noch wirksamere Stoffe finden, die den Kanal im Innenohr aktivieren und diese dann im DFNA2-Tiermodell erproben – erste Etappen für Leitners Metaziel, eine medikamentöse Therapie für DFNA2 im Menschen.

„REPARIEREN UND regenerieren wird möglicherweise ein Thema“, glaubt auch Zorowka, Haarzellregeneration mit Hilfe z.B. von Stammzellen sei aber noch Zukunftsmusik: „Einfach deshalb, weil die Haarsinneszellen so extrem organisiert sind: an der Basis der Cochlea die hohen Frequenzen, im Spitzenbereich die tiefen.“ Bei innenohrbedingter Schwerhörigkeit gebe es derzeit nur das Hörgerät oder das Hör-Implantat, dabei stellt der Mediziner fest, „dass die meisten Patientinnen und Patienten fünf bis zehn Jahre zu spät zum Arzt kommen und sich für eine indizierte Hörhilfe entscheiden“. Mit dem Hören sei es aber ähnlich wie bei einem Muskel – wird er nicht trainiert, wird er schwach durch Atrophie. Im Fall des komplexen Hörorgans bildet sich das Verarbeitungssystem durch Entwöhnung zurück, es bedarf trotz Hörgeräts oder Cochlea-Implantats eines Hörtrainings. Deshalb sei auch das Neugeborenen-Screening so wichtig (siehe Infobox links), schon eine geringe Hörstörung kann dazu führen, dass gewisse Laute nicht korrekt verstanden und gebildet werden können. Bei nicht-erkannter höhergradiger

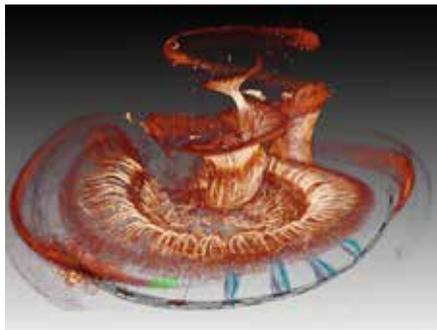
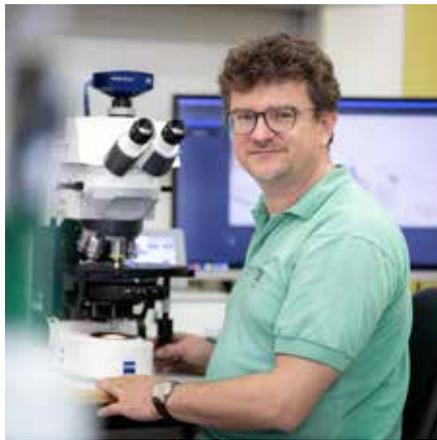


Michael Leitner widmet sich den äußeren Haarsinneszellen, die bei DFNA2-Patientinnen und -Patienten langsam absterben (rot = Protein Prestin, blau = Zellkerne, grün = Ionenkanal, Skalierung entspricht zehn µm).

Schwerhörigkeit kann die Sprachentwicklung dann völlig ausbleiben. „Bei weniger als 70 Dezibel beginnt die Welt des Schweigens“, weiß Zorowka. Wird eine entsprechende Schwerhörigkeit aber rechtzeitig erkannt und versorgt, „erwerben diese Kinder ihre Sprachkompetenz so wie normalhörende“. Denn da die eigentliche Hör-Sprachverarbeitung im Gehirn stattfindet, können High-Tech-Geräte die Schallaufnahme und Übertragung übernehmen.

**DAS ERSTE** funktionierende Cochlea-Implantat wurde 1957 implantiert, verbreitet eingesetzt werden sie seit Mitte der 1970er-Jahre. „Heute sind weltweit rund 600.000 Geräte implantiert“, berichtet Rudolf Glückert, der im Innsbrucker Innenohrlabor an der Weiterentwicklung der hochsensiblen Geräte arbeitet – in seinem Fall geht es um eine kleine Lücke, die er schließen will. „Die Lücke zwischen Elektrode und Hörnerv ist unterschiedlich groß – zwischen ein paar hundert Mikrometer und einem halben Millimeter“, sagt der studierte Biologe. „Die Stimulationselektroden verursachen in der ionengefüllten Innenohrflüssigkeit ein gepulstes Feld, das mit der Entfernung immer schwächer wird. Je größer die Entfernung desto größer ist die Streuung“, veranschaulicht Glückert die Auswirkungen der Lücke. Weniger Distanz würde einerseits weniger Energieverbrauch bedeuten (Glückert: „Besonders interessant, wenn es um die Entwicklung von vollimplantierbaren Hörsystemen geht.“), vor allem aber das Sprachverständnis signifikant erhöhen. Operative Versuche, die Elektrode näher am Zielort, den Neuronen, zu platzieren, haben bislang nicht den gewünschten Erfolg erzielt: „Die Nervenfasern fächern sich nach außen hin aus, die spezifische Anregung ist dort effizienter als an den Neuronen selbst.“ Der umgekehrte Weg, die Nervenfasern Richtung Elektrode wachsen zu lassen, scheitert an einem einfachen Umstand. „Regenerierte Nervenfasern sind offenbar Nichtschwimmer“, lacht Glückert.

