

W. Mittelmeier

C. Josten

H.R. Siebert

F.U. Niethard

I. Marzi

D. Klüß

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V.

FORSCHUNG IN ORTHOPÄDIE UND UNFALLCHIRURGIE - BESTANDSAUFNAHME & AUSBLICK -

**WEIßBUCH FORSCHUNG IN ORTHOPÄDIE &
UNFALLCHIRURGIE**

der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und
Unfallchirurgie e.V.



DGO

Deutsche Gesellschaft für
Orthopädie und Unfallchirurgie

Forschung in Orthopädie und Unfallchirurgie

- Bestandsaufnahme und Ausblick -

Weißbuch Forschung in Orthopädie und Unfallchirurgie

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V.

Herausgeber:

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V.

Stand Dezember 2012

1. Auflage

Redaktion:

W. Mittelmeier, C. Josten, H.R. Siebert, F.U. Niethard, I. Marzi, D. Klüß

Mitwirkende:

V. Alt, M. Amling, P. Angele, P. Augat, R. Bader, G. Bergmann, W.F. Beyer, N. Bishop, R. G. Bitsch, J. Böhme, H. Bork, V. Bühren, R. Burgkart, M. Cucchiari, R. Deinfelder, S. Döbele, K. Dreinhöfer, G.N. Duda, H.R. Dürr, H. Engel, A. Ernstberger, V. Ewerbeck, S. Flohé, St. Flohé, J. Frank, Th. Freude, S. Fröhlich, H. Gollwitzer, S. Grässel, B. Greitemann, J. Grifka, J. Hassenpflug, Ch. Heiß, M. Heller, V. Hendricks, D. Henrich, H.-J. Hesselschwerdt, G. Heyne, F. Hildebrand, G. O. Hofmann, G. Huber, M. Huber-Lang, Ch. Hurschler, A. Ignatius, F. Jakob, Ch. Kaddick, Ph. Kasten, S. Kirschner, B. Kladny, D. Kohn, J.Ph. Kretzer, P.C. Kreuz, A. Lahm, St. Langwald, M. Lehnert, M. Lehnhardt, M. Lerch, Th.R. Liebs, A. Liedert, O. Lorbach, H. Madry, St. Middeldorf, Th. Mittelmeier, A. Moghaddam, M.M. Morlock, D. Muschter, Ph. Niemeyer, U. Nöth, M. Oberringer, U. Obertacke, A. Ode, M. Perl, T. Pohlemann, K. Raum, J. Reinders, S. Reinke, T. Renkawitz, M. Richter, W. Richter, R. Riedel, A. Rohlmann, D. Rosenbaum, M. Rudert, W. Rütger, U. Sack, K.-D. Schaser, H. Schell, G. Schmidmaier, K. Schmidt-Bleek, U. Schmucker, R. Schnettler, M. Schwarz, C. Seebach, R. Skripitz, K. Sommer, R. Sonntag, D. Stengel, U. Stöckle, I. Stratos, J. Sturm, N.P. Südkamp, W.R. Taylor, A. H. Tiemann, Th. Tischer, M. van Griensven, B. Wildemann, H.-J. Wilke, H. Windhagen, Th. Wirth, S. Wutzler, K. Zenk, H. Zwipp



DGO Deutsche Gesellschaft für
Orthopädie und Unfallchirurgie

Orthopädie und Unfallchirurgie – das O und U der Medizin

Fritz Uwe Niethard, Hartmut R. Siebert

Orthopädie und Unfallchirurgie haben ihre Wurzeln in der Chirurgie. Sie haben sich über Jahrzehnte hinweg in unterschiedlicher Weise entwickelt und verloren sich dennoch nicht gänzlich aus den Augen. Ende des 20. Jahrhunderts fanden sie in Klinik und Forschung mehr Gemeinsamkeiten als Trennendes. Das Resultat: Der gemeinsame Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie im Gebiet Chirurgie.

Die Orthopädie hatte sich 1901 von der Chirurgie abgespalten, weil diese auf den damaligen Chirurgenkongressen nur wenig berücksichtigt und schon gar nicht geschätzt wurde. So sollte der Orthopäde sowohl die Chirurgie als auch die konservative Behandlung im Fach einschließlich der Apparate-Therapie, physikalischen Therapie, Heilgymnastik und Massage beherrschen. Aufgaben, die lange Zeit nicht dem „Mainstream“ der damaligen Chirurgie und ihren Exponenten entsprachen. Anders die Chirurgie der Verletzungen mit der Unfallchirurgie als Kerngebiet: Die chirurgische Behandlung im Notfall bestimmte das Denken und Handeln des Faches, wenngleich die 1922 gegründete Deutsche Gesellschaft für Unfallheilkunde primär interdisziplinär angelegt war und neben Chirurgen auch Orthopäden, Radiologen, Versicherungsmediziner und die unter Bismarck entstandenen Berufsgenossenschaften in ihren Reihen hatte. Aus der Zusammensetzung der Gesellschaft ergab sich ebenfalls ein ganzheitlicher Ansatz der Versorgung von Verletzten, vom Unfall bis zur Rehabilitation, Wiedereingliederung in den Beruf und die Gesellschaft. Die Aufgaben und Ziele von „Orthopäden und Unfallheilkundlern“ waren daher bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts in weiten Bereichen überlappend.

Die unterschiedlichen Versorgungsaufgaben Anfang des 20. Jahrhunderts haben aber auch zu einer Schwerpunktbildung geführt, in dem sich die Orthopädie entsprechend ihrer Namensgebung vor allem mit Erkrankungen im Kindesalter (Tuberkulose, Poliomyelitis, Rachitis, angeborene und erworbene Deformitäten) zu beschäftigen hatte. Die Unfallchirurgie wiederum wurde von der Einführung interner Osteosyntheseverfahren, dem Prinzip der frühfunktionellen Behandlung und der Organisation von komplexen Einzel- wie Mehrfachverletzungen geprägt.

Die damit verbundene unterschiedliche Denkweise, die unterschiedliche Aus- und Weiterbildung hat in der Zeit nach dem 2. Weltkrieg zu zahlreichen Missverständnissen geführt. Die Fortschritte beider Fächer - vor allem die technologischen Errungenschaften, die Veränderung der Versorgungslandschaft und des Gesundheitssystems - haben aber Orthopädie und Unfallchirurgie wieder zusammengeführt. Forschungsrichtungen wie Biomechanik, Prävention, Unfallverkehrsforschung, Tribologie und Osteologie waren für Orthopäden und Unfallchirurgen gemeinsame Forschungsgebiete. Arthroseforschung und Schockforschung waren und sind Forschungsschwerpunkte der jeweiligen Bereiche.

Heute wird das neue Fach Orthopädie und Unfallchirurgie in der Grundlagen-, klinischen und Versorgungsforschung mit zahlreichen Fragestellungen konfrontiert. Muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen sind weltweit die Hauptursache für chronische Schmerzen und körperliche Behinderungen. Sie haben enorme volkswirtschaftliche und gesellschaftliche Bedeutung:

- Mehr als 1,3 Mio. Krankenhausbehandlungen sind auf muskuloskelettale Erkrankungen, 1,6 Mio. sind auf Verletzungen zurückzuführen. Jede dritte stationäre Operation wird an den Haltungs- und Bewegungsorganen vorgenommen. Vier der zehn häufigsten Operationen kommen aus dem Bereich der muskuloskelettalen Erkrankungen und Verletzungen.
- Erkrankungen und Verletzungen der Haltungs- und Bewegungsorgane stehen an der Spitze der Arbeitsunfähigkeit (27 % aller AU-Fälle bzw. 40 % aller AU-Tage).
- Die sozialökonomischen Auswirkungen sind immens. Auf muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen entfallen ca. 20 % der direkten und annähernd 40 % der indirekten Kosten aus dem Gesundheitssystem. Dieser Aufwand bewegt sich in den Ländern der westlichen Welt in etwa ähnlicher Höhe.

Man sollte annehmen, dass bei der herausragenden sozialökonomischen Bedeutung der muskuloskelettalen Erkrankungen und Verletzungen eine adäquate Förderung der Grundlagen- und klinischen Forschung stattfindet. Doch weit gefehlt: Anfang dieses Jahrhunderts flossen weniger als drei Prozent der jährlichen Forschungsförderung in diesen Bereich. Die Entwicklung von Forschungsnetzwerken, die Nachwuchsförderung und gezielte Forschungsunterstützung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädischen Chirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie und nun auch der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie haben zu einer verbesserten Wahrnehmung des Forschungsschwerpunktes Orthopädie und Unfallchirurgie bei den fördernden Institutionen geführt. Innerhalb kurzer Zeit konnte somit eine Verbesserung der Infrastruktur für die klinische wie grundlagenorientierte Forschung angestoßen werden. Neben einer finanziellen und strukturellen Unterstützung stehen die Fachgesellschaften und Berufsverbände in der hohen Verantwortung, die Forschungsergebnisse bei der Einführung in Klinik und Praxis zu begleiten und deren Effizienz und Sicherheit mit klinischen Studien und in der Versorgungsforschung nachzuweisen.

Dieses Weißbuch unterstreicht die Tiefe und Breite, aber auch die Vielfalt der verschiedenen Forschungszweige in Orthopädie und Unfallchirurgie und belegt die mit dem Zusammenschluss von Orthopädie und Unfallchirurgie in einem Fach entstandenen Synergie-Effekte. Es zeigt auch die ungebrochene Motivation der forschenden Kolleginnen und Kollegen in Orthopädie und Unfallchirurgie, dem O und U der Medizin.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
F. U. Niethard, H. R. Siebert	
1. Einleitung: Herausforderungen in der muskuloskelettalen Forschung	1
W. Mittelmeier, Ch. Josten	
2. Wandel der Lehre im Hinblick auf die Forschungsentwicklung	7
U. Obertacke, S. Fröhlich	
3. Forschungseinrichtungen: Lehrstühle, Labore und Netzwerke	11
a. Lehrstühle und Labore in der muskuloskelettalen Forschung.....	12
D. Klüß	
b. Netzwerke in der muskuloskelettalen Forschung.....	33
i. Netzwerk Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-NET).....	33
Ch. Hurschler	
ii. Netzwerk Muskuloskelettale Regeneration (MR-Net).....	34
S. Grässel	
iii. Netzwerk Traumaforschung.....	35
M. Huber-Lang, St. Flohé	
4. Forschungsaktivitäten: Umfrageergebnisse über Forschungsleistungen 2007-2009	37
D. Klüß	
a. Einleitung.....	38
b. Erhebungstermin und Methodik.....	38
c. Geheimhaltung und Datenschutz.....	38
d. Erhebungsinhalte.....	39
e. Zweck der Statistik.....	40
f. Art der Datengewinnung.....	40
g. Teilnehmer.....	40
h. Auswertung der Forschungsbereiche.....	40
i. Auswertung der Forschungsausgaben.....	43
j. Auswertung der wissenschaftlichen Personalausgestaltung.....	46
5. Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Grundlagenforschung	47
a. Zell- und Gewebeforschung.....	47
i. Knochen- und Frakturheilung.....	48
G. N. Duda, A. Ode, S. Reinke, H. Schell, W. R. Taylor, K.-D. Schaser, K. Schmidt-Bleek	
ii. Wundheilung.....	51
K. Sommer, J. Frank	
iii. Knochenregeneration / Osteologie.....	53
M. Amling	
iv. Knorpelersatz und Knorpelregeneration.....	56
Ph. Niemeyer, N. P. Südkamp	
v. Knochenqualität und Materialeigenschaften.....	58
K. Raum	

vi.	Zelluläre Interaktion	61
	M. Oberringer, T. Pohlemann	
vii.	Immunologie / Neuroimmunologie	63
	S. Grässel, D. Muschter	
viii.	Stammzellen in der muskuloskelettalen Chirurgie	65
	Ph. Kasten	
ix.	Gentherapie	67
	H. Madry, M. Cucchiaroni	
x.	Posttraumatischer Gewebeschaden	69
	I. Stratos, Th. Mittlmeier	
xi.	Immunologische Modulation der Pathophysiologie nach Polytrauma	71
	F. Hildebrand, M. van Griensven, D. Henrich, St. Flohé, S. Flohé, M. Perl, M. Huber-Lang	
b.	Tissue Engineering	77
i.	Tissue Engineering	78
	W. Richter	
ii.	Tissue Engineering bei Knochendefekten	81
	C. Seebach, I. Marzi	
iii.	Gewebe-Charakterisierung	84
	M. Schwarz	
c.	Biomechanik	89
i.	Osteosynthese	90
	P. Augat, V. Bühren	
ii.	Wirbelsäule	92
	H.-J. Wilke	
iii.	Muskel-Modellierung	94
	M. Heller, A. Rohlmann	
iv.	Gelenkbiomechanik	96
	G. Bergmann	
v.	Bewegungsanalyse	98
	D. Rosenbaum	
vi.	Zelluläre Mechanotransduktion	101
	A. Ignatius, A. Liedert	
vii.	Numerische Simulation	103
	D. Klüß, R. Bader	
viii.	Experimentelle Analyse	105
	Ch. Hurschler	
ix.	Kinematik des Gelenkersatzes	107
	R. Burgkart	
x.	Technische Orthopädie	109
	B. Greitemann	
d.	Implantattechnologie	113
i.	Regenerative Biomaterialien	114
	Ch. Heiß, V. Alt, R. Schnettler	
ii.	Biomaterialien für den Gelenkersatz	117
	R. Bader	
iii.	Bioaktive Oberflächen	119
	G. Schmidmaier, A. Moghaddam, B. Wildemann	

iv.	Antiinfektiöse Oberflächen.....	121
	H. Gollwitzer	
v.	Tribologie.....	123
	J. Ph. Kretzer, R. Sonntag, J. Reinders	
vi.	Navigation und Imaging.....	125
	T. Renkawitz, J. Grifka	
vii.	Schadensanalyse.....	127
	M. M. Morlock, G. Huber, Ch. Kaddick, N. Bishop	
6.	Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Translationale Forschung.....	131
a.	Translationale Forschung heute und in Zukunft.....	132
	F. Jakob, U. Nöth, M. Rudert	
b.	Translationale Forschung am Beispiel der knorpelrekonstruktiven Chirurgie.....	137
	P. C. Kreuz, P. Angele, A. Lahm	
7.	Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Klinische Forschung allgemein.....	141
a.	Bildgebende und Labordiagnostik.....	142
	R. Skripitz	
b.	Prävention.....	144
	Th. Tischler, R. Deinfelder	
c.	Konservative Therapie.....	146
	B. Kladny	
d.	Rehabilitationsforschung.....	147
	B. Kladny, W. F. Beyer, H. Bork, V. Bühren, K. Dreinhöfer, B. Greitemann, H.-J. Hesselshwerdt, St. Middelhof	
e.	Osteosynthesen.....	149
	S. Döbele, Th. Freude, U. Stöckle	
f.	Endoprothetik primär.....	152
	V. Ewerbeck, R. G. Bitsch, J. Ph. Kretzer	
g.	Endoprothetik Revision – besondere Herausforderung.....	154
	H. Windhagen	
h.	Wirbelsäule.....	156
	M. Richter	
i.	Computerunterstützte Verfahren.....	158
	J. Böhme, Ch. Josten	
j.	Telemedizin.....	160
	A. Ernstberger, U. Schmucker, J. Sturm	
k.	Gesundheitsökonomie.....	162
	R. Riedel, V. Hendricks	
l.	Qualitätssicherung.....	165
	Th. R. Liebs, J. Hassenpflug	
8.	Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Klinische Forschung speziell.....	167
a.	Wundheilung.....	168
	H. Zipp	
b.	Weichteiltrauma und Verbrennung.....	169
	H. Engel, M. Lehnhardt	
c.	Sicherheit im Straßenverkehr.....	171
	U. Schmucker	

d.	Schockforschung.....	173
	Sebastian Wutzler, Mark Lehnert	
e.	Osteitis.....	176
	A. H. Tiemann, St. Langwald, G. Heyne, G. O. Hofmann, U. Sack	
f.	Orthopädische Rheumatologie.....	177
	W. Rüter	
g.	Kinderorthopädie.....	179
	Th. Wirth	
h.	Tumoren.....	181
	H. R. Dürr	
i.	Wissenschaftliche Aspekte in der arthroskopischen Knie- und Schulterchirurgie.....	185
	O. Lorbach, D. Kohn	
9.	Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Versorgungsforschung.....	187
	K. Dreinhöfer, D. Stengel, S. Kirschner	
	Danksagung.....	193
	Abbildungsverzeichnis.....	194
	Verzeichnis der Mitwirkenden.....	198

Kapitel 1

Einleitung

Herausforderungen in der muskuloskelettalen Forschung

Herausforderungen in der muskuloskelettalen Forschung

Wolfram Mittelmeier¹, Christoph Josten²

¹Orthopädische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

²Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig

Der muskuloskelettalen Forschung stehen heute enorme Herausforderungen gegenüber, welche in der steigenden Häufigkeit muskuloskelettaler Erkrankungen in einer alternden Bevölkerung sowie begrenzter therapeutischer Möglichkeiten begründet sind. Aufgrund des demografischen Wandels und eines steigenden Bedürfnisses nach Aktivität und Mobilität in der Bevölkerung ist die Ausrichtung der muskuloskelettalen Forschung von entscheidender Bedeutung, um suffiziente Behandlungsmöglichkeiten in der Zukunft vorhalten zu können. In diesem Kontext ist eine Stärkung des Bewusstseins für eine vitale Forschungslandschaft in Deutschland und die Notwendigkeit intensiver Forschungsförderung essentiell.

