J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank.
2020 · 27:90–92
<https://doi.org/10.1007/s41970-020-00120-y>

© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von
Springer Nature 2020

Jochen Zwerina^{1,2} · Susanne Führlinger²

¹ 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

² Ludwig Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der ÖGK und Traumazentrum
Meidling der AUVA, 1. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

LBIO – Forschung im Zentrum für muskuloskelettale Erkrankungen

Oberstes Ziel des Ludwig Boltzmann-Instituts für Osteologie (LBIO) ist die Erforschung der Mechanismen, die der Funktion sowie den Erkrankungen des Skeletts zugrunde liegen, um wirksame Strategien für Diagnose, Prävention und Behandlung zu entwickeln. Zur Erreichung dieses Ziels bedient sich das LBIO gemeinsam mit seiner langjährigen Partnerinstitution, dem Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam, Deutschland, sowie mit anderen nationalen und internationalen Kooperationspartnern der weltweit einzigartigen Expertise und Kombination von am LBIO vorhandenen Methoden, um Knochen auf allen hierarchischen Ebenen untersuchen zu können (■ **Abb. 1**). Dieser Ansatz ermöglicht Analysen aus klinischer, zell- und molekularbiologischer, physikalisch-chemischer und materialwissenschaftlicher Sicht.

Das LBIO wurde im Jahr 1991 auf Basis eines Vertrages zwischen Allgemeiner Unfallversicherungsanstalt (AUVA), Wiener Gebietskrankenkasse (WGKK) und Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBG) gegründet und Univ. Prof. Dr. Klaus Klaushofer zum wissenschaftlichen und administrativen Leiter ernannt. Er übte diese Position bis Ende 2018 aus und wurde mit 01.01.2019 von PD Dr. Jochen Zwerina abgelöst. Alle Aktivitäten des LBIO werden von einem Kuratorium überwacht, das sich aus VertreterInnen von AUVA, Österreichischer Gesundheitskasse (ÖGK) als Nachfolgerin der WGKK und LBG zusammensetzt. Das Institut besteht aus 2 Laboratorien, die sich im Hanusch-Krankenhaus (HKH) der ÖGK und im Unfallkrankenhaus Meidling (UKH) der AUVA befinden,

und ist an die 1. Medizinische Abteilung des Hanusch-Krankenhauses angebunden. Unter Berücksichtigung multidisziplinärer Basisforschung und klinischer Forschung auf dem Gebiet des Knochen- und Mineralstoffwechsels mit dem Fokus auf translationaler Forschung bildet das Institut das Zentrum für Forschung und Entwicklung in einem klinischen Netzwerk für Diagnose und Behandlung von muskuloskelettalen Erkrankungen.

Während das LBIO in seinen ersten Jahren von 1991–2003 lediglich aus den Laboratorien im HKH und dem UKH Meidling sowie der 4. Medizinischen Abteilung am HKH bestand, kristallisierten sich in der Zeit von 2004–2011 die auch heute noch bestehenden Gruppen „Materialwissenschaft/Organische Matrix“, „Materialwissenschaft/Mineral“, „Zell- und Molekularbiologie“ und „Klinik“ heraus. Von 2012 bis 2018 wurde die Kooperation mit den einzelnen Abteilungen der 1. Medizinischen Abteilung (vormals 4. Med. Abt.) am HKH sowie weiteren klinischen Partnern, wie zum Beispiel den Abteilungen für Genetik,

Orthopädie/Trauma, Pathologie und Radiologie, intensiviert.

Aktuell ist das LBIO in 3 Programmlinien und 3 Support Facilities organisiert, die ihre Methoden und Projekte im Folgenden selbst darstellen werden (■ **Tab. 1**).

Neben der Forschungstätigkeit widmet sich das LBIO auch der Betreuung von StudentInnen, sowohl bei der Erstellung von Bachelor-, Master- oder PhD-Arbeiten als auch im Rahmen eines Praktikums. Alleine im letzten Jahr wurde auf diese Art und Weise 11 StudentInnen die Möglichkeit geboten, die Methoden des LBIO kennenzulernen und für ihre Studien zu nutzen.