Dass Hörnervenfasern durch Wachstumsfaktoren angeregt werden, konnte der Forscher schon zeigen, allerdings stoppen sie an den Grenzen zu den flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen. „Die Nervenfasern benötigen eine extrazelluläre Matrix zum guten und stabilen Wachsen“, erläutert Glückert, Partnergruppen hätten auch schon gezeigt, dass das funktioniert. „Jetzt



geht es darum, dieses Wissen zu nutzen und zu optimieren“, spricht er ein DACH-Projekt des FWF mit Schweizer und deutschen Partnern an. In Genf findet die elektrophysiologische Charakterisierung der Neuronen statt, in Tübingen werden In-Vivo-Experimente durchgeführt, in Innsbruck sucht Glückert den optimalen Mix an Wachstumsfaktoren „und zwar in Zusammenhang mit Elektrostimulation, um zu wissen, wie wir ein optimales Anwachsen entlang der Cochlea gewährleisten können.“

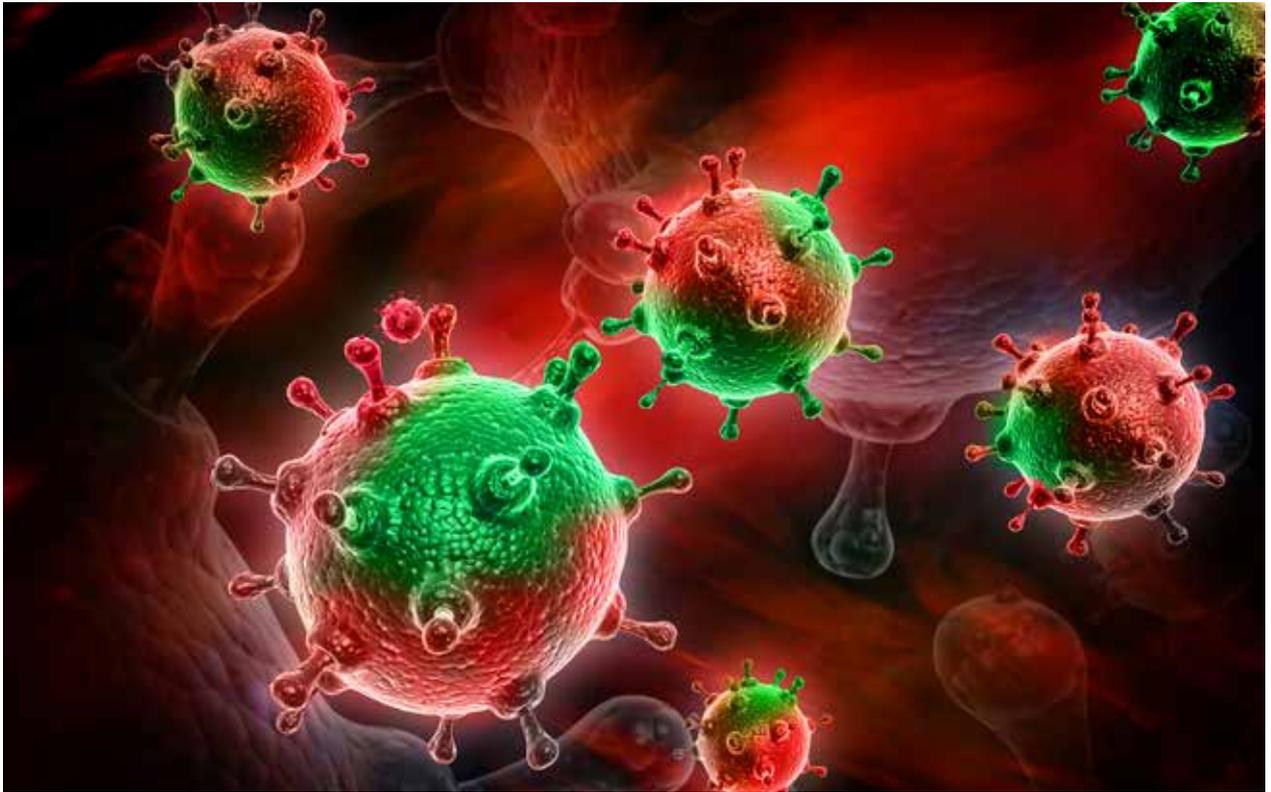
Bei positivem Verlauf der Forschungen dauert es bis zu einer Überführung in ein Implantat mehr als zehn Jahre, schätzt Glückert. Bis dahin könnte sich, glaubt Zorowka, auch die Einstellung zu Hörgeräten geändert haben. „In meiner Jugend war man mit einer Brille noch als Brillenschlange stigmatisiert“, erinnert er sich. Heute gelten Brillen und Zahnsparungen schon als Modeaccessoire, Hörgeräte werden allerdings immer noch negativ konnotiert und mit alten Menschen in Verbindung gebracht. In Zeiten von allgegenwärtigen Kopfhörern, AirPods und medizinischen Hearables ist für Zorowka das Ende der Stigmatisierung von Hörgeräteträgerinnen und -trägern aber noch „eine Frage der Zeit“.

## Close the Gap

Ein Cochlea-Implantat besteht aus einem externen, meist hinter dem Ohr getragenen Teil – Mikrofon, Sprachprozessor, Batterie bzw. Akku und Spule – und dem implantierten Teil – Spule, Signalprozessor und Elektroden. Die digital übertragenen Schallwellen werden in elektrische Impulse umgewandelt und über Elektroden (schwarz) weitergeleitet. Die Ströme erregen wiederum direkt den Hörnerv des Ohres, der den Haarzellen nachgeschaltet ist. Zwischen den Elektroden und den Hörnervenzellen (rot) befindet sich eine anatomische Lücke (GAP), was, so Rudolf Glückert (li.), „allgemein als wesentlicher limitierender Faktor der Elektrostimulation angesehen wird und zu begrenzter akustischer Auflösung und hohem Stromverbrauch führt.“

Die Abbildung zeigt eine menschliche Gehörschnecke, die mittels spezieller Kontrastmethode die Nervenfasern zur Geltung kommen lässt und basiert auf einem Mikro-CT-Datensatz mit einer Auflösung von fünf Mikrometer.