Krankheiten und Verletzungen des Muskel- und Skelettsystems gehören zu den häufigsten und kostenträchtigsten Leiden in Deutschland [1]. Im Jahr 2011 verursachten diese einen Anteil von 21,3 % am Krankenstand. Mit 281,5 Tagen Arbeitsunfähigkeit je 100 Versicherte lagen muskuloskelettale Erkrankungen, wie bereits in den Vorjahren, verglichen am Tagevolumen an der Spitze [2].

Die Arthrose zählt weltweit zu den am meisten verbreiteten Erkrankungen. Kennzeichen sind degenerative Veränderungen an den Gelenken mit Zerstörung des Knorpels, Gewebeverlust und Freilegung der Knochenoberfläche. Dabei betrifft die mittelschwere bis schwere Coxarthrose etwa 2 % der Bevölkerung im Alter von 65 bis 74 Jahren [3]. Die Gonarthrose stellt mit einer Häufigkeit von 20-24 % (60 bis 64-Jährige) bzw. 40 % (70 bis 74-Jährige) eine der größten Herausforderungen in der Orthopädischen Chirurgie dar [4]. Die Implantation von Endoprothesen hat sich als operative Maßnahme mit hohem Verbreitungsgrad etabliert. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland ca. 213.500 Hüftendoprothesen und ca. 158.000 Knieendoprothesen eingesetzt [5]. Studien für den US-amerikanischen Markt gehen von Wachstumsraten in der Knieendoprothetik von etwa 25 % pro Jahr und in der Hüftendoprothetik von etwa 7 % pro Jahr aus [6]. Aktuell zeichnet sich in der Hüftendoprothetik jedoch eine Stagnation der Implantationszahlen ab [5].

Im Zuge der Ausweitung der Indikation für eine Endoprothese auf jüngere Patienten hat sich die Erwartungshaltung der Patienten bezüglich postoperativer Aktivität und Mobilität deutlich gesteigert.

Zudem weist die demographische Entwicklung unzweifelhaft eine gesteigerte Herausforderung an die Haltbarkeit dieser stark mechanisch beanspruchten Implantate auf, - insbesondere zusammen mit den gesellschaftlich erkennbaren, erhöhten Ansprüchen an selbständige Mobilität im Alter.

Die hohe Anzahl an Revisionen - sog. Revisionslast - und wiederholtes Auftreten von frühen Versagensfällen zeigt, dass Implantat-Entwicklung, -Prüfung und Zulassungsprozesse noch nicht optimiert sind.

Aufgrund verschiedener Komplikationen einschließlich der Verschleiß-bedingten Lockerung lag die Anzahl der Hüftendoprothesen-Revisionen in Deutschland im Jahr 2010 bei ca. 36.500. Gemessen an der Anzahl der Gesamteingriffe in der Hüftendoprothetik bedeutet dies, dass ca. jeder siebte Eingriff derzeit eine Revision darstellt [5]. Die Knieendoprothetik war in Deutschland im Jahr 2010 mit einer Anzahl von 25.170 Revisionen in vergleichbarem Maße belastet.

Neben der Implantatforschung ist die Entwicklung regenerativer gelenkerhaltender Maßnahmen von wesentlicher Bedeutung. Von der grundlegenden Ursachenforschung der Knorpeldegeneration bis zur therapeutischen Regeneration mit Hilfe zellbiologischer Ansätze ist noch ein hohes Potenzial in der muskuloskelettalen Forschung zu erkennen.

Die Behandlung von Verletzungsfolgen stellt die muskuloskelettale Forschung ebenfalls vor enorme Herausforderungen. In den USA treten jährlich 280.000 Hüftfrakturen mit einer Rate von mehr als 5.000 pro Woche auf. Es wird angenommen, dass diese Zahl innerhalb der nächsten 40 Jahre auf 500.000 pro Jahr ansteigen wird [7]. 20 % der Patienten mit Knochenbrüchen entwickeln eine verzögerte Heilung oder Heilungsstörungen. Die Kosten, die eine Heilungsstörung einer Fraktur oder eine osteosynthetische Komplikation verursachen, werden auf etwa 30.000 Euro geschätzt [8]. Dies ergibt bei etwa 1 Mio. Frakturen jährlich [5] und einer Rate der Heilungsstörungen von 5-10% Zusatzkosten durch Frakturheilungsstörungen in der Größenordnung von 10 Mrd. Euro, alleine in Deutschland. Die Frakturheilungsforschung ist vor diesem Hintergrund von entscheidender volkswirtschaftlicher Bedeutung, um einerseits Therapien zu beschleunigen und andererseits Komplikationen zu minimieren. Biomechanische, biochemische sowie zellbiologische Eigenschaften des Knochens müssen dazu grundlegend erforscht werden.

22 % der Frauen und 15 % der Männer in Deutschland leiden an chronischen Rückenschmerzen [1]. Die Prävalenz erhöht sich mit dem Alter bis 65 Jahren. Lumbale Bandscheibenvorfälle treten überwiegend im Alter von 30 bis 50 Jahren auf [9]. Wirbelfrakturen stellen einen erheblichen Anteil der gesamten Frakturen weltweit dar. Die muskuloskelettale Forschung im Bereich der Wirbelsäule ermöglicht ein tiefes biomechanisches Verständnis der Pathologie und hilft bei der Entwicklung und Evaluierung neuer Therapien.

Wirbelkörperfrakturen werden wesentlich durch Störungen des Knochenmineralhaushalts, die Osteoporose, begünstigt. Neben den Wirbelfrakturen treten in Deutschland jedes Jahr schätzungsweise 130.000 durch Osteoporose bedingte Oberschenkelhalsfrakturen auf [1]. In Deutschland waren im Jahr 2003 etwa 7,8 Millionen Menschen bzw. 25,8 % aller Menschen über 50 Jahre von Osteoporose betroffen [10]. 4,3 % der Osteoporose-Patienten erlitten in 2003 Osteoporose-bedingte Frakturen. In Europa erleiden eine von zwei Frauen und einer von fünf Männern ab einem Alter von über 50 Jahren Frakturen, welche auf Osteoporose zurückzuführen sind [11]. Der volkswirtschaftliche Schaden in Deutschland bedingt durch Osteoporose wird laut BONE-EVA-Studie [10] mit 5,4 Mrd. Euro angegeben. Mit Hilfe der Osteoporoseforschung können pharmakologische, konservative und operative Methoden untersucht werden, Risiken zu senken und Therapien zu entwickeln.

Die rheumatoide Arthritis kommt bei 1 % bis 2 % der Erdbevölkerung vor. Angaben aus Studien in Europa besagen, dass die Inzidenzrate 0,25 pro 1.000 Personen jährlich beträgt, während die Rate in den USA mit 0,4 pro 1.000 Personen im Jahr etwas höher ist [12] Überwiegend sind über 50-jährige und mehr weibliche Patienten betroffen [13]. In Deutschland leiden rund 800.000 Menschen an

rheumatoider Arthritis, Frauen deutlich häufiger als Männer. Die Rheumatologie als Teil der muskuloskelettalen Forschung nimmt sich dieser Herausforderung an.

Unter den Tumoren am Bewegungsapparat sind Osteosarkome die häufigsten nicht hämatologischen, primären bösartigen Knochentumoren. Obwohl diese Krankheit in jeder Altersgruppe vorkommen kann, werden die meisten Erkrankungen in der zweiten bis dritten Lebensdekade diagnostiziert. Die höchste Inzidenz liegt zwischen 13 und 16 Jahren. Krankheitsfälle bei Patienten ab dem 30. Lebensjahr sind selten und schließen lediglich Patienten mit einem sekundären Osteosarkom ein. Gemeldete Inzidenzen variieren zwischen ein bis fünf Fälle pro eine Million pro Jahr mit schätzungsweise 400 bis 1.000 neuen diagnostizierten Fällen jedes Jahr in den USA und vergleichbaren Inzidenzen in Europa [14,15]. Forschung im Bereich der Knochentumoren kann insbesondere in einer verbesserten Bildgebung, Tumorendoprothesensystemen und biologischen Rekonstruktionen neue Akzente setzen.

Die Funktionalität des muskuloskelettalen Systems kann bereits im Säuglings- und Kindesalter beeinträchtigt werden und schwerwiegende Spätfolgen haben. Insbesondere die Forschung auf dem Gebiet der Kinderorthopädie einschließlich der präventiven Maßnahmen am Bewegungsapparat kann helfen, Fehlbildungen und Reifungsstörungen zu erkennen und effektiv sowie frühzeitig zu behandeln. Durch eine wachsende Kultur der einseitigen Beschäftigung mit Computermedien findet die Kommunikation der Jugendlichen und jungen Erwachsenen vermehrt digital statt direkt und im Zusammenhang mit spielerischer Bewegung (z. B. im Sportverein) statt.

Zudem muss erreicht werden, möglichst zielgerecht muskuloskelettale Schäden in der Wachstumsphase zu vermeiden bzw. zu korrigieren, wenn die Lebenserwartung der Bevölkerung steigt. Versorgungsforschung bezüglich kinderorthopädischer, auch präventiver Behandlungsformen wird deren Einfluss auf die Erhaltung optimaler Bewegungsfunktionen bis ins hohe Alter darstellen.

Vereinsamung und erste körperliche Einschränkungen älterer Menschen führen schnell zur mangelnden körperlichen Ertüchtigung und somit zur bleibenden Immobilität. Folgen sind zunehmende körperliche Einschränkungen und Pflegebedürftigkeit. Unsicheres Gangbild und Koordinationsstörungen können zur Ursache von Unfällen und Stürzen werden, die weitere Mobilitätsverluste nach sich ziehen. Die muskuloskelettale Forschung trägt dazu bei, präventive Maßnahmen zu entwickeln und eine höhere Mobilität im Alter zu ermöglichen.

Das in unserem Lande sich abzeichnende Bevölkerungsprofil wird zukünftig für Orthopädie und Unfallchirurgie vermehrt folgende Aspekte für die zeitgerechte Forschung in den Vordergrund stellen: Haushalten mit dem großen „Kapital“ Bewegungssystem und eigenständige Mobilität. Dies bedeutet in der täglichen Arbeit des Faches O&U:

- Mobilität des älteren Patienten erhalten und sicherstellen;
- Bereits im Säuglings- und Kindesalter hochgradig die Möglichkeiten des Bewegungssystems optimieren, um nachhaltig im Alter die eigenständige Mobilität zu erhalten;
- Einseitige Belastungen des Bewegungssystems durch Arbeitsprozesse minimieren;
- Bewusstsein für regelmäßigen Breitensport wecken und Schäden im Freizeit- und Leistungssport vermeiden helfen;

- Schnelle und sichere Rehabilitation nach Verletzungen und Erkrankungen in jedem Lebensalter sicherstellen und besonders für ältere Menschen die Isolation aus ihrer Häuslichkeit in diesem Zusammenhang vermeiden helfen.

Es müssen zentrale Probleme unverkannt und zielgerecht in der klinischen Forschung Berücksichtigung finden, zum Beispiel:

- Immer mehr fallen die meisten Tage an Arbeitsunfähigkeit und die meisten Kosten in der täglichen Praxis in unserer Gesellschaft durch Rückenschmerz ins Gewicht.
- Sektorübergreifende Therapie-Algorithmen sind noch keineswegs ausgereizt.
- Zahlreiche empirisch etablierte Therapieverfahren sind nicht in ihrer Wirksamkeit bewiesen. Zugleich bestehen verschiedene Therapieansätze, deren Wirksamkeit und Nachhaltigkeit für das jeweilige Verletzungs- bzw. Erkrankungsbild nicht vergleichend untersucht wurde.
- Medizintechnische Produkte werden in hoher Zahl angeboten. Diese haben die moderne Medizin - besonders in unserem Fach - in den letzten Jahrzehnten revolutioniert und unvergleichliche Erfolge erzielt. Deren Nachhaltigkeit vergleichend zu überprüfen, zu verbessern und möglichst deren risikoarme sowie sichere Anwendung sicherzustellen, sind entscheidende Aufgaben der nächsten Jahre.

Ein zentrales Ziel der Forschungsaufgaben von O&U muss somit die klinische Forschung mit Hinblick auf Methoden-Wirksamkeit und Verbesserung der altersgerechten Therapiemöglichkeiten für die jeweiligen Erkrankungen sein.

Die weitere Erforschung von Grundlagen der Erkrankungen und Regenerationsmechanismen am Bewegungssystem wird uns weiterhin intensiv fordern müssen. Konsequente, interdisziplinäre Grundlagenforschung ist in diesem Zusammenhang unverzichtbar. Das enorm breite Spektrum des Faches umfasst Forschung von genetischen Aspekten, Proteomanalyse, weitere zelluläre Mechanismen, Gewebe-Interaktionen und systemischen Erkrankungs- sowie Regenerationsmechanismen.

Darüber hinaus sind biomechanische Aspekte am Bewegungssystem unverzichtbar. Belastungsmechanismen im Wachstum bis in hohe Alter, Verletzungsmechanismen und deren Vermeidung, aber ganz besonders kinematische Modifikationen und Implantat-Gewebe-Interaktionen bedürfen weiterführender biomechanischer Analysen.

Zukünftig werden Vorkommnisse mit Implantaten besser durch Simulationen und deren Abgleich mit soliden klinischen Studienergebnissen vorhersehbar und vermeidbar.

Aktuelle Forschungsergebnisse müssen noch effizienter Einwirkung auf Zulassungstests finden, um z. B. mit Hilfe moderner Computersimulationen und Roboterprüfungen noch gezielter auf die tatsächlichen Alltagsbeanspruchungen der Implantate einzugehen. Die Belastungssimulation und deren verpflichtende Durchführung vor dem serienmäßigen Einbau müssen im Sinne des Patienten an Bedeutung gegenüber klinischen Zulassungsstudien gewinnen.

In der Forschungslandschaft bildet sich O&U bereits stabil ab. Es müssen aber weitere und verstärkte Anstrengungen zur Intensivierung der Forschungsaktivitäten am Bewegungssystem vor dem Hintergrund unseres demografischen Wandels unternommen werden.

Unter Berücksichtigung der hohen gesellschaftlichen Verantwortung zur Entwicklung, Erhaltung und Verbesserung der Mobilität der Menschen haben wir uns die Aufgabe gestellt, mit diesem Weißbuch die aktuelle Forschungslandschaft auf diesem Gebiet zu skizzieren und das unvergleichlich hohe Forschungspotenzial darzustellen. Wir geben Einblicke in die aktuelle Entwicklung der Lehre und stellen Forschungseinrichtungen an den Orthopädischen und Unfallchirurgischen Universitätskliniken und Berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken vor. Des Weiteren werden die Netzwerke in der muskuloskelettalen Forschung innerhalb der DGOU dargestellt. Zur Erhebung der Forschungsaktivitäten wurde eine Umfrage durchgeführt, deren Ergebnisse ebenfalls Inhalt dieses Weißbuchs sind. Den Hauptteil bildet die ausführliche Darstellung der Chancen und Potenziale zukünftiger muskuloskelettaler Forschung, welche auf den zahlreichen Gebieten von ausgewiesenen Experten zusammengestellt wurde.