Auch die beiden Partnerorganisationen aus der österreichischen Sozialversicherung, die AUVA und die ÖGK, profitieren von den Forschungsergebnissen des LBIO. Die AUVA ist gemäß ASVG verpflichtet, nach „den wirksamsten Methoden und Mitteln zur Erfüllung ihrer Aufgaben“ zu forschen. Diesem Auftrag kommt sie nach, indem sie vor allem 2 Ludwig Boltzmann Institute – für ex-

Tab. 1 Organisation des Ludwig Boltzmann-Instituts für Osteologie (LBIO)

Programme Line (PL)/ Support Facility (SF)	Bezeichnung	Leitung	Standort
PL1	Materialwissenschaft – Organische Matrix	Eleftherios Paschalis	HKH
PL2	Materialwissenschaft – Mineral, Struktur, Funktion	Markus Hartmann	UKH
PL3	Klinik	Roland Kocijan	HKH
SF1	Zellbiologie	Thomas Dechat	HKH
SF2	Biostatistik	Martina Behanova	HKH
SF3	Micro CT	Stéphane Blouin	UKH

HKH Hanusch-Krankenhaus, UKH Unfallkrankenhaus Meidling, CT Computertomographie

Abb. 1 ▲ Nationale und internationale Kooperationen

perimentelle und klinische Traumatologie sowie für Osteologie – finanziell fördert. Während das primäre Ziel des LBI für Traumatologie die Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Unfallchirurgie ist, insbesondere in den Bereichen Intensivmedizin und Geweberegeneration, setzt das LBIO seinen Schwerpunkt ergänzend auf klinische Grundlagenforschung in experimenteller und klinischer Osteologie.

Unsere Forschungsergebnisse sind daher in mehrfacher Hinsicht für die AUVA klinisch relevant. Ein besseres Verständnis der Knochenqualität könnte künftig eine zielgerichtetere Behandlung ermöglichen – sowohl bei der Frakturstabilisierung als auch bei der medikamentösen Nachbehandlung. Epidemiologische Erkenntnisse dienen ebenfalls der Erstellung maßgeschneiderter klinischer Programme zur Nachbehandlung von Frakturen. In einer unserer rezenten Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass weniger als 15% der PatientInnen mit Hüftfrakturen in Öster-

reich eine adäquate Medikation erhalten. Dieses Wissen könnte zur Einrichtung von Fracture Liaison Services für bestimmte PatientInnengruppen beitragen und so die Krankenversorgung in den Spitälern der AUVA verbessern. Letztendlich sei noch unsere Ambulanz für seltene Knochenerkrankungen im Hanusch-Krankenhaus erwähnt, die OrthopädInnen und UnfallchirurgInnen bei der multidisziplinären PatientInnenversorgung unterstützen könnte.

Für die ÖGK als Nachfolgeinstitution der WGKK gilt Ähnliches. Das LBIO ist eine von 4 im Hanusch-Krankenhaus der ÖGK angesiedelten Forschungseinrichtungen und trägt ca. 50% zur gesamten Forschung am HKH bei. Muskuloskelettale Krankheiten sind für rund ein Drittel der Gesundheitsausgaben in Österreich verantwortlich und sind die Hauptursache für frühzeitige Pensionierung. Alleine aus diesem Grund ist ein besseres Verständnis von Pathogenese, Behandlungsoptionen und optimaler klinischer Versorgung im Bereich der Osteologie

und Rheumatologie von größter Bedeutung für die ÖGK.

Auch mit dem Dachverband der Sozialversicherungsträger (DV-SV) besteht eine Kooperation zur Erforschung der Epidemiologie von osteoporotischen Hüft- und Beckenfrakturen, deren Ergebnisse dem DV-SV helfen könnten, auf den Bedarf zugeschnittene Screening- und Behandlungsprogramme zu erstellen.

Das LBIO wird auch in den kommenden Jahren seine vielen nationalen und internationalen Kooperationen weiterführen und ausbauen sowie Anstrengungen unternehmen, sich weiterzuentwickeln, um seiner Aufgabe als Zentrum im klinischen Netzwerk für muskuloskelettale Erkrankungen gerecht zu werden. In diesem Zusammenhang laufen die Zertifizierungen als DVO-Forschungszentrum und als ERN-BOND-Zentrum. Darüber hinaus ist die Einrichtung eines international besetzten Scientific Advisory Boards geplant.

Korrespondenzadresse

Susanne Führlinger

Ludwig Boltzmann-Institut für Osteologie
im Hanusch-Krankenhaus der ÖGK und
Traumazentrum Meidling der AUVA, 1. Med.
Abt., Hanusch-Krankenhaus
Heinrich-Collin-Str. 30, 1140 Wien, Österreich
susanne.fuehrlinger@osteologie.lbg.ac.at

Interessenkonflikt. J. Zwerina und S. Führlinger
geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick
auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeich-
nungen in veröffentlichten Karten und Instituts-
adressen neutral.