AH ¶



# Jagd auf Infektionen

---

Das EU-Doktoratsprogramm CORVOS bildet Forscherinnen und Forscher aus, die neue Wege in der Infektionsbekämpfung entwickeln. Zehn Unis sind daran beteiligt, koordiniert wird es von der Medizinischen Universität Innsbruck.

Viele Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten können einem gesunden Menschen nichts anhaben. Ist das Immunsystem allerdings geschwächt, kann es zu einer Erkrankung kommen. In der Medizin spricht man hier von einer sogenannten opportunistischen Infektion, da die Erreger die geschwächte Verfassung des Körpers aus-

nutzen. Solche Infektionen gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Der Kampf gegen Infektionen ist daher eine zentrale Herausforderung in der Medizin. Um neue Methoden und Strategien entwickeln zu können, wird eine neue Generation von Forscherinnen und Forschern benötigt. Von der Medizinischen Universität Innsbruck koordiniert, wer-

den diese im Rahmen eines „European Joint Doctorate“ ab Frühjahr 2020 europaweit ausgebildet. Das zukunftsorientierte Ausbildungsprogramm CORVOS (COMplement Regulation and Variations in Opportunistic infectionS) wird mit 4,1 Millionen Euro von der Europäischen Kommission gefördert. Zehn Universitäten, drei biomedizinische Unternehmen, zwei Forschungseinrichtungen und drei Kliniken in Europa sind beteiligt. Auch die tiroler Kliniken sind durch die Universitätsklinik für Innere Medizin II Teil des Netzwerks. Die Studierenden bekommen einen Dokortitel von jeweils zwei beteiligten Universitäten.

„Wir sind sehr stolz, als erste und einzige österreichische Medizinuniversität ein solches Top-Ausbildungsprogramm koordinieren zu können“, freuen sich Rektor W. Wolfgang Fleischhacker und die Vizerektorin für Forschung und Internationales, Christine Bandtlow. „Wir gratulieren Reinhard Würzner und seinem Team zum exzellenten Erfolg.“ Die Ausschreibung war hochkompetitiv, weniger als zwölf Prozent der Anträge werden auch gefördert. Darüber hinaus ist die Medizinische Universität Innsbruck die einzige österreichische Universität, die im Rahmen dieses Calls die Koordination für ein Life-Science-Projekt zugesprochen bekommen hat. Zu den Gratulanten gehört auch Gesundheits- und Wissenschaftslandesrat Bernhard Tilg. „Diese erfolgreiche Mitteleinwerbung durch Reinhard Würzner und sein Team bedeutet eine enorme Aufwertung für den Forschungs- und Medizinstandort Tirol. Es freut mich ganz besonders, dass die Medizinische Universität Innsbruck auf europäischer Ebene überzeugen konnte und dieses richtungsweisende Projekt steuern wird. Ein herausragender Erfolg“, zeigt sich Tilg erfreut.

„**WIR WOLLEN GEMEINSAM** mit unseren europäischen Partnern die nächste Generation von kreativen und innovativen Forschenden ausbilden“, erklärt Projektkoordinator Reinhard Würzner vom Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie. „Insgesamt werden in den nächsten vier Jahren 15 PhDs zu exzellenten Forscherinnen und Forscher ausgebildet unter anderem auch von meiner Kollegin Doris Wilflingseder, die ebenfalls einen Doktoranden betreut.“ Die Förderung erfolgt im Rahmen der Marie-Sklodowska-Curie-Maß-

nahmen des EU-Förderungsprogramms Horizon 2020. Die EU fördert die verbesserte Ausbildung von wissenschaftlichem Nachwuchs. Das European Joint Doctorate (EJD) ist eines von mehreren Formaten in diesem Bereich. Im Rahmen der aktuellen Ausschreibung werden europaweit neun EJDs unterstützt.

Die Expertinnen und Experten in dem europäischen Doktoratsprogramm CORVOS werden sich in erster Linie mit dem Komplementsystem beschäftigen. Dieses nicht-zelluläre Immunsystem ist Teil des angeborenen Immunsystems. Es bekämpft eindringende Krankheitserreger sofort und zerstört sie im Idealfall. Schafft es das nicht, dann markiert es diese Erreger, damit andere Verteidigungsmechanismen des Körpers diese gezielt angreifen können.

„**DIE EIWEISSE DES** Komplementsystems haben eine wichtige Funktion für den Schutz des Körpers vor Viren und anderen Erregern: Sie werden für die Immunantwort benötigt, bevor sich Antikörper gebildet haben“, präzisiert Würzner. „Regulatorproteine verhindern, dass die Aktivierung des Komplementsystems übers Ziel hinausschießt und dann auch viele eigene Zellen zerstört werden.“ Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weltweit hoffen, durch die bessere Erforschung dieses bisher noch zu wenig berücksichtigten Komplementsystems völlig neue Strategien in der Infektionsbekämpfung entwickeln zu können. Das Netzwerk CORVOS soll dazu beitragen, dass innerhalb der EU das entsprechende Know-how für diese Forschungsaufgabe vorhanden ist.