Wir sehen uns in der Pflicht, dieses Weißbuch durch regelmäßige Aktualisierung fortzuführen.

Als Präsident bzw. Vizepräsident unserer Fachgesellschaft DGOU bedanken wir uns bei allen Mitwirkenden und unseren Lesern.

Literatur

- [1] Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit in Deutschland, Berlin, Juli 2006
- [2] DAK-Gesundheitsreport 2012, DAK Forschung, Februar 2012
- [3] Piwernetz K. Gesundheitsökonomie im höheren Lebensalter. Beispiel: Hüftgelenkersatz bei Coxarthrose. In: Lebensqualität im Alter - Therapie und Prophylaxe von Altersleiden. Hrsg: Likar R, Bernatzky G, Pipam W, Janig H, Sadjak A., Springer Verlag 2005, S. 323-330
- [4] Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P (2010) Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. Deutsches Ärzteblatt 107:152-161
- [5] Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2011
- [6] Kurtz, S., Ong, K., Lau, E., Mowat, F. & Halpern, M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am. 2007 Apr;89, 780-785
- [7] Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States. Numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. Clin Orthop Relat Res. 1990;Mar:163-166
- [8] Dahabreh Z, Dimitriou R, Giannoudis PV. Health economics: a cost analysis of treatment of persistent fracture non-unions using bone morphogenetic protein-7. Injury. 2007 Mar;38(3):371-7
- [9] Weber, H. The natural history of disc herniation and the influence of intervention. Spine. 1994;19:2234-2238.
- [10] BONE-EVA Studie, B. Häussler, Institut für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES)
- [11] Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. BMJ. 2006;333:1251-1256
- [12] Silman AJ. The changing face of rheumatoid arthritis: why the decline in incidence? Arthritis Rheum. 2002;46:579-581
- [13] Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2001;358:903-911
- [14] Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press; 2002
- [15] Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. Cancer Invest. 2001;19:292-315

Kapitel 2

Wandel der Lehre im Hinblick auf die Forschungsentwicklung

Wandel der Lehre im Hinblick auf die Forschungsentwicklung

Udo Obertacke¹, Susanne Fröhlich²

¹Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum, Universitätsmedizin Mannheim

²Orthopädische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

Seit der Änderung der Musterweiterbildungsordnung 2003 gibt es den neuen gemeinsamen Facharzt „Orthopädie und Unfallchirurgie“ im Rahmen des „Gebietes Chirurgie“. Eine fast 100-jährige Trennung der Gebiete Orthopädie und Chirurgie seit 1901 bzw. 1913 ging damit nicht nur langsam zu Ende: Das neue gemeinsame „Fach“ Orthopädie und Unfallchirurgie ist im Jahre 2000 mit seinen klinischen Versorgungsinhalten das größte Einzelfach in der Chirurgie geworden und für die Mehrzahl der Krankenhausbesuche und für knapp 20 % der direkten Krankheitskosten in der Bundesrepublik Deutschland „zuständig“ [1].

Eine solche Versorgungsrealität hatte natürlich direkte Auswirkungen auf die konkrete Weiterbildungsform und deren Ziele, auf die studentische Lehre, die akademische Repräsentanz und zwangsläufig damit auf die Forschungsinhalte. Ehemals schon schmale Forschungsbereiche der ursprünglichen Fächer konnten sich z.T. nur noch zu Randthemen entwickeln. Demgegenüber erhielt die Versorgungsforschung einen bedeutsamen, am klinischen Auftrag orientierten Stellenwert.

Evolution der Lehre in Orthopädie und Unfallchirurgie

Zunächst wurden 2008 durch die Arbeitsgemeinschaft Lehre der DGOU die gemeinsam konsentierten studentischen Lehrziele des neuen Faches vorgestellt [1]. Hier wurde erstmals nicht nur versucht, eine Vollständigkeit der anzustrebenden Lehrleistungen zu erreichen, sondern die Lehrziele auch hinsichtlich ihrer Ebenen (einfaches „Wissen“ bis Anwendung), ihrer Bereiche (Diagnose, Therapie, Notfall, Prävention usw.) und ihrer Kompetenzstufen (reine Theorie bis hin zu Routinefertigkeit) zu ordnen.

Die Umsetzung der Lehrziele an allen Fakultäten ist aktuell noch im Gang und orientiert sich notwendigerweise an den lokalen personellen und insbesondere strukturellen (organisatorisch oder sogar räumlich teilweise weit getrennte Einzelkliniken) Gegebenheiten [2].

Gerade im klinischen Studienabschnitt (drittes bis fünftes Jahr und Praktisches Jahr) ergab sich durch die Änderung der Approbationsordnung von 2002 die Notwendigkeit, die Lehrziele durch gemeinsamen patientennahen Unterricht zu erreichen, aber auch die Möglichkeit, an jeder Fakultät individuelle „passgenaue“ Organisationsformen der Lehre zu etablieren [3]. Insbesondere für das Praktische Jahr (PJ) des Medizinstudiums konnten verschiedene Möglichkeiten der Lehre in Orthopädie und Unfallchirurgie (völlig integriert innerhalb des Pflichtbereiches Chirurgie, vollständig getrennt oder individuell auf Pflicht- und Wahlbereiche verteilt) und ihre Realisierungsvoraussetzungen erarbeitet werden.

Die klinische Versorgungsrealität in Orthopädie und Unfallchirurgie führte aber schnell zu der Erkenntnis, dass ehemals „klassische“ orthopädische Lehrziele (z. B. Rückenschmerz) im PJ nicht

mehr nur auf die Lehre **eines** Wahlfaches – und damit sozusagen „fakultativ“ – beschränkt werden konnten, sondern mit in den Pflichtbereich (Chirurgie) integriert werden sollten.

Folgerichtig war die nächste Aktivität der AG Lehre die Ausarbeitung der Lehrziele für den Pflicht- und Wahlbereich im PJ [4], sowie die Entwicklung eines entsprechenden Logbuches. Solche Logbücher sind nach der aktuellen Novelle 2012 der ÄAppO Pflicht für alle Universitätskliniken und akademischen Lehrkrankenhäuser [5]. Der Medizinische Fakultätentag (MFT) bemüht sich aktuell um ein Basis-Logbuch für die Pflichtbereiche, um eine Mindestqualität der Ausbildung zu gewährleisten¹.

Aktuelle Entwicklungen in der Lehre mit Auswirkungen auf die Forschung

Nach aktuellen Signalen aus dem Gesundheitsministerium (BMG), der Hochschulrektorenkonferenz (HRK) und dem MFT, ist mit einer weiteren Entwicklung des sog. Bologna-Prozesses in der Medizin zunächst nicht zu rechnen. Die Forschung berührt dies insofern, als das z. B. internationale Promotionsvorhaben mit Studentenaustausch sich weiterhin möglichst nach den klassischen Universitäts-Wechsel-Terminen (nach dem Physikum M1, vor bzw. im PJ) richten oder sich im Rahmen von Erasmus-Austauschprogrammen bzw. nach dem Examen in internationalen Graduiertenkollegs organisieren lassen.

Die aktuelle Novelle 2012 der ÄAppO [5] verlegt (u. a.) ab 2014 den schriftlichen Teil des studienabschließenden M2-Staatsexamens (wieder) vor das PJ. Dies wird eine ganze Reihe von Fakultäten in Deutschland auch forschungsstrukturell berühren: Die meisten curricularen Reformen in den letzten Jahren gingen hin zu integrativen fächerübergreifenden Lehrformen und modulare Unterrichte (kleinere Gruppen Studierender, die durch die Kliniken „rotieren“). Solche Strukturen ließen individualisierbare Freiräume für Promotionszeiten, in denen Studierende sich voll auf die Forschung konzentrieren konnten. Durch das anzunehmende Verlangen der Studierenden, ab 2014 wieder ein „Frei- und Lernsemester“ vor dem PJ zu organisieren, könnten diese Spielräume wieder verknappen.

Eine positive Entwicklung ist in den Lehrmethoden zu sehen. So sind Evaluationsverfahren, aber auch sog. „high-fidelity“-Simulationen (mit Simulationspatienten, Simulatormodellen und skills training) in der klinischen Lehre so weit entwickelt worden, dass valide Lehrforschung zu betreiben ist. Eine Reihe von medizinischen Fakultäten konnte in der aktuellen BMBF-Vergabe hochausgestattete Projekte zur Lehrforschung einwerben.

Modellstudiengänge

Insgesamt 8/36 medizinische Fakultäten in Deutschland haben sogenannte Modellstudiengänge nach § 41 ÄAppO von ihren Landesbehörden genehmigt bekommen. Die meisten Modellstudiengänge verzichten dabei zu Gunsten der integrativen Lehrformen zwischen Klinik und Vorklinik auf das M1-Examen (Physikum). Ein Modellstudiengang veränderte das PJ, indem ein zusätzliches Quartal der Lehre in der ambulanten Medizin eingeführt wurde. Hier wurde der Entwicklung Rechnung getragen, dass große Inhalte der klinischen Medizin sich – insbesondere aus Patienteninteresse – nur noch oder überwiegend ambulant realisieren lassen. Damit verlieren klassische Universitätskliniken Lehrinhalte. Diese Entwicklung wurde zudem vom Wissenschaftsrat (WR) 2010 [6] und von der AWMF 2012 [7]

¹ Ein entsprechendes Basis-Logbuch wurde beim oMFT 2012 verabschiedet. Dieses Logbuch lehnt sich in der Struktur eng an die Vorarbeiten der DGOU an.

beschrieben, wobei der WR betonte, dass er das zukünftige Defizit durch die zunehmende ambulante Medizin nicht nur in der Lehre, sondern auch in der Forschung sieht. Es werden neue Strukturen zu schaffen sein, um hochqualifizierte patientennahe klinische Forschung auch in der ambulanten Versorgung an Universitätseinrichtungen möglich zu machen.

Literatur

- [1] Walcher F, Dreinhöfer KE, Obertacke U, Waydhas C, Josten C, Rüsseler M, Venbrocks RA, Liener U, Marzi I, Forst R, Nast-Kolb D (2008) Entwicklung des Lernzielkatalogs „Muskuloskelettale Erkrankungen, Verletzungen und traumatische Notfälle“ für Orthopädie-Unfallchirurgie im Medizinstudium Unfallchirurg 111, 670-687
- [2] Rüsseler M, Obertacke U, Dreinhöfer KE, Waydhas C, Marzi I, Walcher F (2011) Die studentische Lehre im gemeinsamen Fach Orthopädie-Unfallchirurgie. Eine deutschlandweite Statuserhebung Z Orthop Unfall 149, 27-32
- [3] Rüsseler M, Fröhlich S, Mittelmeier W, Walcher F, Obertacke U (2010) Die Lehre in Orthopädie und Unfallchirurgie im klinischen Studienabschnitt und im Praktischen Jahr (PJ) Z Orthop Unfall 148, 542-547
- [4] Fröhlich S, Obertacke U, Ruesseler M, Schwanitz P, Roth A, Gollwitzer H, Walcher F, Kasch R, Mittelmeier W (2011) Lernzielkatalog im Pflicht- und Wahlbereich des Praktischen Jahres für die Inhalte des Faches „Orthopädie und Unfallchirurgie“ Z Orthop Unfall 149, 568-574
- [5] Bundesgesetzblatt Jahrgang 2012 Teil I Nr. 34, ausgegeben zu Bonn am 23. Juli 2012, 1539-1553
- [6] Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur Weiterentwicklung der ambulanten Universitätsmedizin in Deutschland (2010) Drs. 10052-10, Berlin, 02.07.2010
- [7] AWMF: Hochschulambulanzen: heutiger Stand und zukünftige Perspektiven (2011) GMS Mitteilungen aus der AWMF 2011, Vol. 8, ISSN 1860-4269

Kapitel 3

Forschungseinrichtungen Lehrstühle, Labore und Netzwerke

Lehrstühle und Labore in der muskuloskelettalen Forschung.....	12
Netzwerke in der muskuloskelettalen Forschung.....	33

Lehrstühle und Labore in der muskuloskelettalen Forschung

Im Rahmen der Bestandsaufnahme der muskuloskelettalen Forschung an den Orthopädischen und Unfallchirurgischen Universitätskliniken und Berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken sind im Folgenden die Einrichtungen im gesamten Bundesgebiet in alphabetischer Reihenfolge der Städte gelistet.

Aachen	
RWTH UNIVERSITÄTSKLINIKUM	
Klinik für Orthopädie	
Prof. Dr. med. Markus Tingart	
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen	
http://www.ukaachen.de/content/folder/1182036	
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Pape	
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen	
http://www.ukaachen.de/content/folder/1026443	

Berlin	
BERUFGENOSSENSCHAFTLICHES UNFALLKRANKENHAUS BERLIN	
Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie	
Prof. Dr. med. Axel Ekkernkamp	
Warener Straße 7, 12683 Berlin	
http://www.ukb.de	
Forschungseinrichtung	
Zentrum für klinische Forschung	
PD Dr. med. Dirk Stengel, MSc	
Warener Straße 7, 12683 Berlin	
http://www.ukb.de/de/main/zentrum-fuer-klinische-forschung.htm	

Berlin	
CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN	
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie - Klinik für Orthopädie	
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert P. Haas / Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Perka	
Member Musculoskeletal Research Center Berlin (MRCB)	
Charitéplatz 1, 10117 Berlin	
http://www.cmsc-online.de	
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie - Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie	
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert P. Haas / Univ.-Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Schaser	
Member Musculoskeletal Research Center Berlin (MRCB)	
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin	
http://www.cmsc-online.de	
Forschungsinstitut	
Julius-Wolff-Institut für Biomechanik und Muskuloskeletale Regeneration	
Univ.-Prof. Dr.-Ing. Georg N. Duda	
Prof. Dr.-Ing. Georg Bergmann / Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Britt Wildemann / Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Kay Raum	
Member Musculoskeletal Research Center Berlin (MRCB)	
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin	
http://jwi.charite.de	
Nationales Translationszentrum Charité – HZG	
Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies	
Univ.-Prof. Dr. Hans-Dieter Volk / Univ.-Prof. Dr.-Ing. Georg N. Duda / Univ.-Prof. Dr. Andreas Lendlein	
Member Musculoskeletal Research Center Berlin (MRCB)	
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin	
http://www.b-crt.de	
Graduiertenschule, Charité – Universitätsmedizin Berlin	
Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies	
Univ.-Prof. Dr.-Ing. Georg N. Duda / Univ.-Prof. Dr. Hans-Dieter Volk	
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin	
http://www.bsrt.de	
Interfakultäres Zentrum Charité – Universitätsmedizin & Humboldt- Universität zu Berlin	
Centrum für Sportwissenschaft und Sportmedizin Berlin (CSSB)	
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert P. Haas	
Member Musculoskeletal Research Center Berlin (MRCB)	
Philippstraße 13, Haus 11, 10115 Berlin	
http://www.cssb.info	
Forschungsinstitut	
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie und Centrum für Sportwissenschaft und Sportmedizin Berlin	
Professur für muskuloskelettale Rehabilitation, Prävention und Versorgungsforschung	
Univ.-Prof. Dr. med. Karsten E. Dreinhöfer	
Philippstraße 13, Haus 11, 10115 Berlin	
http://www.cssb.info	
Forschungsinstitut	
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie und Centrum für Sportwissenschaft und Sportmedizin Berlin	
Professur für Arthroskopie/Sportmedizin mit Schwerpunkt Schulterchirurgie	
Univ.-Prof. Dr. med. Markus Scheibel	
Philippstraße 13, Haus 11, 10115 Berlin	
http://www.cssb.info	

B o c h u m	
KLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM	
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie am St. Josef Hospital	
Prof. Dr. med. Christoph von Schulze Pellengahr	
Gudrunstraße 56, 44791 Bochum	
http://orthopaedie.klinikum-bochum.de	
BERUFGSGENOSSENSCHAFTLICHES UNIVERSITÄTSKLINIKUM BERGMANNSSHEIL	
Chirurgische Universitäts- und Poliklinik	
Prof. Dr. med. Thomas A. Schildhauer	
Bürkle-de-la-Camp Platz 1, 44789 Bochum	
http://www.bergmannsheil.de	
Forschungseinrichtung	
Chirurgische Forschung	
Prof. Dr. med. Thomas A. Schildhauer / Prof. Dr. rer.nat. Manfred Köller	
Bürkle-de-la-Camp Platz 1, 44789 Bochum	
http://www.bergmannsheil.de	