Ballaststoffreiche Ernährung als Zusatzbehandlung für Arthritis?

Kurzkettige Fettsäuren und Larazotid-Acetat verringern die Zonulin-Produktion

Ernähren sich Arthritis-Patienten ballaststoffreich, erhöht sich die Zahl der regulatorischen T-Zellen, die Autoimmunreaktionen entgegenwirken. Die Studie des Teams um Prof. Dr. Mario Zaiss, Professur für Immuntoleranz und Autoimmunität der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), stützt diese Ergebnisse. Die FAU-Wissenschaftler*innen untersuchten, wie sich das Protein Zonulin im Darm hemmen lässt, das Autoimmunerkrankungen Vorschub leistet. Sie stellten dabei fest, dass Ernährung und Darmbakterien Einfluss auf die Zonulin-Produktion nehmen. Die Resultate dieser Studie wurden im renommierten Magazin *Nature Communications* publiziert

Das Team untersuchte in der Zonulin-Studie, welchen Beitrag die Darmflora zum Prozess von der symptomfreien Autoimmunität hin zur Krankheitsaktivität leistet. Sie fanden heraus, dass das Darmepithel bei einer gestörten Bakterienbesiedlung des Darms vermehrt Zonulin ausschüttet. Zonulin sorgt dafür, dass die Tight Junctions durchlässig werden, z. B. für Peptide oder Teile von Bakterien. Die Bakterienbruchstücke ähneln menschlichen Körperbestandteilen, weshalb, so vermuten die FAU-Forschenden, der Organismus nicht zwischen den Fremdstoffen und eigenen Körperzellen unterscheiden kann. Er greift die Eindringlinge an und bildet Antikörper, die sich zugleich gegen eigene Körperzellen richten. Die Folge sind autoimmun bedingte Entzündungsreaktionen und zugleich der Startschuss für die Krankheitsaktivität bei Rheumatoider Arthritis.

Bei einer gesteigerten Zonulin-Konzentration im Darm, so die Studie, erhöht sich auch bei bislang symptomfreien Patienten mit einer Autoimmunität das Risiko für den Ausbruch einer Arthritis innerhalb des Folgejahres. Durch Biopsien der Dünndarmschleimhaut belegten die FAU-Forschenden, dass sich die Tight Junctions, die Darmbarriere, bei erhöhten Zonulin-Werten veränderte und durchlässiger wurde. Auch eine Durchlässigkeit des Darms für Lactulose wies sowohl bei Mäusen wie bei Menschen auf den Beginn einer aktiven Arthritis hin.

Weniger Zonulin, weniger Beschwerden

Da die Forschenden die positiven Wirkungen der kurzkettigen Fettsäure Butyrat auf die Rheumatoide Arthritis bereits aus ihrer vorhergehenden Studie kannten, verabreichten sie auch in der Zonulin-Studie Mäusen Butyrat. Es zeigte sich, dass diese Behandlung den Beginn der Arthritis verzögerte,

die Zonulin-Konzentration senkte und die intestinale Barriere stärkte. Eine noch stärkere Wirkung erzielten sie mit der Gabe von Larazotid-Acetat, einem Stoff, der bereits in klinischen Studien zur Behandlung von Zöliakie, also Glutenunverträglichkeit verwendet wird. Unter Larazotid-Acetat, das die Zonulin-Produktion hemmt, ging die Entzündungstätigkeit in den Gelenken zurück, die Knochenfestigkeit stieg an und der Beginn der Arthritis ließ sich hinauszögern. Die Wissenschaftler der FAU gehen davon aus, dass sich auch bei Menschen die Krankheitsaktivität bei Arthritis durch eine Blockade der Zonulin-Produktion mit Larazotid-Acetat verzögern lassen kann. Da die Substanz bereits in Phase-III-Studien getestet wird, ist ein Einsatz für Rheumatoide Arthritis demnächst unter Umständen ebenfalls möglich.

Außerdem empfiehlt das FAU-Team, die Darmflora durch eine ballaststoffreiche Ernährung ins Gleichgewicht zu bringen, um die Darmbakterien in die Lage zu versetzen, größere Mengen Butyrat herzustellen und die Darmbarriere zu stärken. Die Forschenden sehen im Verzehr von Ballaststoffen einen zusätzlichen Behandlungsansatz der Rheumatoiden Arthritis und unter Umständen auch anderer Autoimmunerkrankungen.

Originalpublikation:

Tajik, N., Frech, M., Schulz, O. et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun* 11, 1995 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15831-7>

**Susanne Langer,
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**