HOF

## Namensgeber Rabe

Der Rabe (lat. *Corvus corax*) ist Namens- und Symbolgeber für das innovative Trainings-Netzwerk. „Da die Ausschreibung extrem kompetitiv ist und bisher noch nie eine österreichische Universität Koordinator eines Doktoratsprogramms im Life-Science Bereich war, haben wir uns im Vorfeld eine PR-Strategie überlegt und ein Identifikationssymbol gesucht“, erklärt Reinhard Würzner (re.). Der Infektions-Experte wurde so in der Antragsphase zum Paten eines Raben im Innsbrucker Alpenzoo und auch das Logo des europäischen Doktoratsprogramms zeigt einen Raben. „Der Rabe hat unserem Antrag offenbar erfolgreich Flügel verliehen“, ist Marco Grasse (li.), designerter Administrator von CORVOS, überzeugt.



# Praxisorientiert

Die Prüfungsform OSCE wird erfolgreich eingesetzt, um die praktischen Kenntnisse der Studierenden vor dem Klinisch-Praktischen Jahr zu überprüfen.

*„Mit diesem innovativen Prüfungsformat zur Bestimmung der KPJ-Reife werten wir den Praxisbezug des Studiums weiter auf.“*

Peter Loidl, Vizerektor für Lehre und Studienangelegenheiten

Bei der praxisorientierten Prüfungsform OSCE (objective structured clinical examination) wird ein Parcours aus verschiedenen Stationen absolviert. Für den OSCE vor dem Klinisch-Praktischen Jahr (KPJ) werden acht Stationen aufgebaut, für jede Station haben die Kandidatinnen und Kandidaten fünf Minuten Zeit. Dann folgt eine dreiminütige Pause und der Wechsel zur nächsten Prüfungsstation. An den einzelnen Stationen werden medizinische Kenntnisse aus verschiedenen Fächern getestet. So müssen die Studierenden unter anderem eine Diagnose bei einem Kind mit Husten erstellen, ein Röntgenbild befunden oder PatientInnen mit Sehbehinderung oder Bandscheibenvorfall untersuchen. Die Bewertung wird durch Lehrpersonen durchgeführt und erfolgt laufend mittels Checklisten an Tablet-PCs. Die Situationen sind dabei so praxisnah wie möglich aufgebaut.

Mittels OSCE soll getestet werden, ob ausreichend medizinisch-praktische Kenntnisse für das letzte Studienjahr, also das KPJ, bei den Studierenden vorhanden sind. Die Vermittlung von praktischen Fertigkeiten hat neben der Wissensvermittlung im Medizinstudium einen hohen Stellenwert. Neben Phantomen, beispielsweise das „Sim-Baby“, kommen auch ausgebildete Schauspieler zum Einsatz.

„ES IST WICHTIG, dass für alle die gleichen Bedingungen herrschen“, erklärt Projektleiter Wolfgang Prodingner. „Insbesondere bei herausfordernden Krankheitsbildern wie zum Beispiel psychischen Erkrankungen ist es daher notwendig, auf professionelle Schauspielerinnen und Schauspieler zurückzugreifen.“ Um gleiche Voraussetzungen für alle zu schaffen, muss jede Situation für alle KandidatInnen gleich gespielt werden: „Müssen beispielsweise Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie oder einem akuten Herzinfarkt gespielt werden, sind das echte Herausforderungen, die nur mit einer professionellen Ausbildung bewältigt werden können.“

Manche Universitäten haben inzwischen sogar ein eigenes SchauspielerInnen-Programm, um entsprechende DarstellerInnen für praktische Prüfungen und das Erlernen von PatientInnengesprächen zur Verfügung zu haben. Die Themen für die Stationen beim KPJ-OSCE werden in Praktika mit klinischem Bezug im 8. und 9. Semester, die fast alle klinischen Fächer umfassen, entnommen. „Die Durchführung von OSCEs für rund dreihundert Studierende dauert mehrere Tage. Der Aufwand für dieses Prüfungsformat ist natürlich hoch, aber der Erfolg gibt uns Recht“, erklärt Prodingner.

DB 11



**START  
UP.  
TIROL**

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

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

Bild: Werkstätte Waitens (Fotograf: Clemens Aschen)

austria  
wirtschafts  
service **aws**

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

 **Bundesministerium**  
Verkehr, Innovation  
und Technologie



TEIL VON  
**AplusB**  
ACADEMIA PLUS BUSINESS

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

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

**WWW.STARTUP.TIROL**

# Als Praktiker am Land

Zum Medizinstudium brachte ihn „ein abstruser Gedanke“, während des Studiums reifte der Entschluss, Allgemeinmediziner zu werden, nach der Lehrpraxis will er als Landarzt tätig sein – Andreas Mader ist ein ALUMNUS im Porträt.



„Ein Arzt sollte von allem ein bisschen Ahnung haben“, begründet Andreas Mader seine Entscheidung.

Sein Bild eines Arztes, gibt Andreas Mader zu, sei durchaus ein romantisch verklärtes: „Ein Arzt sollte von allem ein bisschen Ahnung haben.“ Dass dem nicht so ist, hat er schon als Medizinstudent, aber auch als Arzt in Ausbildung festgestellt, ist man als solcher doch immer Anlaufstelle, wenn's in der Familie oder im Freundeskreis mal wieder einen zwickt. „Da merkt man dann, wie wenig man weiß.“ Trotzdem, an seiner romantischen Vorstellung hält er fest, am nächsten kommt dieser, ist der 29-Jährige überzeugt, der Allgemeinmediziner. Insofern nur logisch, dass er sich zu solch einem ausbilden lässt. Studium, Basisausbildung und Spitalsturnus hat er schon hinter sich, zur Zeit macht er im Stübital seine Lehrpraxis. Danach will er als praktischer Arzt arbeiten, am liebsten am Land.