B o n n	
UNIVERSITÄTSKLINIKUM BONN	
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie	
Prof. Dr. med. Dieter Christian Wirtz (Klinikdirektor)	
Prof. Dr. med. Christof Burger (Stellvertretender Klinikdirektor)	
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn	
http://www.ortho-unfall-bonn.de	
Forschungseinrichtung	
Forschungslabor Orthopädie und Unfallchirurgie	
Dr. rer. nat. Andreas Limmer	
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn	
http://www.ortho-unfall-bonn.de	

D r e s d e n	
UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL GUSTAV CARUS	
Klinik und Poliklinik für Orthopädie	
Prof. Dr. med. Klaus-Peter Günther	
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden	
http://ortho.uniklinikum-dresden.de	
Klinik und Poliklinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Hans Zwipp	
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden	
http://uwc.uniklinikum-dresden.de	
Forschungseinrichtung	
Interdisziplinäres „Zentrum für Translationale Knochen-, Gelenk- und Weichgewebeforschung“	
Prof. Dr. rer. nat. M. Gelinsky (Bereichsleitung), Prof. Dr. med. S. Rammelt, Dr. med. M. Stiehler PhD	
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden	
http://tu-dresden.de/die_tu_dresden/fakultaeten/medizinische_fakultaet/inst/tfo/zentrum	

D u i s b u r g
BERUFSGENOSSENSCHAFTLICHE UNFALLKLINIK DUISBURG-BUCHHOLZ
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. Dieter Rixen
Großenbaumer Allee 250, 47249 Duisburg
http://www.bgu-duisburg.de/orthopaedie-und-unfallchirurgie.html

D ü s s e l d o r f
UNIVERSITÄTSKLINIKUM DÜSSELDORF
Orthopädische Klinik
Prof. Dr. med. Rüdiger Krauspe
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
http://www.uniklinik-duesseldorf.de/orthopaedie
Forschungseinrichtung
Orthopädisches Forschungslabor
OA Dr. med. Christoph Zilkens
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/kliniken/orthopaedische-klinik/forschung/orthopaedisches-forschungslabor
Klinik für Unfall- und Handchirurgie
Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/kliniken/klinik-fuer-unfall-und-handchirurgie
Forschungseinrichtung
Zell- und molekularbiologisches Labor
Prof. Dr. rer. nat. Christoph V. Suschek
Merowingerplatz 1a, 40225 Düsseldorf
http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/kliniken/klinik-fuer-unfall-und-handchirurgie

E r l a n g e n
UNIVERSITÄT ERLANGEN
Orthopädische Universitätsklinik im Waldkrankenhaus St. Marien
Prof. Dr. med. Raimund Forst
Rathsberger Straße 57, 91054 Erlangen
http://www.waldkrankenhaus.de/klinikum/fachbereiche/orthopaedie
UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN
Abteilung für Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. Friedrich Frank Hennig
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
http://www.unfallchirurgie.klinikum.uni-erlangen.de
Forschungseinrichtung
Biomechanisches Labor - UO-Lab, Molekulare Knorpelforschung, Laflabor, Biochemische Bildgebung
Prof. Dr. med. Friedrich Frank Hennig
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
http://www.unfallchirurgie.uk-erlangen.de/e1846/index_ger.html

E s s e n	
UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN	
Orthopädische Klinik	
Prof. Dr. med. Marcus Jäger	
Hufelandstraße 55, 45147 Essen	
http://www.uk-essen.de/orthopaedische-klinik	
Forschungseinrichtung	
Orthopädisches Forschungslabor	
Prof. Dr. med. Marcus Jäger	
Hufelandstraße 55, 45147 Essen	
http://www.uk-essen.de/orthopaedische-klinik/forschung/experimentell	
Klinik für Unfallchirurgie	
Komm. Direktor Prof. Dr. med. Marcus Jäger / Prof. Dr. med. Christian Waydhas	
Hufelandstraße 55, 45147 Essen	
http://www.uk-essen.de/unfallchirurgie	

F r a n k f u r t a m M a i n	
JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN	
Orthopädischen Universitätsklinik Friedrichsheim	
Prof. Dr. med. Andrea Meurer	
Marienburgstraße 2, 60528 Frankfurt am Main	
http://www.orthopaedische-uniklinik.de	
Forschungseinrichtung	
Institut für Regenerative Medizin, Stiftungsprofessur der Stiftung Friedrichsheim	
Prof. Dr. John Barker	
Marienburgstraße 2, 60528 Frankfurt am Main	
http://www.orthopaedische-uniklinik.de/fachbereiche/forschung-lehre	
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Ingo Marzi	
Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt am Main	
http://www.trauma.uni-frankfurt.de	
Forschungseinrichtung	
Unfallchirurgisches Forschungslabor	
Prof. Dr. med. Ingo Marzi / PD Dr. phil. nat. Dr. med. Dirk Henrich	
Theodor Stern Kai 7, 60596 Frankfurt am Main	
http://www.kgu.de/fachkliniken/zentrum-der-chirurgie/unfall-hand-und-wiederherstellungschirurgie/forschung.html	
BERUFGENOSSENSCHAFTLICHE UNFALLKLINIK FRANKFURT AM MAIN	
Abteilung für Unfallchirurgie und Orthopädische Chirurgie	
Prof. Dr. med. Reinhard Hoffmann	
Friedberger Landstraße 430, 60389 Frankfurt am Main	
http://www.bgu-frankfurt.de	

Freiburg
UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
Department Orthopädie und Traumatologie
Prof. Dr. med. Norbert P. Südkamp
Hugstetterstraße 55, 79106 Freiburg
http://www.uniklinik-freiburg.de/dot
Forschungseinrichtung
Muskuloskelettales Forschungslabor
Prof. Dr. med. Norbert P. Südkamp
Hugstetterstraße 55, 79106 Freiburg

Gießen
UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIEßEN UND MARBURG
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
Prof. Dr. med. Markus Rickert
Klinikstraße 33, 35392 Gießen
http://www.ortho-giessen.de
Forschungseinrichtung
Labor für Biomechanik
Dr. sc. hum. Dipl.-Ing. (FH) Eike Jakubowitz
Paul-Meimberg-Straße 3, 35392 Gießen
http://www.biomechanik-giessen.de
Forschungseinrichtung
Labor für Experimentelle Orthopädie
Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Steinmeyer
Paul-Meimberg-Straße 3, 35392 Gießen
http://www.uni-giessen.de/cms/fbz/fb11/institute/klinik/ortho/forschung/experimentelle%20orthopadie
Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie
Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Reinhard Schnettler
Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35385 Gießen
http://www.uniklinikum-giessen.de/ucg
Forschungseinrichtung
Labor für Experimentelle Unfallchirurgie
Prof. Dr. rer. nat. Katrin Susanne Lips, Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Reinhard Schnettler
Kerkraeder Straße 9, 35394 Gießen
http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_uch/9043.html
Forschungseinrichtung
Labor für Experimentelle Unfallchirurgie - Zellkulturlabor
Prof. Dr. rer. nat. Katrin Susanne Lips / Dr. med. vet. Katja Trinkaus
Biomedizinisches Forschungszentrum Seltersberg (BFS), Schubertstr. 81, 35394 Gießen
http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_uch/10748.html

Göttingen	
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN	
Abteilung Orthopädie	
Prof. Dr. med. Wolfgang Schultz	
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen	
http://www.orthopaedie.med.uni-goettingen.de	
Forschungseinrichtung	
Biomaterialforschung	
Dipl.-Ing. Gottfried H. Buchhorn	
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen	
http://www.orthopaedie.med.uni-goettingen.de/biomat.html	
Abteilung Unfallchirurgie, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Klaus Michael Stürmer	
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen	
http://www.unfallchirurgie-goettingen.de	
Forschungseinrichtung	
Forschungslabor	
Dr. med. Stephan Sehmisch	
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen	
http://www.unfallchirurgie-goettingen.de	

Greifswald	
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GREIFSWALD	
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Chirurgische Orthopädie	
Prof. Dr. med. Harry R. Merk	
Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17485 Greifswald	
http://www.medizin.uni-greifswald.de/ortho	
Forschungseinrichtung	
Forschungsabteilung	
Susanne Kühl, M.A.	
Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17485 Greifswald	
http://www.medizin.uni-greifswald.de/ortho	
Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Axel Ekkernkamp	
Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald	
http://www.medizin.uni-greifswald.de/unfallch	
Forschungseinrichtung	
Unfallforschung Greifswald	
Prof. Dr. med. Axel Ekkernkamp	
Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17485 Greifswald	
http://www.unfallforschung-greifswald.de	

Halle (Saale)
UNIVERSITÄTSKLINIKUM HALLE (SAALE)
Klinik und Poliklinik für Orthopädie
Prof. Dr. med. Karl-Stefan Delank
Magdeburger Straße 22, 06097 Halle
http://www.medizin.uni-halle.de/index.php?id=11
Universitätsklinik und Poliklinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Dr. med. Holger Siekmann
Ernst-Grube-Straße 40, 06097 Halle
http://www.medizin.uni-halle.de/index.php?id=8
BERUFGENOSSENSCHAFTLICHE KLINIKEN BERGMANNSTROST HALLE
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gunther O. Hofmann
Merseburger Straße 165, 06112 Halle
http://www.bergmannstrost.com

Hamburg
UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF
Klinik für Orthopädie und Orthopädische Rheumatologie
Prof. Dr. med. Wolfgang Rüther
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
http://www.uke.de/kliniken/orthopaedie
Forschungseinrichtung
Experimentelle Orthopädie, Osteologie und Biomechanik
Prof. Dr. med. Andreas Niemeier, Dr. rer. nat. Georg Deuretzbacher
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
http://www.uke.de/Orthopaedie/Forschung
Forschungseinrichtung
Labor für orthopädische Tumorforschung: Angiogenese und Mikrozirkulation
PD Dr. med. Hansen-Algenstaedt
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
http://www.uke.de/Zentren/UWZ/Forschung
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Prof. Dr. med. Johannes Maria Rueger
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
http://www.uke.de/kliniken/unfallchirurgie
Forschungseinrichtung
Experimentelle Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. Eric Hesse
Martinistrasse 52, 20246 Hamburg
www.uke.de/bone-research
Institut für Osteologie und Biomechanik
Prof. Dr. med. Michael Amling, MBA
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
http://www.iobm.de

H a m b u r g
BERUFGSGENOSSENSCHAFTLICHES UNFALLKRANKENHAUS HAMBURG
Abteilung für Unfallchirurgie, Orthopädie und Sporttraumatologie
Prof. Dr. med. Christian Jürgens
Bergedorfer Straße 10, 21033 Hamburg
http://www.buk-hamburg.de
Forschungseinrichtung
Labor für Biomechanik
Prof. Dr. med. Klaus Seide
Bergedorfer Straße 10, 21033 Hamburg
http://www.buk-hamburg.de/58-0-Labor-fuer-Biomechanik.html

H a n n o v e r
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER
Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover - Annastift
Prof. Dr. med. Henning Windhagen
Anna-von-Borries-Straße 1-7, 30559 Hannover
http://www.orthopaedie-mhh.de
Forschungseinrichtung
Labor für Biomechanik und Biomaterialien
PD Dr.-Ing. Christof Hurschler (Ph.D.)
Anna-von-Borries-Straße 1-7, 30559 Hannover
http://www.lbb-mhh.de
Klinik für Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. Christian Krettek
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
http://www.mh-hannover.de/unfallchirurgie.html
Forschungseinrichtung
Tissue Engineering / Unfallforschung / Polytrauma und Schock
Prof. Dr. rer. nat. Andrea Hoffmann / Prof. Dipl.-Ing. Dietmar Otte / Prof. Dr. med. Frank Hildebrand
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
http://www.mh-hannover.de/1235.html

H e i d e l b e r g	
U N I V E R S I T Ä T S K L I N I K U M H E I D E L B E R G	
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie	
Prof. Dr. med. Volker Ewerbeck	
Schlierbacher Landstraße 200 a, 69118 Heidelberg	
http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Orthopaedische-Klinik-Startseite.115253.0.html	
Forschungseinrichtung	
Forschungszentrum für Experimentelle Orthopädie	
Prof. Dr. rer. biol. hum. Wiltrud Richter	
Schlierbacher Landstraße 200 a, 69118 Heidelberg	
http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Molekulare-und-Regenerative-Orthopaedie.110424.0.html	
Forschungseinrichtung	
Biomechanik und Implantatforschung	
Dr. sc. hum. Dipl.- Ing. Jan Philippe Kretzer	
Schlierbacher Landstraße 200 a, 69118	
http://www.implantatforschung.de	
Forschungseinrichtung	
Labor für instrumentelle Bewegungsanalyse	
Dr. rer. nat. Sebastian Wolf	
Schlierbacher Landstraße 200 a, 69118	
http://www.heidel-motionlab.de	
Unfall- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Gerhard Schmidmaier	
Schlierbacher Landstraße 200a, 69118 Heidelberg	
http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Patienten-Besucher.108376.0.html	
Forschungseinrichtung	
Forschung Unfallchirurgie	
Dr. med. Arash Moghaddam-Alvandi	
Schlierbacher Landstraße 200 a, 69118 Heidelberg	

H o m b u r g	
UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES	
Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie	
Prof. Dr. med. Dieter M. Kohn	
Kirrberger Straße Gebäude 37-38, 66421 Homburg	
http://www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken_institute/orthopaedie	
Forschungseinrichtung	
Labor für Biomechanik	
Dr. med. Olaf Lorbach	
Kirrberger Straße Gebäude 43, 66421 Homburg	
Forschungseinrichtung	
Labor für Röntgenstereometrieanalyse	
Dr. med. Oliver Steimer	
Kirrberger Straße Gebäude 43, 66421 Homburg	
Zentrum für Experimentelle Orthopädie	
Univ.-Prof. Dr. med. Henning Madry	
Kirrberger Straße Gebäude 37, 66421 Homburg	
http://www.uks.eu/ieo	
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Tim Pohlemann	
Kirrberger Straße Gebäude 57, 66421 Homburg	
http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/chirurgie/unfallchirurgie	
Forschungseinrichtung	
Molekular- und zellbiologisches Forschungslabor	
PD Dr. rer. nat. Martin Oberringer	
Kirrberger Straße Gebäude 43, 66421 Homburg	
http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/chirurgie/unfallchirurgie/forschung/molekular_und_zellbiologisches_forschungslabor	

J e n a	
UNIVERSITÄTSKLINIKUM JENA	
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Gunther O. Hofmann	
Erlanger Allee 101, 07747 Jena	
http://www.uc.uniklinikum-jena.de	
Forschungseinrichtung	
Funktionsbereich Motorik, Pathophysiologie und Biomechanik	
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Scholle	
Erlanger Allee 101, 07747 Jena	
UNIVERSITÄTSKLINIKUM JENA, WALDKRANKENHAUS "RUDOLF ELLE" GMBH	
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie	
Univ.-Prof. Dr. med. Wolf Dietrich Arnold	
Klosterlausnitzer-Straße 81, 07607 Eisenberg	
http://www.krankenhaus-eisenberg.de/klinik-fuer-orthopaedie-und-unfallchirurgie.html	
Forschungseinrichtung	
Forschungsabteilung	
Univ.-Prof. Dr. med. Raimund W. Kinne	
Klosterlausnitzer-Straße 81, 07607 Eisenberg	
http://www.krankenhaus-eisenberg.de/lehrstuhl-fuer-orthopaedie/forschung.html	

K i e l	
UNIVERSITÄTSKLINIKUM SCHLESWIG-HOLSTEIN, CAMPUS KIEL	
Klinik für Orthopädie	
Prof. Dr. med. Joachim Hassenpflug	
Michaelisstraße 1, 24105 Kiel	
http://www.uni-kiel.de/orthop	
Forschungseinrichtung	
Forschungslabor	
Prof. Dr. med. Joachim Hassenpflug	
Michaelisstraße 1, 24105 Kiel	
http://www.uni-kiel.de/orthop/forschung.html	
Klinik für Unfallchirurgie	
Prof. Dr. med. Andreas Seekamp	
Arnold-Heller Straße 3 Haus 18, 24105 Kiel	
http://www.unfallchirurgie-kiel.uk-sh.de	
Forschungseinrichtung	
Experimentelle Unfallchirurgie	
Prof. Dr. rer. nat. Sabine Fuchs	
Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel	
http://www.unfallchirurgie-kiel.uk-sh.de	