Dass sich Andreas Mader für ein Medizinstudium entschied, entsprang einem, wie er heute sagt, „abstrusen Gedanken“. Als Gymnasiast war ihm Gesundheit und Sport immer wichtiger geworden, was gesund ist und was dem eigenen Körper gut tut, dachte er, „lernt man bei diesem Studium von der Pike auf“. Folglich trat er zum EMS-Test an, war schockiert über Anonymität und Dimension von mehr als 2.000 jungen Menschen in der Messehalle. „Eher unwahrscheinlich, einen Platz zu bekommen“, sagte er sich damals, als Plan B hatte er einzig den Zivildienst vor Augen. Doch Mader ergatterte einen der begehrten 400 Plätze, schob den Zivildienst auf und warf sich ins Studium. Wohin ihn die Reise führen sollte, wusste er noch nicht, bewunderte jedoch die Studienkolleginnen und -kollegen, die einen klaren Plan hatten und schon seit Kindheitstagen wussten, dass sie Chirurg oder Augenärztin werden wollten. Das Studium selbst gab

auch keinen Aufschluss über eine mögliche Fachrichtung: „Viele Fächer haben mich interessiert und mir gut gefallen“, erinnert er sich. Das Klinisch-Praktische Jahr und die Famulaturen in Innsbruck, Hall und Schwaz brachten ebensowenig Orientierung, allerdings lernte er in dieser Zeit Fachärzte kennen und schätzen, die seiner romantischen Vorstellung entsprachen, die „auch über ihren Tellerrand schauen konnten“. Gemeinsam hatten diese Ärzte eines – sie hatten einen Turnus hinter sich.

**SEIN STUDIENENDE** vor Augen, entschloss sich der Innsbrucker, statt den Zivildienst das Bundesheer zu absolvieren, hieß es doch, dass ärztliche Tätigkeiten im Militärspital für seine Ausbildung zum Allgemeinmediziner angerechnet werden. Was nicht der Fall war, Mader ist heute auch froh darüber: „Mir würde die Ausbildungszeit, die ich im Bezirkskrankenhaus Kufstein verbracht habe, fehlen.“ Basisausbildung und Spitalsturnus verbrachte Mader im Tiroler Unterland, in seiner Entscheidung, Allgemeinmediziner zu werden, wurde er in den drei Jahren bestätigt. „Man sieht den Andrang der Patientinnen und Patienten im Krankenhaus. Es sagt sich da leicht, dass sie wegen jedem Wehwehchen in die Spezialambulanz kommen“, sagt Mader, „es zeigt aber gerade die Wichtigkeit und Bedeutung der praktischen Ärztinnen und Ärzte für unser Gesundheitssystem und dass sie eine Aufwertung brauchen.“ Sein Weg dieser Aufwertung ist es, genau diesen Schritt zu wählen, um zu zeigen, dass es auch anders geht. In seinem Umfeld weiß der Innsbrucker auch andere, die diesen Weg gegangen sind, ein Kollege blieb nach der sechsmonatigen Lehrpraxis im Zillertal, der andere im Alpbachtal.

Mader selbst sammelt erste Erfahrungen in einer Landpraxis im Stubaital, in Fulpmes sind die Somavillas als Hausärzte seit vielen Jahrzehnten aus dem Dorfleben nicht wegzuden-



Andreas Mader: „Mit der Lehrpraxis wird man weder fachlich noch finanziell ins kalte Wasser geworfen.“

ken. Matthias Somavilla hat die Kassenstelle von seinem Vater übernommen, eine zweite Stelle teilen sich zwei junge Ärztinnen, dazu kommt noch eine Vertretung. „Das garantiert“, berichtet Mader, „eine gute Versorgung der Patientinnen und Patienten von 7 Uhr bis 18.30 Uhr, für das Team heißt es, dass niemand einen ganzen Tag durcharbeiten muss.“ Die Lehrpraxis sieht er als absolute positive Erneuerung, schon in den ersten zwei Monaten hat er einen guten Einblick in den Alltag einer Landpraxis bekommen. Er kann selbstständig arbeiten, im Fall des Falles gibt es aber ein Back-up. „So wird man nicht ins kalte Wasser geworfen, weder fachlich noch wirtschaftlich“, sagt Mader. Gerade vom Organisatorischen und Finanziellen habe er während des Studiums nichts mitbekommen, dass man mit einem Kassenvertrag nur wenig Zeit für die Patientinnen und Patienten habe, sei ihm jetzt bewusst. Das könne durchaus auch abschreckend sein, sich als Praktiker niederzulassen, räumt Mader ein, ebenso das Arbeitspensum, wenn man als Landarzt allein in seinem Gebiet ist. Insofern sei ein Modell wie in der Praxisgemeinschaft Somavilla ideal, „denn ich arbeite gerne, brauche aber Freizeit, um mit Hobbys und Sport meine Akkus wieder aufzuladen.“