K ö l n	
LEHRSTUHL DER UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE AM KLINIKUM KÖLN-MERHEIM	
Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Sporttraumatologie	
Prof. Dr. med. Bertil Bouillon	
Ostmerheimerstraße 200, 51109 Köln	
http://www.kliniken-koeln.de/MCU___Startseite_NEU.htm	
Forschungseinrichtung	
Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)	
Univ.-Prof. Dr. med. Edmund A. M. Neugebauer	
Ostmerheimer Straße 200, Haus 38, 51109 Köln	
http://www.uni-wh.de/ifom	
U N I K L I N I K K Ö L N	
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie	
Prof. Dr. med. Peer Eysel (Direktor der Klinik)	
Prof. Dr. med. Lars-Peter Müller (Leiter Schwerpunkt Unfall-, Hand- und Ellenbogenchirurgie)	
Kerpener Straße 62, 50937 Köln	
http://orthopaedie.uk-koeln.de	
Forschungseinrichtung	
Biomechanisches Forschungslabor sowie Zentrum für Klinische Studien	
PD Dr. med. Klaus Burkhart, PD Dr. med. Jens Dargel, Dr. med. K. Zarghooni	
Kerpener Strasse 62, 50937 Köln	
http://orthopaedie.uk-koeln.de/forschung/studienzentrum	

L e i p z i g	
U N I V E R S I T Ä T S K L I N I K U M L E I P Z I G	
Orthopädische Klinik und Poliklinik	
Prof. Dr. med. Georg Freiherr von Salis-Soglio	
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig	
http://oukimweb.uniklinikum-leipzig.de	
Forschungseinrichtung	
Labor für Biomechanik	
Dipl.-Ing. (FH) Christian Voigt / Dr. med. Roger Scholz	
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig	
http://oukimweb.uniklinikum-leipzig.de/orthopaedie.site,postext,forschung.html	
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungs- und Plastische Chirurgie	
Prof. Dr. med. Christoph Josten	
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig	
http://chirurgie1.uniklinikum-leipzig.de	
Forschungseinrichtung	
Forschungslabor	
Prof. Dr. rer. nat. Gabriela Aust	
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig	
http://chirurgie1.uniklinikum-leipzig.de/ck1.site,postext,forschungslabor.html	

L ü b e c k
U N I V E R S I T Ä T S - K L I N I K U M S C H L E S W I G - H O L S T E I N , C A M P U S L Ü B E C K
Klinik für Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates
Prof. Dr. med. Christian Jürgens
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
http://www.uksh.de/ortho-trauma-luebeck
Forschungseinrichtung
Labor für Biomechanik und orthopädisch-traumatologische Forschung
PD Dr. med. Arndt P. Schulz, MRCS
Ratzeburger Allee 160 (Haus 64), 23538 Lübeck
http://www.biomechatronics.de

L u d w i g s h a f e n
B E R U F S G E N O S S E N S C H A F T L I C H E U N F A L L K L I N I K L U D W I G S H A F E N
Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie
Prof. Dr. med. Paul Alfred Grützner
Ludwig-Guttman-Straße 13, 67071 Ludwigshafen
http://www.bgu-ludwigshafen.de/klinik-fuer-unfallchirurgie-und-orthopaedie.html
Forschungseinrichtung
Bereich Forschung und Lehre
Ludwig-Guttman-Straße 13, 67071 Ludwigshafen
http://www.bgu-ludwigshafen.de/unsere-klinik/klinik-fuer-unfallchirurgie-und-orthopaedie.html
Klinik für Hand-, Plastische- und Rekonstruktive Chirurgie - Schwerbrandverletztenzentrum
PD. Dr. med. Ulrich Kneser
Ludwig-Guttman-Straße 13, 67071 Ludwigshafen
http://www.bgu-ludwigshafen.de/unsere-klinik/hand-plastische-und-rekonstruktive-chirurgie.html
Forschungseinrichtung
Forschungslabor
Matthias Schulte
Ludwig-Guttman-Straße 13, 67071 Ludwigshafen
http://www.bgu-ludwigshafen.de/unsere-klinik/hand-plastische-und-rekonstruktive-chirurgie/forschung.html

M a g d e b u r g
U N I V E R S I T Ä T S K L I N I K U M M A G D E B U R G
Orthopädische Universitätsklinik
Prof. Dr. med. Christoph H. Lohmann
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
www.med.uni-magdeburg.de/kort.html
Forschungseinrichtung
Forschungslabor
Dr. Kathrin Chamaon
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
http://www.med.uni-magdeburg.de/Kliniken/Orthop%C3%A4die/Forschung.html
Universitätsklinik für Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. Stephan Winckler
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
http://www.med.uni-magdeburg.de/kchu.html

M a i n z	
UNIVERSITÄTSMEDIZIN MAINZ	
Zentrum für muskuloskeletale Chirurgie / Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie	
Prof. Dr. med. Dr.h.c. Pol Maria Rommens	
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz	
http://www.unimedizin-mainz.de/unfallchirurgie/uebersicht.html	
Forschungseinrichtung	
Zell- und Molekularbiologisches Forschungslabor, BiomaTiCS-Verbund	
PD Dr. med. Alexander Hofmann	
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz	
http://www.unimedizin-mainz.de/unfallchirurgie/forschung.html	
http://www.unimedizin-mainz.de/biomaterials/uebersicht.html	
Forschungseinrichtung	
Labor für Biomechanik	
Dr.med. Tobias Nowak	
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz	
http://www.unimedizin-mainz.de/unfallchirurgie/forschung.html	

M a n n h e i m	
UNIVERSITÄTSMEDIZIN MANNHEIM, MEDIZINISCHE FAKULTÄT MANNHEIM, UNIVERSITÄT HEIDELBERG, MANNHEIM	
Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum	
Prof. Dr. med. Hanns-Peter Scharf	
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim	
www.klinikum-mannheim.de	
Forschungseinrichtung	
Sektion experimentelle Orthopädie und Unfallchirurgie, Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum	
Prof. Dr. med. Markus Schwarz	
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim	
http://www.umm.uni-heidelberg.de/inst/biomechanik	

Marburg	
UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIEßEN UND MARBURG	
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Steffen Ruchholtz	
Baldingerstraße, 35043 Marburg	
http://ukgm.de/ugm_2/deu/umr_uch	
Forschungseinrichtung	
Forschung	
Dr. rer. nat. René Zimmermann	
Baldingerstraße, 35043 Marburg	
http://www.uni-marburg.de/fb20/unfallchir/forschung/sp	
Klinik für Orthopädie und Rheumatologie	
Prof. Dr. med. Susanne Fuchs-Winkelmann	
Baldingerstraße, 35043 Marburg	
http://ukgm.de/ugm_2/deu/umr_ort	
Forschungseinrichtung	
Labor	
Dr. rer. nat. Jürgen Paletta	
Baldingerstraße, 35043 Marburg	
http://www.uni-marburg.de/fb20/orthopaed/forschung	

M ü n c h e n	
KLINIKUM RECHTS DER ISAR DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN	
Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie	
Prof. Dr. med. Peter Biberthaler	
Ismaninger Straße 22, 81675 München	
http://www.unfallchirurgie.mri.tum.de	
Forschungseinrichtung	
Experimentelle Unfallchirurgie	
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Martijn van Griensven	
Ismaninger Straße 22, 81675 München	
http://www.unfallchirurgie.mri.tum.de/inhalt/forschung-und-lehre	
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie	
Prof. Dr. med. Rüdiger von Eisenhart-Rothe	
Ismaninger Straße 22, 81675 München	
http://www.ortho.med.tum.de	
Forschungseinrichtung	
Labor für Biomechanik	
PD Dr. med. Rainer Burgkart	
Ismaninger Straße 22, 81675 München	
http://www.forschung.ortho.med.tum.de	
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	
Orthopädische Klinik und Poliklinik - Campus Großhadern	
Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson	
Marchioninistraße 15, 81377 München	
http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Orthopaedische-Klinik-und-Poliklinik	
Forschungseinrichtung	
Labor für Biomechanik	
Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson	
Marchioninistraße 23, 81377 München	
http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Orthopaedische-Klinik-und-Poliklinik/de/labor	
Chirurgische Klinik und Poliklinik - Innenstadt	
Prof. Dr. med. Wolf Eberhard Mutschler	
Nussbaumstraße 20, 80336 München	
http://chirurgie-innenstadt.klinikum.uni-muenchen.de	
Forschungseinrichtung	
Experimed: Experimental Surgery and Regenerative Medicine	
Prof. Dr. med. Matthias Schieker	
Nussbaumstraße 20, 80336 München	

M ü n s t e r	
UNIVERSITÄTSKLINIKUM MÜNSTER	
Klinik für Allgemeine Orthopädie und Tumororthopädie	
Prof. Dr. med. Georg Gosheger	
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude: A1, 48149 Münster	
http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=orthopaedie	
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Michael Johannes Raschke	
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude: W1, 48149 Münster	
http://www.traumacentrum.de	
Forschungseinrichtung	
Forschungslabor	
Prof. Dr. med. Michael Johannes Raschke	
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude: D3, 48149 Münster	
http://www.traumacentrum.de/index.php?kat=forschung&lg=de	
Klinik für Technische Orthopädie und Rehabilitation	
Prof. Dr. med. Hans Henning Wetz	
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude: A1, 48149 Münster	
http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=technische-orthopaedie	
Institut für Experimentelle Muskuloskelettale Medizin	
Prof. Dr. med. Thomas Pap	
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude: D3, 48149 Münster	
http://campus.uni-muenster.de/iemm.html	
Forschungseinrichtung	
Abteilung für Knochen- und Skelettforschung	
Prof. Dr. rer. nat. Christine Hartmann	
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude: D3, 48149 Münster	
http://campus.uni-muenster.de/iemm.html	
Funktionsbereich Bewegungsanalytik	
Prof. Dr. rer. soc. Dieter Rosenbaum	
Albert-Schweitzer Campus 1, Gebäude D3, 48149 Münster	
http://campus.uni-muenster.de/bewegungsanalytik.html	

M u r n a u	
BERUFSGENOSSENSCHAFTLICHE UNFALLKLINIK MURNAU	
Prof. Dr. med. Bühren Volker	
Prof.-Küntschers-Straße 8, 82418 Murnau	
http://www.bgu-murnau.de	
Forschungseinrichtung	
Institut für Biomechanik	
Prof. Dr. hum. biol. Peter Augat	
Prof.-Küntschers-Straße 8, 82418 Murnau	
http://www.bgu-murnau.de/de-DE/medizin/biomechanik/	

R e g e n s b u r g	
U N I V E R S I T Ä T S K L I N I K U M R E G E N S B U R G	
Orthopädische Klinik für die Universität Regensburg	
Prof. Dr. med. Joachim Grifka	
Kaiser Karl-V-Allee 3, 93077 Regensburg	
http://www.uni-regensburg.de/medizin/orthopaedie	
Forschungseinrichtung	
Experimentelle Orthopädie	
Prof. Dr. rer. nat. Susanne Grässel	
ZMB im BioPark 1, Josef-Engert-Straße 9, 93053 Regensburg	
http://www.uni-regensburg.de/medizin/orthopaedie/forschung	
Forschungseinrichtung	
Instrumentelle Bewegungsanalyse	
Dipl. Sportwiss. Silvia Dullien, Dipl.-Ing. (FH) Tim Weber	
Kaiser-Karl V.-Allee 3, 93077 Bad Abbach	
http://www.uni-regensburg.de/orthopaedie	
Abteilung für Unfallchirurgie	
Prof. Dr. med. Michael Nerlich	
Franz-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg	
http://www.uniklinikum-regensburg.de/kliniken-institute/unfallchirurgie	
Professur für Regenerative Gelenktherapie:	
Prof. Dr. med. Peter Angele	
Forschungseinrichtung	
Labor für experimentelle Unfallchirurgie	
Dr. rer. nat. Richard Kujat	
http://www.uniklinikum-regensburg.de/kliniken-institute/unfallchirurgie/Forschung	

R o s t o c k	
U N I V E R S I T Ä T S M E D I Z I N R O S T O C K	
Orthopädische Klinik und Poliklinik	
Prof. Dr. med. Wolfram Mittelmeier	
Doberaner Straße 142, 18057 Rostock	
http://www.ouk.med.uni-rostock.de	
Forschungseinrichtung	
Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie (FORBIOMIT)	
Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Rainer Bader	
Doberaner Straße 142, 18057 Rostock	
http://www.forbiomit.med.uni-rostock.de	
Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier	
Schillingallee 35, 18057 Rostock	
http://t3unfallchirurgie.med.uni-rostock.de/index.php?id=10	
Forschungseinrichtung	
Forschung	
Prof. Dr. med. Georg Gradl	
Schillingallee 35, 18057 Rostock	
http://t3unfallchirurgie.med.uni-rostock.de/index.php?id=10	

T ü b i n g e n	
U N I V E R S I T Ä T S K L I N I K U M T Ü B I N G E N	
Universitätsklinik für Orthopädie	
Prof. Dr. med. Nikolaus Wülker	
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen	
http://www.orthopaedietuebingen.de	
Forschungseinrichtung	
Biomechaniklabor	
Dipl.- Ing. Dr. techn. Andrea Lorenz, Dr. Evgenij Bobrowitsch	
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076	
http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Patienten/Kliniken/Orthopädie/Forschung.html	
B E R U F S G E N O S S E N S C H A F T L I C H E U N F A L L K L I N I K T Ü B I N G E N	
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie	
Prof. Dr. med. Ulrich Stöckle	
Schnarrenbergstraße 95, 72076 Tübingen	
http://www.bgu-tuebingen.de	
Forschungseinrichtung	
Siegfried Weller Institut für Unfallmedizinische Forschung	
Prof. Andreas Nüssler, PD Dr. med. Bernd Rolaußs	
Schnarrenbergstraße 95, 72076 Tübingen	
http://www.bgu-tuebingen.de	

U l m
UNIVERSITÄTSKLINIKUM ULM
Universitätsklinik für Orthopädie am RKU
Prof. Dr. med. Heiko Reichel
Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm
http://www.rku.de/de/fachbereiche/orthopaedie.html
Forschungseinrichtung
Sektion Biochemie der Gelenks- und Bindegewebserkrankungen
Zentrum für Muskuloskelettale Forschung Ulm (zmfu)
Prof. Dr. med. Rolf E. Brenner
Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm
http://www.uni-ulm.de/klinik/sektion_biochemie
Klinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie
Prof. Dr. med. Florian Gebhard
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=1447
Forschungseinrichtung
Traumalabor
Zentrum für Muskuloskelettale Forschung Ulm (zmfu)
Prof. Dr. Markus Huber-Lang
Helmholtzstraße 8/1, 89081 Ulm
Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik
Zentrum für Muskuloskelettale Forschung Ulm (zmfu)
Prof. Dr. med. vet. Anita Ignatius
Helmholtzstraße 14, 89081 Ulm
http://www.biomechanics.de

W ü r z b u r g
UNIVERSITÄT WÜRZBURG
Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus
Prof. Dr. med. Maximilian Rudert
Brettreichstraße 11, 97074 Würzburg
http://www.koenig-ludwig-haus.de
Forschungseinrichtung
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Prof. Dr. med. Franz Jakob, Prof. Dr. rer. nat. Norbert Schütze
Brettreichstraße 11, 97074 Würzburg
http://www.orthopaedie.uni-wuerzburg.de
Klinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie
Prof. Dr. med. Rainer Meffert
Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg
http://www.chirurgie2.uk-wuerzburg.de/startseite.html
Forschungseinrichtung
Experimentelle Forschung
Prof. Dr. rer. nat. Torsten Blunk
Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg
http://www.chirurgie2.uk-wuerzburg.de/forschung.html

Netzwerke in der muskuloskelettalen Forschung

Netzwerk Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-Net)

Christof Hurschler

Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Orthopädische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover

Das Muskuloskelettale Forschungsnetzwerk MSB-Net wurde auf Initiative der DGOOC im Rahmen einer konstituierenden Sitzung am 08.07.2005 in München gegründet. Das Netzwerk sieht sich offen für alle an muskuloskelettalen Fragestellungen arbeitenden universitären Forschungsgruppen. In halbjährlich stattfindenden Sitzungen an abwechselnd verschiedenen Standorten von teilnehmenden Forschungslaboren werden die unterschiedlichen Expertisen vorgestellt und gemeinsame Projekte diskutiert. Eine zentrale Zielstellung des Netzwerkes ist die gemeinsame Beantragung von Verbundprojekten.

Das MSB-Net ist derzeit in den vier Clustern Biomechanische Charakterisierung von Tissue Engineertem Gewebe, Tribologie und Verschleißtestung von Implantaten, Gang - und Bewegungsanalyse sowie Numerische Simulation organisiert, das Cluster Wirbelsäule befindet sich in Gründung. Neben den halbjährlichen Sitzungen finden regelmäßige Treffen der einzelnen Cluster statt.

Für die teilnehmenden Forschungslabore besteht die Möglichkeit, sich nach den geltenden Richtlinien der Sektion Grundlagenforschung der DGOU als Netzwerklabor zertifizieren zu lassen.

Netzwerksprecher ist derzeit PD Dr.-Ing. Christof Hurschler, Hannover, mit dem ersten Stellvertreter Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Rainer Bader, Rostock, und dem zweiten Stellvertreter Dr. Jan Philippe Kretzer, Heidelberg.



Internetauftritt des MSB-Net:

www.msb-net.org

Abbildung 3.1: Standorte der MSB-Net Netzwerklabore mit und ohne Zertifizierung

Netzwerk Muskuloskelettale Regeneration (MR-Net)

Susanne Grässel

Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Experimentelle Orthopädie, Universitätsklinikum Regensburg

Das Netzwerk Muskuloskelettale Regeneration MR-Net (vormals Regenerative Orthopädie) wurde auf Initiative der DGOOC im Rahmen einer konstituierenden Sitzung am 21.04.2005 in Frankfurt Friedrichsheim gegründet. Es wird aus einer Interessensgemeinschaft von Grundlagenforschern aus orthopädischen und unfallchirurgischen Standorten auf freiwilliger Mitgliedsbasis gebildet. Reguläre Netzwerktreffen finden einmal pro Jahr während des DKOU in Berlin statt.

Als Kernthemen und Kompetenzen des MR-Net wurden festgelegt: Tissue-Engineering von Knorpel/Knochen/Meniskus/Sehnen, MSCs, In situ Regeneration muskuloskelettaler Gewebe, Re-Dedifferenzierung von Knorpel-/ Knochentumore, Knorpel-/ Knochenersatzstoffe, Signalfaktoren, Tiermodelle, Gentherapie, Molekulares Imaging. Wesentliche Ziele im Rahmen der Netzwerkaktivitäten des MR-Net sind der wissenschaftliche und wissenschaftspolitische Informationsaustausch, die Verbesserung der Drittmittelwerbung und die Erarbeitung der Basis für Kooperationen mit anderen fachspezifischen Netzwerken.

Für die teilnehmenden Forschungslabore besteht die Möglichkeit, sich nach den geltenden Richtlinien der Sektion 1 (Grundlagenforschung) der DGOU als Netzwerklabor zertifizieren zu lassen. Bislang sind zwei, von der DGOOC mit einer Anschubfinanzierung unterstützte Forschungsverbundinitiativen, aus dem MR-Net hervorgegangen. Beide Initiativen, die Erforschung der Grundlagen der *in situ* Knorpelregeneration und das Experimentelle Stammzellnetzwerk haben zur erfolgreichen Einwerbung von mehreren aus DFG-Drittmitteln geförderten Projekten geführt. Gewählte Sprecherin des MR-Net ist Prof. Dr. Susanne Grässel, Regensburg, gewählter stellvertretender Sprecher ist Prof. Dr. Norbert Schütze, Würzburg.



Internetauftritt des MR-Net:
www.grundlagenforschung.de.vu

Abbildung 3.2: Standorte MR-Net zertifizierter Netzwerklabore von 2008 bis 2012

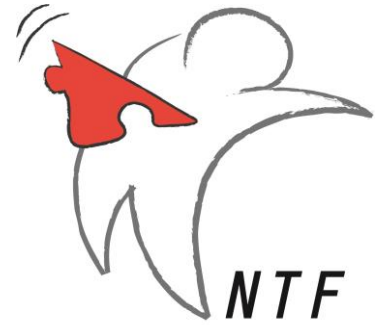
Netzwerk Traumaforschung (NTF)

Markus Huber-Lang¹, Stefanie Flohé²

¹Klinik für Unfallchirurgie, Hand-, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Ulm

²Chirurgische Forschung -Unfallchirurgie, Klinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Essen

Das Netzwerk Traumaforschung NTF (vormals Netzwerk Experimentelle Unfallchirurgie, NEU) wurde auf Initiative der Sektion Grundlagenforschung der DGOU e.V. am 27.10.2010 in Berlin gegründet. Das Netzwerk ist offen für alle an den Pathomechanismen des Traumas arbeitenden universitären Forschergruppen. Zentrale Zielsetzung des NTF ist die Fokussierung der Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet Trauma, Polytrauma, Schock, Fraktur, posttraumatische Inflammation, Sepsis und Weichteilschäden.



Zusätzlich soll eine deutschlandweite, dezentrale Polytrauma- Serum- und Wundflüssigkeitenbank etabliert und dem NTF für gemeinsame Forschungsprojekte zur Verfügung gestellt werden. Jährlich findet mindestens ein NTF-Treffen sowie ein spezifisches Fortbildungsprogramm für den Nachwuchs, aktuell durch eine NTF „fall school“ in Ulm, statt. Eine aktuelle Methodenmatrix der einzelnen Forschergruppen ist erstellt und steht den Netzwerkkern online zur Verfügung. Gemeinsam erklärtes mittelfristiges Ziel des NTF ist der inklusive intensive Erfahrungsaustausch sowie die Entwicklung und Bearbeitung von gemeinsamen Hypothesen mit standardisierten Methoden. Die so gebündelten Forschungsaktivitäten sollen langfristig, international konkurrenzfähig, klinisch relevante Fragen der Traumaforschung klären.

Netzwerksprecher ist derzeit Prof. Dr. Markus Huber-Lang, Ulm.

Stellvertreterin ist derzeit PD Dr. Stefanie Flohé, Essen.

Internetauftritt des NTF: in Bearbeitung

Kontakt: simone.welle@uniklinik-ulm.de

Kapitel 4

Forschungsaktivitäten Umfrageergebnisse über Forschungsleistungen 2007–2009

Einleitung.....	38
Erhebungstermin und Methodik.....	38
Geheimhaltung und Datenschutz.....	38
Erhebungsinhalte.....	39
Zweck der Statistik.....	40
Teilnehmer.....	40
Auswertung der Forschungsbereiche	40
Auswertung der Forschungsausgaben	43
Auswertung der wissenschaftlichen Personalausgestaltung.....	46

Umfrageergebnisse über Forschungsleistungen 2007-2009

Daniel Klüß

*Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie FORBIOMIT, Orthopädische Klinik und Poliklinik,
Universitätsmedizin Rostock*

Einleitung

Im vorliegenden Kapitel des DGOU-Weißbuchs Muskuloskelettale Forschung werden die Forschungsleistungen der orthopädischen und unfallchirurgischen Universitätskliniken und Berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken innerhalb der DGOU dargestellt. Für die Erhebung der Daten wurde ein Online-Fragebogen ausgearbeitet, mit welchem die Forschungsleistungen in den Jahren 2007 bis 2009 abgefragt wurden. Die Abfragen umfassen zunächst Angaben zu den Forschungsbereichen, in welchen die Einrichtung aktiv ist. Im Weiteren wurden Daten zu den verausgabten Forschungsmitteln, unterteilt nach Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Europäischen Union (EU), den Ländern sowie den Stiftungen und der Industrie, und die Mitarbeit in Verbundforschungsprojekten abgefragt. Die Publikationsleistungen wurden anhand der Nennung der zehn wichtigsten Publikationen sowie der erhaltenen Impactfaktoren in den Jahren 2007-2009 erhoben. Im letzten Teil der Online-Umfrage wurde die Personalausgestaltung in der Forschung abgefragt, eingeteilt in wissenschaftliches Personal, technisches Personal, studentisches Personal sowie die Frage nach eigenen Forschungsprofessuren in der Einrichtung.

Die Forschungsleistungen werden von den orthopädischen und unfallchirurgischen Einrichtungen ausschließlich in der Gesamtheit dargestellt, Daten der einzelnen Kliniken bleiben vertraulich und werden nicht veröffentlicht. Die Aufgliederung in die Jahre 2007 bis 2009 zeigt einen Trend, welcher den Stellenwert muskuloskelettaler Forschung in Deutschland verdeutlicht.

Erhebungstermin und Methodik

Die erhobenen Daten beziehen sich auf den Zeitraum von 2007 bis 2009. Alle Einrichtungen wurden durch Anschreiben der DGOU zur Teilnahme an der Online-Umfrage aufgerufen. Die Eingabe der Daten durch die angefragten Einrichtungen erfolgte im Zeitraum März 2011 bis November 2011. Die Region der Umfrage umfasste die orthopädischen und unfallchirurgischen Universitätskliniken und Berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken im gesamten Bundesgebiet.

Geheimhaltung und Datenschutz

Die erhobenen Einzelangaben werden grundsätzlich geheim gehalten. Es erfolgt ausschließlich die Darstellung der Daten in ihrer Gesamtheit.

Erhebungsinhalte

Folgende Inhalte waren Gegenstand der Online-Umfrage:

- Klinikname, Adresse und Leiter bzw. Forschungsleiter (nur für interne Zuordnung)
- Forschungsbereiche in der folgenden Gliederung mit den jeweiligen Unterpunkten:

<u>Bereich Implantattechnologie:</u> ☐ Endoprothetik ☐ Werkstoffe ☐ Beschichtungen ☐ Osteosynthese ☐ Knochenersatz ☐ Wirbelsäule ☐ Aktive Implantate ☐ Sonstige	<u>Bereich Biomechanik:</u> ☐ Gelenkinematik ☐ Muskelkräfte ☐ Mehrkörpersimulation ☐ Knochen ☐ Finite Elemente Analyse ☐ Experimentelle Analyse ☐ Endoprothetik ☐ Knorpel, Meniskus, Bänder ☐ Tissue Engineering ☐ Zellmechanik ☐ Sonstige	<u>Bereich Regenerative Therapien/Tissue Engineering:</u> ☐ Geweberegeneration ☐ Biomechanik ☐ Zellbiologie ☐ Stammzellen ☐ Weichgewebe ☐ Pharmakotherapie ☐ Sonstige
<u>Bereich Wirbelsäule:</u> ☐ Biomechanik ☐ Implantatforschung ☐ Vertebroplastie/Kyphoplastie ☐ Deformitäten ☐ Sonstige	<u>Bereich Tumoren des Bewegungsapparats:</u> ☐ Grundlagenforschung ☐ Implantattechnologie ☐ Knochenersatz ☐ Adjuvante Therapie ☐ Sonstige	<u>Bereich Kinderorthopädie:</u> ☐ Skoliosen ☐ Hüftluxation, Dysplasie ☐ Fußdeformitäten ☐ Deformitäten bei Cerebralparese ☐ Sonstige
<u>Bereich Rheumatologie/Osteologie:</u> ☐ Pharmakotherapie ☐ Grundlagenforschung ☐ Osteoporose ☐ Operative Therapie ☐ Arthroseforschung ☐ Sonstige	<u>Bereich Trauma/Schock:</u> ☐ Wundheilung ☐ Weichteiltrauma ☐ Wiederherstellungschirurgie ☐ Polytrauma ☐ Frakturheilung ☐ Schockforschung ☐ Implantatforschung ☐ Sporttraumatologie ☐ Verbrennung ☐ Knorpel ☐ Sepsis/Infektion ☐ Sonstige	<u>Bereich Klinische Forschung</u> ☐ Prävention ☐ Rehabilitation ☐ Versorgungsforschung ☐ Implantatforschung ☐ Gesundheitsökonomie ☐ Pharmakotherapie ☐ Operative Therapieverfahren ☐ Sonstige

- Forschungsausgaben (Mittel von folgenden Forschungsträgern und Drittmittelgebern):
 - DFG
 - BMBF
 - Länder
 - EU
 - Stiftungen
- Wissenschaftliche Personalausgestaltung, eingeteilt in:
 - Wissenschaftliche Stellen, davon ganze Stellen, halbe Stellen
 - Technisches Personal
 - Studentisches Personal, davon Doktoranden, Diplomanden, Hilfskräfte
 - Forschungsprofessur: ja/nein/wie viele

Zweck der Statistik

Es erfolgt die Darstellung der Forschungslandschaft in Orthopädie und Unfallchirurgie in den Jahren 2007-2009, getragen von den orthopädischen und unfallchirurgischen Universitätskliniken und Berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken sowie einzelnen universitären Instituten der muskuloskelettalen Forschung innerhalb der DGOU.

Art der Datengewinnung

- Online-Fragebogen auf 10 Seiten
- Eingabe durch die Benutzer
- Keine Hochrechnung wegen ausreichend hohen Rücklaufs

Teilnehmer

An der Umfrage nahmen bundesweit insgesamt 60 Einrichtungen der orthopädischen und unfallchirurgischen Universitätskliniken und Berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken teil. Vier der 60 Einrichtungen gaben keine Forschungsaktivitäten an, da entweder der Lehrstuhl neu übernommen wurde und keine Daten über die Forschungsleistung des Vorgängers vorlagen oder in dem angefragten Zeitraum keine Forschungsaktivitäten im angefragten Rahmen stattfanden.

Auswertung der Forschungsbereiche

Ziel des ersten Teils der Umfrage war es, darzustellen, in welchen Bereichen wie viele der teilnehmenden Einrichtungen aktiv muskuloskelettale Forschung betreiben. Die Forschungsbereiche wurden für die Umfrage jeweils in Teilgebiete unterteilt. Jede Einrichtung war aufgefordert, maximal zehn dieser Teilgebiete zu nennen, welche durch eigene Publikationen oder Drittmittelprojekte hinterlegt sind.

Die Auswertung der Daten ist in Abbildung 4.1 grafisch dargestellt. Im Bereich Implantattechnologie waren in den Jahren 2007-2009 die meisten Einrichtungen mit Forschung in der Endoprothetik (29) und an Knochenersatzmaterialien (27) beschäftigt. Beschichtungen von Implantaten (23) nehmen den dritten Platz ein, gefolgt von Werkstoffen (21), Wirbelsäulenimplantaten (19) und Osteosynthesen (16). In 13 Einrichtungen wird im Bereich der Implantattechnologie an aktiven Implantaten geforscht. Unter „Sonstiges“ wurden jeweils einmal folgende Teilgebiete angegeben: Rechnergestütztes Operieren / Navigation, matrixgebundene Knorpeltransplantation sowie zelluläre Reaktionen auf Abriebpartikel.

Im Bereich Biomechanik beschäftigen sich die meisten Einrichtungen mit Tissue Engineering (24), Endoprothetik (22) sowie den Weichgeweben Knorpel, Meniskus und Bänder (22). Knochen, experimentelle Analyse und Gelenkinematik wurde von 16 bis 18 Einrichtungen angegeben. Die numerischen Methoden Finite-Elemente-Analyse und Mehrkörpersimulation wurden von elf bzw. sechs Einrichtungen angegeben. Mit der Analyse von Muskelkräften beschäftigen sich elf, mit der Zellmechanik neun Einrichtungen. Unter „Sonstiges“ wurden jeweils einmal die Teilgebiete winkelstabile Implantate, Fixateur externe, neuromuskuläre Steuerung, Gangschule, Bewegungsanalyse sowie 3-D-Messung genannt.

Der Bereich Regenerative Therapie / Tissue Engineering wird laut der Umfrage von den Teilgebieten Geweberegeneration (41), Zellbiologie (30) und Stammzellforschung (32) dominiert. Siebzehn

Einrichtungen gaben Aktivitäten in der Weichgewebeforschung und 16 in der Biomechanik im Bereich Tissue Engineering an. Pharmakotherapie wurde von neun Einrichtungen als Forschungsgebiet benannt. Neben den vorgegebenen Teilgebieten wurden unter „Sonstiges“ keine weiteren Eingaben gemacht.