AH ¶



ALUMN-I-MED

## ALUMN-I-MED

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

## KONTAKT

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

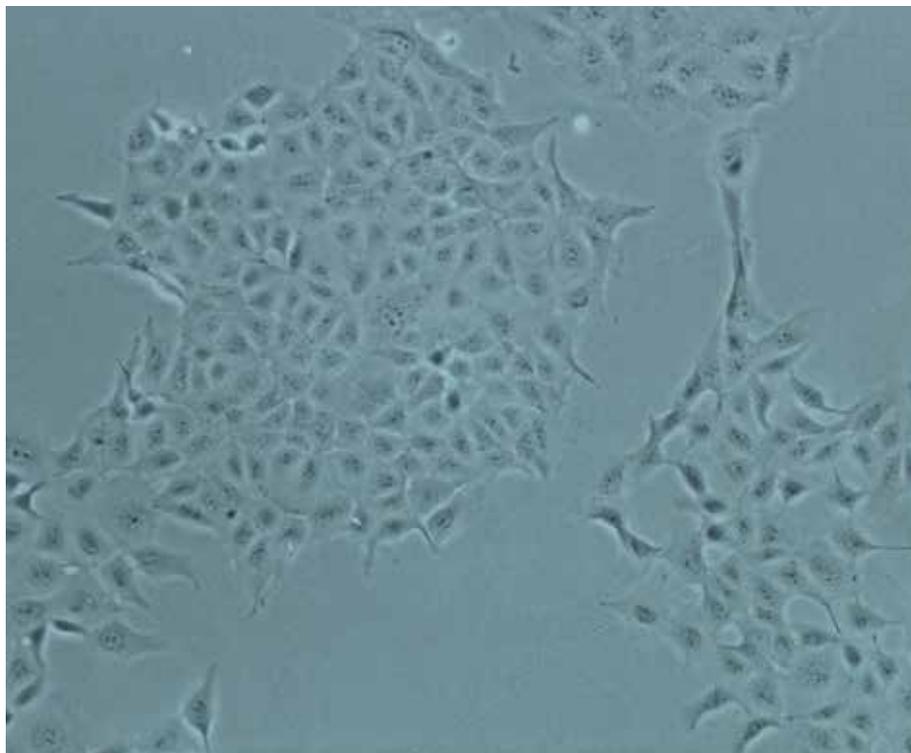
# Diabetestherapie mit Nierenschutz

---

**SGLT2-Hemmer werden aufgrund ihrer blutzuckersenkenden Wirkung erfolgreich in der Diabetes-Therapie eingesetzt. Klinische Studien belegen auch einen schützenden Effekt auf Herz und Nieren. Den zugrunde liegenden Mechanismus konnten Innsbrucker Nephrologen erstmals direkt in Nierenzellen nachweisen.**

**E**ine häufige und schwerwiegende Komplikation bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes stellen chronische Nierenerkrankungen dar. Die Diabetische Nephropathie (DN) ist in Industrieländern die mit Abstand häufigste Ursache für die Einleitung der Nierenersatztherapie. Neben der Nierentransplantation ist die Dialyse (Blutwäsche) die wichtigste Nierenersatztherapie bei fortgeschrittenem chronischen Nierenversa-

Die Innsbrucker Studienergebnisse liefern erstmals Hinweise auf direkt schützende Effekte von SGLT2-Hemmern in Nierentubuluszellen, was die positive Wirkung dieser neuen Medikamente bei Menschen mit diabetischer Nierenerkrankung erklären könnte. (im Bild Nierentubuluszellen in Kultur)



gen und auch eine der Behandlungsmöglichkeiten bei akutem Nierenversagen. Eine frühe Therapie des Nierenleidens kann das Fortschreiten der Erkrankung zumindest bremsen und den PatientInnen die Dialyse sowie eine Transplantation in vielen Fällen ersparen.

Seit Kurzem sind mit SGLT2-Inhibitoren neue Medikamente auf dem Markt, die als selektive Hemmer des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT2) die Glukose-Rückresorption in den Nierentubuli unterdrücken, was zur verstärkten Ausscheidung von Glucose mit dem Urin führt, sodass der Blutzuckerspiegel sinkt. Aufgrund dieser blutzuckersenkenden Wirkung sowie weiterer positiver Effekte auf Blutdruck und Körpergewicht wird diese neue Substanzklasse zunehmend und recht erfolgreich in der Therapie von PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ II eingesetzt. Neueste klinische Studien konnten darüber hinaus einen schützenden Effekt dieser SGLT2-Hemmer auf Herz und Nieren zeigen und belegen, dass SGLT2-Inhibitoren das Fortschreiten der chronischen Nierenkrankheit signifikant verlangsamen können.

**WELCHER MECHANISMUS** diesem protektiven Effekt zugrunde liegen könnte, hat ein Team der Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Nephrologie und Hypertensiologie zu Beginn dieses Jahres aufgeklärt. „Unabhängig von ihrer glukosesenkenden Wirkung verlangsamen SGLT2-Hemmer das Fortschreiten einer Nierenfunktionseinschränkung bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die zugrunde liegenden molekularbiologischen Mechanismen wurden bislang kaum untersucht und sind weitgehend unbekannt. Da ein bestimmter Abschnitt des Nierentubulus-Systems eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der diabetischen Nephropathie spielt, studierten wir mögliche direkte Effekte der SGLT2-Hemmung in Nierentubulus-Zellen“, erklärt Markus Pirklbauer, Erstautor der im renommierten *American Journal of Physiology – Renal Physiology* erschienenen Arbeit, die noch vor ihrem Erscheinen im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie 2018 mit dem Posterpreis und außerdem im Jänner 2019 im Rahmen der 21th International Conference on

**„Wir konnten unter anderem eine hemmende Wirkung auf drei Proteine nachweisen, die sowohl an der Entstehung der diabetischen Nephropathie als auch der Nierenfibrose beteiligt sind.“**

Markus Pirklbauer, Universitätsklinik für Innere Medizin IV

Dialysis Advances in Kidney Disease in New Orleans mit dem Best Abstract Award ausgezeichnet wurde.