Im Forschungsbereich Wirbelsäule wurden als häufigstes Teilgebiet die Biomechanik (21) gewählt, gefolgt von Implantatforschung (15) und Vertebro- / Kyphoplastie (14). An Deformitäten wird in sechs der befragten Einrichtungen geforscht. Unter „Sonstiges“ wurden jeweils einmal folgende Teilgebiete angegeben: Bewegungsanalysen, Rückenmarksverletzungen, Degenerative Erkrankungen und Rückenschmerztherapie.

Im Bereich Tumoren des Bewegungsapparats wird von den meisten Einrichtungen Grundlagenforschung (15) betrieben. Dreizehn Einrichtungen gaben Knochenersatz als Teilgebiet an, gefolgt von Implantattechnologie (8). Fünf Einrichtungen befassen sich mit adjuvanter Therapie. Unter Sonstiges wurde darüber hinaus je einmal Pharmakologie und Epidemiologie als Teilgebiet ergänzt.

In der Kinderorthopädie werden als Teilgebiete der Forschung vornehmlich Fußdeformitäten (11) und Skoliosen (10) erforscht, gefolgt von Hüftluxation und Dysplasie (8) sowie Deformitäten bei Cerebralparese (6). Eine Einrichtung nannte unter „Sonstiges“ darüber hinaus das Teilgebiet orthopädische Therapie bei Muskelerkrankungen.

Im Bereich Rheumatologie/Osteologie dominieren die drei Teilgebiete Arthroseforschung (18), Grundlagenforschung (16) und Osteoporose (14). Weitere acht Einrichtungen betreiben Forschung in der operativen Therapie und fünf Einrichtungen in der Pharmakotherapie. Multimodale Bildgebung in der Rheumatologie wurde von einer Einrichtung unter „Sonstiges“ ergänzt.

Im Forschungsbereich Trauma / Schock wurde von den meisten Einrichtungen als Forschungsteilgebiet Frakturheilung (24) und Polytrauma (22) angegeben. Dreizehn Einrichtungen wählten Implantatforschung, gefolgt von Weichteiltrauma (12), Schockforschung (11) und Sporttraumatologie (10). Mit Forschung im Teilgebiet Wiederherstellungschirurgie befassen sich sechs Einrichtungen, fünf mit Wundheilung und zwei mit Verbrennung. Eine Einrichtung gab ergänzend unter „Sonstiges“ das Teilgebiet Altersmedizin an.

Der Bereich klinische Forschung wird von den meisten Einrichtungen in den Teilgebieten Versorgungsforschung (26), Implantatforschung (26) und Operative Therapieverfahren (23) bearbeitet. Zwölf Einrichtungen benannten weiterhin Rehabilitation als Forschungsteilgebiet. Außerdem arbeiten im Bereich klinische Forschung acht Einrichtungen im Teilgebiet der Prävention, sechs in der Gesundheitsökonomie und vier Einrichtungen betreiben Forschung in der Pharmakotherapie. Unter „Sonstiges“ wurden darüber hinaus jeweils einmal die Teilgebiete Traumanetzwerk, Telekommunikation, Arzneimittel, Konservative Therapie, Robotik, Qualitätssicherungsforschung sowie Telemedizin, eHealth und Sportmedizin angegeben.

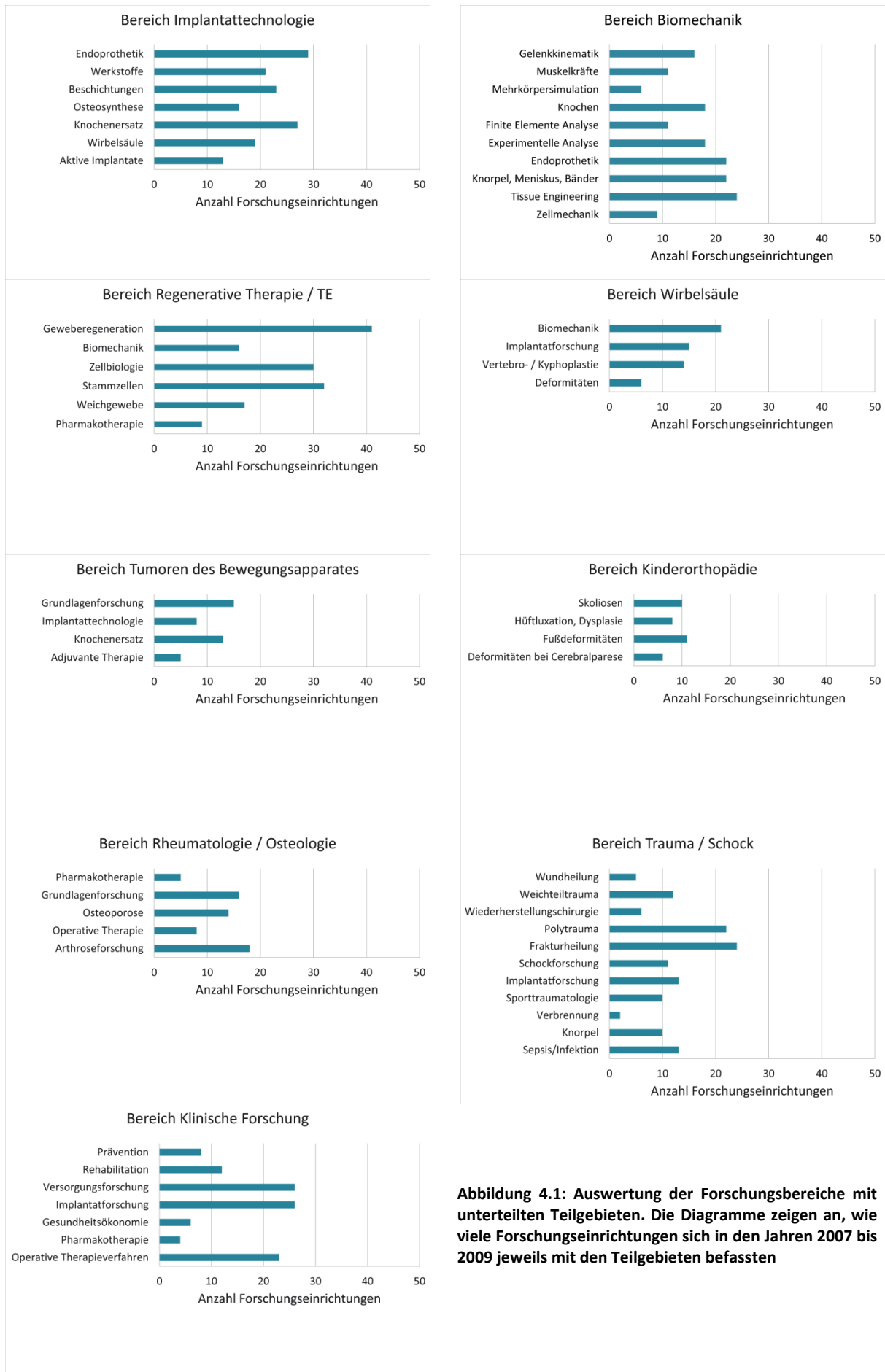


Abbildung 4.1: Auswertung der Forschungsbereiche mit unterteilten Teilgebieten. Die Diagramme zeigen an, wie viele Forschungseinrichtungen sich in den Jahren 2007 bis 2009 jeweils mit den Teilgebieten befassen

Auswertung der Forschungsausgaben

Zur Erfassung der Drittmittel-gestützten Forschungsfinanzierung der orthopädischen und unfallchirurgischen Universitätskliniken sowie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken im Bereich der muskuloskelettalen Forschung wurden im Online-Fragebogen die Forschungsausgaben getrennt nach Drittmittelgeber abgefragt. Als Drittmittelgeber kamen die DFG, das BMBF, die EU, die Länder sowie Stiftungen und die Industrie in Frage.

Die Auswertung der Forschungsausgaben ist in Abbildung 4.2 zusammengefasst grafisch dargestellt. Forschungsausgaben aus Mitteln der DFG zeigten in den Jahren 2007 bis 2009 einen ansteigenden Trend von ca. 5,5 auf 7,5 Millionen Euro. Ebenfalls einen erheblich ansteigenden Trend, aber auf geringerem Niveau, zeigen die Forschungsausgaben bei BMBF-geförderten Projekten. Von ca. 2,8 Millionen Euro Ausgaben für muskuloskelettale Forschung im Jahr 2007 gab es eine Steigerung auf ca. 4,8 Millionen Euro im Jahr 2009. Die Ausgaben von EU-Mitteln fallen hingegen sehr gering aus und zeigen keinen stetig ansteigenden Trend. Nach einem Anstieg von ca. 860.000 Euro im Jahr 2007 auf ca. 1,7 Millionen im Jahr 2008 fielen die Ausgaben der teilnehmenden Einrichtungen im Jahr 2009 auf ca. 1,3 Millionen Euro zurück.

Die Ausgaben aus Mitteln der Länder zeigen eine ähnliche Tendenz wie die Ausgaben aus Mitteln der EU auf vergleichbarem Niveau. Die höchsten Ausgaben wurden hier für das Jahr 2008 mit ca. 1,3 Millionen Euro angegeben, im Jahr 2009 fiel dieser Wert auf ca. 930.000 Euro.

Die Stiftungen spielen in der Förderung der muskuloskelettalen Forschung bei den teilnehmenden Einrichtungen eine überraschend große Rolle. So konnte auch hier eine positive Entwicklung verzeichnet werden. Angefangen bei Ausgaben von ca. 2,6 Millionen Euro im Jahr 2007 wuchs die Förderung durch Stiftungen im Jahr 2009 auf annähernd 3,3 Millionen Euro.

Auch die Förderung der muskuloskelettalen Forschung durch die Industrie fiel im Vergleich zu den anderen Drittmittelgebern beachtlich hoch aus. In den Jahren 2007 und 2008 wurden an den teilnehmenden Einrichtungen jeweils ca. 4,4 bzw. 4,3 Millionen Euro verausgabt, im Jahr 2009 stiegen die Ausgaben aus Industriemitteln auf ca. 4,8 Millionen Euro an.

Die Summe aller Drittmittelausgaben der teilnehmenden Einrichtungen zeigt zusammengefasst einen ansteigenden Trend, beginnend 2007 bei ca. 17,2 Millionen Euro über 20,4 Millionen Euro im Jahr 2008 auf 22,6 Millionen Euro im Jahr 2009. Von 2007 bis 2009 bedeutet dies einen Anstieg von über 31 %.

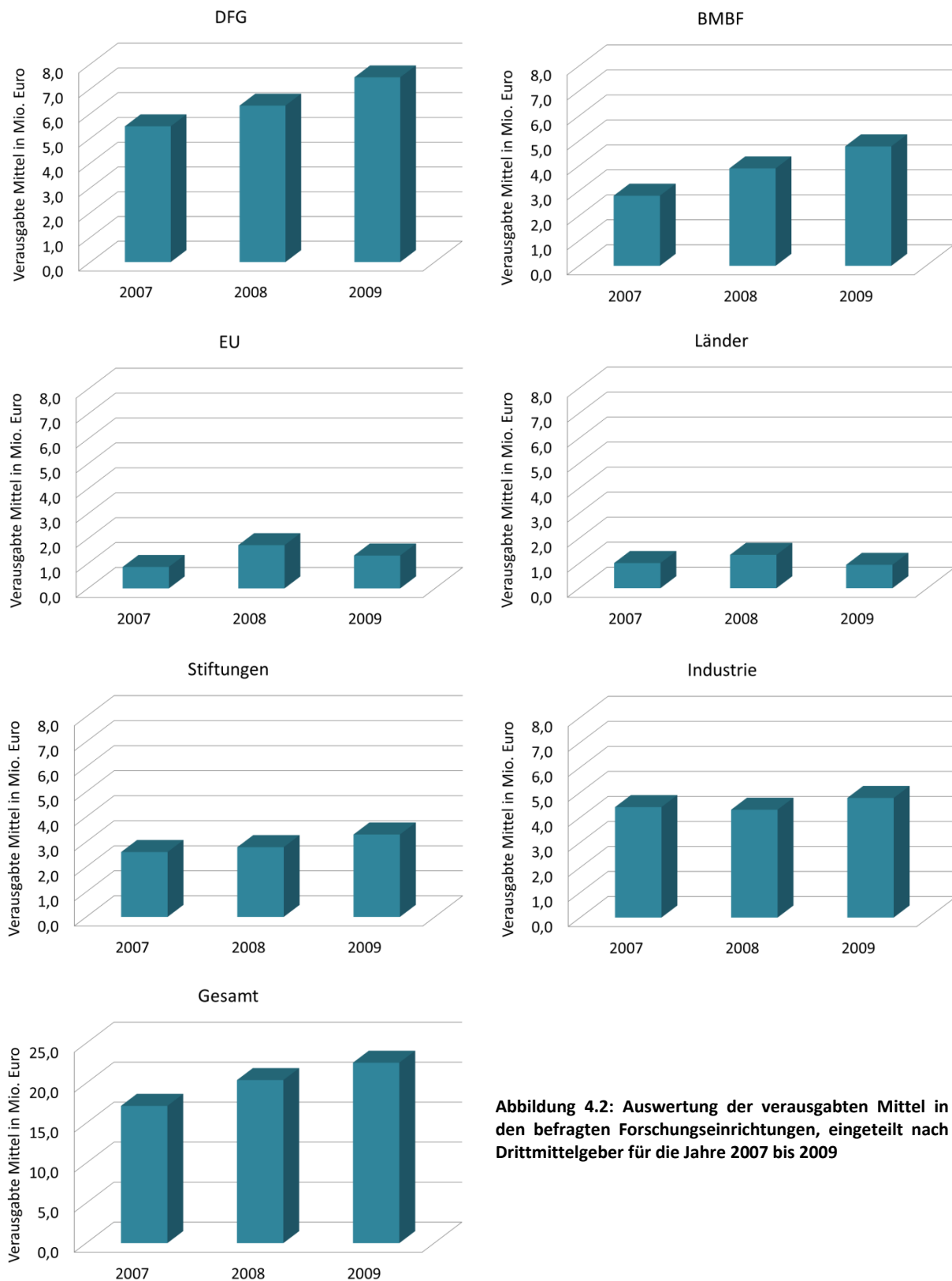


Abbildung 4.2: Auswertung der verausgabten Mittel in den befragten Forschungseinrichtungen, eingeteilt nach Drittmittelgeber für die Jahre 2007 bis 2009

Der Vergleich der verausgabten Mittel zwischen den einzelnen Drittmittelgebern (Abbildung 4.3) zeigt zunächst, dass mehr als die Hälfte der Forschungsausgaben aus DFG- und Industrieprojekten finanziert wird. Die DFG tritt dabei als größter Sponsor mit einem Anteil von zuletzt 33 % auf. Das BMBF ist laut unserer Umfrage der drittgrößte Drittmittelgeber, wobei im Jahr 2009 die Mittel aus der Industrie und vom BMBF annähernd gleich hoch waren.

Die Zahlen belegen den enorm hohen Stellenwert von Industrie-geförderten Projekten in der muskuloskelettalen Forschung.

Es ist alarmierend, welch geringen Stellenwert bisher die EU-Förderung bei den angefragten Einrichtungen findet. Aus Stiftungen flossen im Jahr 2007 dreimal so viele Mittel in die muskuloskelettale Forschung als aus der EU. Im Jahr 2009 war der Anteil der Stiftungen gegenüber der EU immer noch mehr als doppelt so hoch.

Die Förderung muskuloskelettaler Forschung an den teilnehmenden Einrichtungen durch die Länder ist auf einem vergleichbar niedrigen Niveau wie die EU.