**DAS TEAM** um Pirklbauer konnte unter Anwendung genom-weiter Microarray-Expressionsanalysen sowie real-time PCR- und ELISA-Techniken in zwei unabhängigen humanen Nierentubulus-Zelllinien (HK-2 und RPTEC/TERT1 Zellen) sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene aufdecken, dass die beiden SGLT2-Inhibitoren *Empagliflozin* und *Canagliflozin* verschiedene Mechanismen beeinflussen, die zur Schädigung von Nieren bei Diabetikerinnen und Diabetikern führen. „Wir konnten unter anderem eine hemmende Wirkung auf Thrombospondin 1, Tenascin C und Platelet-derived Growth Factor subunit B nachweisen – drei Proteine, die sowohl an der Entstehung der diabetischen Nephropathie als auch der Nierenfibrose beteiligt sind“, erläutert Pirklbauer.

Die Innsbrucker Studienergebnisse liefern also erstmals Hinweise auf direkt schützende Effekte von SGLT2-Hemmern in Nierentubuluszellen, was die positive Wirkung dieser neuen Medikamente bei Menschen mit diabetischer Nierenerkrankung erklären könnte. Auf Basis der erhobenen genom-weiten Expressionsdaten untersucht die Innsbrucker Forschungsgruppe derzeit weitere SGLT2-Hemmer-vermittelte Schutzmechanismen, welche in naher Zukunft im Rahmen von klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten mit diabetischer Nephropathie bestätigt werden sollen.

HEI 



Sebastian Sallaberger, Gert Mayer, Markus Pirklbauer, Herbert Schramek, Johannes Leierer und Lisa Fuchs



Gefäßverkalkungen und Gefäßwanddicke der Halsschlagader lassen sich mittels Ultraschall darstellen.

# Exzellente Gefäße

**Gesund zu altern ist ein Traum der Menschheit und das konkrete Ziel von VASCage. Das neue Tiroler Exzellenzzentrum forscht zur Alterung des Gefäßsystems und bringt innovative Erkenntnisse gemeinsam mit Industriepartnern in die Anwendung.**

**C**OMET-Zentren betreiben Forschung auf hohem internationalen Niveau, setzen neue Impulse und zeichnen sich durch ein an den strategischen Interessen von Wissenschaft und Wirtschaft orientiertes mehrjähriges Forschungsprogramm aus. „Aufbauend auf dem sehr erfolgreichen und exzellent evaluierten K-Projekt VASCage Tyrol wollen wir das größte klinisch-medizinische Forschungszentrum in Österreich werden. Durch die ausgezeichnete Vernetzung mit hervorragenden Forscherinnen und

Forschern in den USA und Europa werden wir auch international eine führende Rolle in der Erforschung der pathogenen Gefäßalterungsprozesse und in der Therapie des Schlaganfalls spielen“, betont Stefan Kiechl, Neurologe und wissenschaftlicher Leiter des neuen COMET-Zentrums VASCage – das einzige im europäischen Raum, das die Kombination von Gefäßalterung und Schlaganfall im Visier hat. Vor dem Hintergrund, dass mehr als die Hälfte aller Todesfälle in den westlichen Industrieländern auf krankhafte Veränderungen unse-

res Gefäßsystems zurückzuführen ist, kommt der ganzheitlichen Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen nicht zuletzt aus gesundheitsökonomischer Sicht besondere Bedeutung zu.

Für die vielversprechende translationale Forschungs- und Entwicklungsarbeit von VASCage unter der Federführung der Medizinischen Universität Innsbruck gemeinsam mit der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck und internationalen Partnern aus Wissenschaft und Industrie werden in den kommenden vier Jahren 17 Millionen Euro ins Zentrum nach Tirol fließen. Das neue Forschungszentrum wird zur Hälfte von der öffentlichen Hand finanziert, zwei Drittel davon kommen vom Bund, das weitere Drittel verteilt sich auf die Bundesländer Tirol, Salzburg und Wien. Die anderen 50 Prozent werden überwiegend durch Industrieunternehmen getragen.

**GLEICH VOM START** weg – die Kick-Off-Veranstaltung findet am 24.10. um 13:00 Uhr im HS des KinderHerz-Zentrums statt – ist es gelungen, zusätzlich zu den rund 15 öffentlich geförderten Projekten ein neues Projekt an Land zu ziehen, das allein von der Wirtschaft finanziert wird. „Das ist als großer Erfolg zu werten“, freut sich der Neurologe Kiechl. Im Projekt liegt der Fokus auf der Identifizierung ernährungsbedingter Risikofaktoren, die bereits in der Schwangerschaft und den ersten Lebenstagen ihre Auswirkungen auf die Gefäßalterung zeigen. Relevante Stoffwechselvorgänge und -auswirkungen vom Frühgeborenen bis zum Vorschulkind (early life risk factors) sollen im Rahmen einer Ernährungsinterventionsstudie aufgeklärt und beobachtet werden. Von diesen frühesten Gefäßveränderungen spannt sich der Forschungsbogen des COMET-Zentrums über experimentelle Untersuchungen in Bereichen wie Autophagie, Mikrobiota oder Stammzellforschung bis hin zum Organschaden, dem Schlaganfall und dessen Behandlung und Nachsorge (post stroke management). Der Standort Tirol kann nicht zuletzt in dieser Hinsicht auf eine international anerkannte und evaluierte Expertise aufbauen. So attestiert das Top-Journal *The Lancet Neurology* dem 2009 flächendeckend implementierten Tiroler Schlaganfallpfad – ein klar definierter



Behandlungspfad mit Optimierung der Prozessabläufe vom Akutereignis über Prähospital und Krankenhaus bis hin zur stationären und ambulanten Rehabilitation, den mittlerweile über 10.000 Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten durchlaufen haben – eine, im Vergleich zu allen anderen europäischen und amerikanischen Ländern, richtungsweisende Wirksamkeit. Der Behandlungspfad wird im Rahmen von VASCage laufend weiterentwickelt. Dazu kommt, dass VASCage in der klinisch-epidemiologischen Forschung durch die große Anzahl von Bevölkerungsstudien und Patientinnen- und Patientenkohorten ein Alleinstellungsmerkmal besitzt und damit auch der Aufbau einer einzigartigen österreichweiten Studienplattform zum Thema Schlaganfall ermöglicht wird. Außerdem wird durch eine breite Allianz mit großen Krankenhäusern unter optimalen Voraussetzungen an der Etablierung neu entwickelter Technologien in der klinischen Routine gearbeitet.

Die ersten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sind bereits in das neue VASCage-Büro am Innrain 66a in Innsbruck eingezogen. Es sollen mindestens 40 bis 45 Beschäftigte werden. Doch nicht nur das Unternehmen soll wachsen. „Translation heißt das Zauberwort – unsere Innovationen sollen sich langfristig am Markt halten. Unser Ziel, die Lebenserwartung und insbesondere die gesunde Lebensspanne durch anwendungsnahe Forschung, innovative Produktentwicklung und raschen Technologietransfer in den klinischen Bereich zu verlängern, rückt damit entscheidend näher“, betont VASCage-Geschäftsführer Matthias Ullrich.

**„Schlaganfälle nehmen weltweit zu. Wir verbessern Vorbeugung, Diagnose, Behandlung und Rehabilitation.“**

Stefan Kiechl

## VASCage

**CEO:** Matthias Ullrich

**CSO:** Stefan Kiechl

**CFO:** Manuela Bock-Bartl

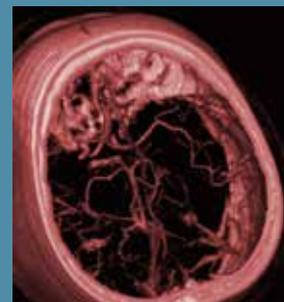
**Volumen von 2019 bis 2023**

**(COMET): € 17.020.000**

**Gesellschafter VASCage GmbH:**

Medizinische Universität Innsbruck, Leopold-Franzens-Universität Innsbruck

**Partner:** ca. 30 Firmenpartner, ca. 15 wissenschaftliche Partnerinstitutionen u.a. aus Österreich, den USA, Italien, Deutschland, Großbritannien, Schweden und Tschechien.





## Fest der Wissenschaft

Ein Ort des Lernens und Erlebens, das Menschen generationsübergreifend für Forschung und Wissenschaft begeistern will – das war das Fest der Wissenschaft, das anlässlich des 350-Jahr-Jubiläums der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck im Sommer in der Innsbrucker Innenstadt stattfand. Auch die Medizinische Universität Innsbruck nahm daran teil: Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beantworteten dabei nicht nur Fragen zur Gesundheit, sie gewährten auch tiefe Einblicke in die Biologie unserer Zellen und zeigten z.B., wie Eiweißmoleküle tatsächlich aussehen oder ob es Unterschiede zwischen Männern und Frauen beim Herzinfarkt gibt.

Direkt am Laptop gab es die Möglichkeit, ein Protein zu drehen, zu zoomen und Mutationen zu erkennen, die zu genetischen Erkrankungen führen können. Wie das Gehirn aufgebaut ist und wie es funktioniert, wurde anhand von hochwertigen Kunststoff-Modellen gezeigt. In spannenden Vorträgen standen verschiedenste Themen im Fokus, etwa die Atherosklerose als Zeichen des Alterungsprozesses unserer Gefäße oder Denkprozesse, die beim Erkennen von Emotionen in Gesichtern eine Rolle spielen, aber auch, wie Sonnenstrahlen die Haut altern lassen. Neues und Wissenswertes lieferten außerdem Kurzvorlesungen über moderne chirurgische Techniken und innovative Operationsmethoden bei Krebs, Herzklappenerkrankungen oder bei Lebertransplantationen. Wer aus erster Hand alles über die Erstversorgung und Behandlung von Neugeborenen erfahren wollte, konnte sich vor Ort für Exkursionen in der neonatologischen Intensiv- und Nachsorgestation anmelden. Auf der Gesundheitsstraße gab es die Möglichkeit, den eigenen Blutdruck und andere Blutwerte messen zu lassen und im Rahmen des Teddybärkrankenhauses wurden sogar die Kuscheltiere der jungen und jüngsten Besucherinnen und Besucher von Medizinstudierenden untersucht und „behandelt“.





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



## hybrid Steigfelle

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

... auf unseren contour Steigfellen  
mit hybrid Klebertechnologie

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

# JAHRESABO FÜR STUDIERENDE

**Jahresabo**

**6 Ausgaben für nur € 20,-  
statt € 39,-**



**NUR  
€ 20,-**

Jetzt Abo bestellen:

**[terramatermagazin.com/student](http://terramatermagazin.com/student)**