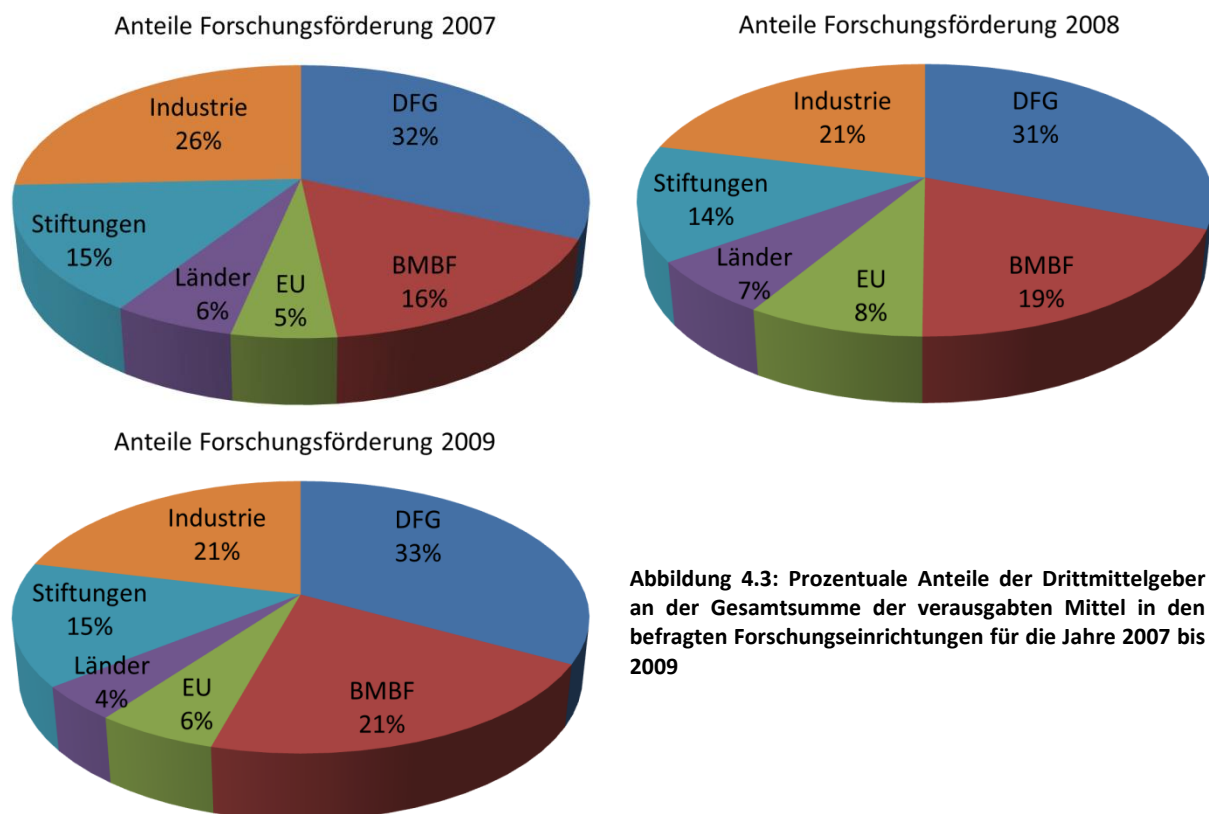


Abbildung 4.3: Prozentuale Anteile der Drittmittelgeber an der Gesamtsumme der verausgabten Mittel in den befragten Forschungseinrichtungen für die Jahre 2007 bis 2009

Auswertung der wissenschaftlichen Personalausgestaltung

Die Online-Umfrage umfasste neben den Forschungsgebieten und der Finanzierung auch die wissenschaftliche Personalgestaltung an den orthopädischen und unfallchirurgischen Universitätskliniken sowie den Berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken. Die Angaben zum wissenschaftlichen Personal werden ebenfalls ausschließlich in der Gesamtheit der teilnehmenden Einrichtungen dargestellt (Abbildung 4.4).

Im angefragten Zeitraum 2007 bis 2009 waren insgesamt 397 wissenschaftliche Mitarbeiter an den beteiligten Einrichtungen beschäftigt. Davon waren ca. 72 % ganze Stellen (286) und 28 % halbe Stellen (111).

An 21 Einrichtungen sind Forschungsprofessuren vorhanden. Da es jedoch an einzelnen Einrichtungen mehrere Forschungsprofessuren gibt, liegt die Gesamtanzahl an Forschungsprofessuren innerhalb der Umfrage bei 26,5 (davon 26 volle Stellen, eine halbe Stelle).

Unterstützt werden die wissenschaftlichen Mitarbeiter durch technisches Personal, welches insgesamt auf eine Anzahl von 130,5 Stellen verteilt ist.

Den größten Anteil an wissenschaftlichem Personal stellen in den teilnehmenden Einrichtungen die Studenten dar. Davon sind ca. 75 % Doktoranden und 10 % Diplomanden. Die Anzahl der Hilfskräfte wurde insgesamt mit 93 angegeben.

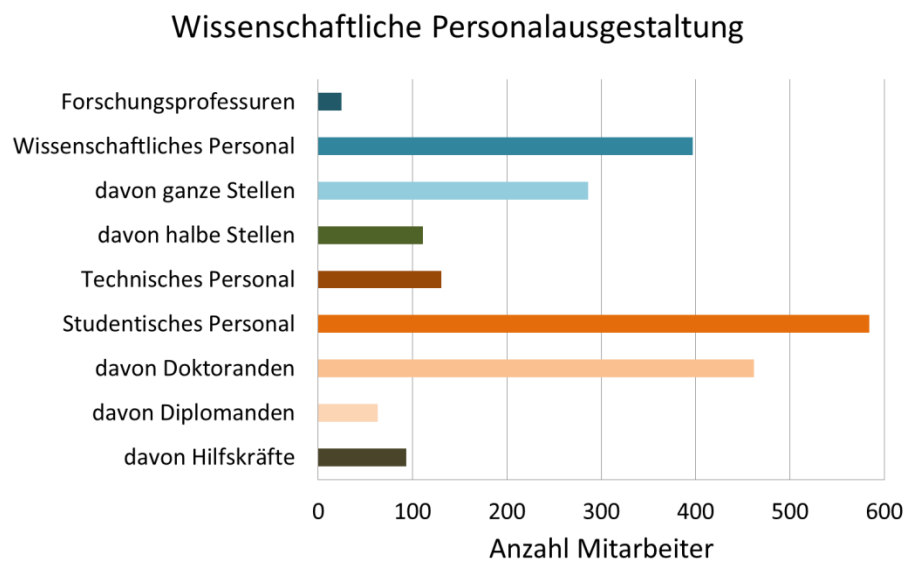


Abbildung 4.4: Personalausgestaltung aller an der Umfrage beteiligten Forschungseinrichtungen in der muskuloskelettalen Forschung im Zeitraum 2007 bis 2009

Kapitel 5.a

Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Grundlagenforschung

Abschnitt a: Zell- und Gewebeforschung

Knochen- und Frakturheilung.....	48
Wundheilung.....	51
Knochenregeneration / Osteologie.....	53
Knorpelersatz und Knorpelregeneration.....	56
Knochenqualität und Materialeigenschaften.....	58
Zelluläre Interaktion.....	61
Immunologie / Neuroimmunologie.....	63
Stammzellen in der muskuloskelettalen Chirurgie.....	65
Gentherapie.....	67
Posttraumatischer Gewebeschaden.....	69
Immunologische Modulation der Pathophysiologie nach Polytrauma.....	71

Abschnitt a:
Zell- und Gewebeforschung

Knochen- und Frakturheilung

Georg N. Duda, Andrea Ode, Simon Reinke, Hanna Schell, William R. Taylor, Klaus-Dieter Schaser,
Katharina Schmidt-Bleek

*Julius Wolff Institut und Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Charité - Universitätsmedizin Berlin,
Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin*

Die Forschung in der Knochen- und Frakturheilung wird sich in Zukunft mit der frühzeitigen Identifikation von Problempatienten, deren Stratifizierung, der Entwicklung intraoperativer Therapiestrategien und der Konzeption früh-funktioneller Outcome Parametern befassen [1].

Ziel ist es, Probleme in der Heilung früher zu erkennen und gezielter als bisher Therapien einzuleiten. Dafür ist ein besseres Verständnis der betroffenen Patientenkohorten an sich (Wie viele Verzögerungen der Heilung gibt es tatsächlich?) als auch deren spezifische Heilungsbedingungen (Was sind die hindernden Faktoren in verschiedenen Kohorten?) nötig. Neben bestehenden Aspekten sind Wechselwirkungen von Immunsystem und Knochenheilung, Einflussfaktoren der Angiogenese und Beeinträchtigungen des Stoffwechsels in die wissenschaftliche Betrachtung der Knochenheilung aufzunehmen. Für translationale Ansätze wird es wesentlich sein, frühzeitiger als bisher gesundheitsökonomische und zulassungsrechtliche Rahmenbedingungen (z. B. für ATMPs) mit in die Konzeption von Forschungsprojekten aufzunehmen.

Der Start der Heilung ist richtungsweisend. Für ein gutes Verständnis beeinflussender Faktoren ist eine umfassende Analyse der Entzündungsreaktion, der ersten Phase der Knochenheilung, besonders wichtig. Eine Vielzahl an Patienten ist in ihrer Immunreaktion beeinträchtigt, sei es durch die Einnahme von Kortikosteroiden, durch Vorerkrankungen oder auch durch ein hohes Alter. Die Frakturversorgung der Zukunft berücksichtigt die individuelle Kapazität des Immunsystems, Heilungsprozesse zu steuern und strebt eine ausgeglichene Immunreaktion an [2]. Beginnend mit einer deutlichen Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen sollte sich im Rahmen der Heilung jedoch bald eine Balance von anti- und pro- inflammatorischen Akteuren einstellen. Eine verlängerte pro-inflammatorische Phase kann ein erster Indikator für eine verzögerte Heilung sein. Durch eine verlängerte inflammatorische Phase würden zusätzliche immunologische Reaktionen hervorgerufen werden [3]. Hierbei scheint im weiteren Verlauf insbesondere das erworbene Immunsystem der zentrale „Ansprechpartner“ in der Stimulation der Regeneration zu sein, wie in einigen tierexperimentellen Studien angedeutet wird. Die Erstellung eines immunologischen Risikoprofils für eine verzögerte Heilung wäre bezüglich der Frühdiagnostik im Rahmen der Frakturversorgung ein wertvoller Baustein [4].

Trotz aller bisherigen Therapiefortschritte entwickeln bis zu 20 % der Patienten eine verzögerte Heilung oder eine Non-union. Die Schwierigkeit liegt darin, dass eine spezifische Differenzierung zwischen Patienten mit zukünftiger verzögerter Heilung und regulärer Heilung initial bisher kaum möglich ist. Es wäre jedoch sowohl für die initiale Frakturversorgung als auch für den weiteren

Therapieverlauf hilfreich, Patienten mit Heilungsproblemen frühzeitig zu identifizieren und entsprechend dem individuellen Profil der zugrundeliegenden Heilungsprobleme Untergruppen zuzuordnen. So ließen sich spezifischere Therapiestrategien für die einzelnen Problemgruppen festlegen und verfolgen und somit die Heilungschancen steigern. Das Konzept der personalisierten Medizin ist in der Chirurgie altbekannt, könnte aber durch die Ergänzung mit biochemischen Markern gerade in der Chirurgie eine neue Qualität erreichen.

Neben den anamnestisch erfassten Parametern und Risikofaktoren (Alter, Nikotinabusus und sekundären Infektionen, eine dauerhafte Steroidtherapie, Diabetes oder multiple Frakturen, Verletzungen anderer Organsysteme/Polytrauma) gibt es derzeit noch keine Möglichkeit, das Heilungsergebnis aufgrund des biologischen Heilungspotenzials der Fraktur frühzeitig vorherzusagen. Daher ist das Ziel aktueller Studien die Entwicklung eines intraoperativen Schnelltestverfahrens auf Grundlage spezifischer biochemischer Marker-Kombinationen. Solche Schnelltestverfahren erlauben die intraoperative Bestimmung verschiedener Proteine im Frakturhämatom oder im peripheren Blut, um bereits während der Erstversorgung einen verzögerten Heilungsverlauf prognostizieren zu können. Dies ist wesentliche Grundlage – auch vor den Kostenträgern - notwendige additive Therapien frühzeitig einsetzen zu können, die für den Routineeinsatz zu teuer wären.

Für viele Forschungsfragen muss auf humanes Gewebe zurückgegriffen werden. So ist aber nur selten die Krankheitsgeschichte der Spender bekannt. Diese ist aber mindestens so wichtig wie die molekulare Charakterisierung zum Beispiel des Verhaltens humaner Stammzellen oder anderen Gewebeproben. Der Zugang zu vollständig charakterisiertem humanen Gewebe stellt logistisch und ethisch eine große Herausforderung dar. Um diese Herausforderung zu meistern, bedarf es des Ausbaus der Vernetzung zwischen Klinik und Forschung. Vor diesem Hintergrund etablieren wir in Berlin Schnittstellenlabore der Forschung im OP und Forschungseinheiten in den Kliniken, um frühzeitiger und nachhaltiger eine Vernetzung von Forschung und Klinik zu realisieren. So wird z. B. humanes Gewebe während der Operationen in standardisierter Form gewonnen und für spezifische Studien unter kontrollierten Bedingungen prozessiert. Solche Konzepte erfordern eine gezielte Ausbildung von klinischen Forschern, sogenannten Clinical Scientists [5].

Neue Therapien zur Stimulation der Heilung umfassen die Gabe von autologen Zellen verschiedenster Quellen, die Gabe von Wachstumsfaktoren unterschiedlicher Wirkungsweise oder den Einsatz von personalisierten Scaffolds. Diese speziell auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen Behandlungskonzepte zeigen in experimentellen Ansätzen bereits große Erfolge. Sie stimulieren die Vaskularisierung, modulieren die Immunantwort, beschleunigen die enchondrale Knochenheilung und fördern die knöcherne Überbrückung von Defekten [6]. Die Verfahren müssen sich an den gängigen Goldstandards im Rahmen kontrollierter, klinischer Studien messen lassen und – im Rahmen von Erstattungs-betrachtungen - ihre Effizienz und Effektivität unter Beweis stellen.

Um frühzeitiger und mit weniger Patienten als bisher das Ergebnis von innovativen Ansätzen beurteilen zu können, sind sensitivere Methoden der Erfassung von Heilungserfolgen nötig. Neben der radiologischen Diagnostik, die die Beurteilung des Heilungsergebnisses erst zu einem recht späten Zeitpunkt der Heilung ermöglicht, bieten sich funktionelle Parameter an, die frühzeitiger erlauben, das Heilungsergebnis unter neuen Therapieverfahren zu bewerten. Hilfreich scheinen objektive funktionelle Parameter und semiquantitative, auch subjektive Scores, wie die Belastungsfähigkeit der frakturierten Extremität und die postoperative Dauer bis zum Erreichen

derselben, die Gehstrecke oder die Gehgeschwindigkeit. Neue bildgebende Verfahren werden solche frühfunktionellen Parameter ergänzen und helfen, die Erfolge innovativer Therapiekonzepte so früh wie möglich zu bewerten bzw. einzugreifen, sollte die Therapie nicht den gewünschten Erfolg zeigen. Im besten Sinne ist damit das Thema Knochen- und Frakturheilung, nicht zuletzt wegen der spezifischen Charakteristik der narbenfreien Regeneration - ein beispielhafter Prozess der endogenen Regeneration, der für viele andere Anwendungsfelder der Medizin Vorbildcharakter hat. Vor diesem Hintergrund wird es wesentlich sein, in den nächsten Jahren exemplarisch Konzepte in die klinische Routine zu bringen und deren Überlegenheit gegenüber konventionellen Ansätzen in kontrollierten klinischen Studien zu belegen. Damit sind von der Grundlagenforschung bis zur klinischen Erprobung integrierte Strukturen zu entwickeln, die dieses leisten können, um den immanenten Vorteil der muskuloskelettalen Forschung zu nutzen und den Vorbildcharakter in der Entwicklung innovativer Ansätze für die Medizin auszubauen.

Literatur

- [1] Duda GN. Editorial: Bone Repair and Regeneration: Editorial Comment. Clin Orthop Relat Res. 2011 Aug 11. [Epub ahead of print]
- [2] Toben D, Schroeder I, El-Khassawna T, Mehta M, Hoffmann JE, Frisch JT, Schell H, Lienau J, Serra A, Radbruch A, Duda GN. Fracture healing is accelerated in the absence of the adaptive immune system. J Bone Miner Res. 2011 Jan;26(1):113-24.
- [3] Schmidt-Bleek K, Schell H, Schulz N, Hoff P, Perka C, Buttgerit F, Volk HD, Lienau J, Duda GN. Inflammatory Phase of Bone Healing Initiates the Regenerative Healing Cascade. Cell Tissue Res. 2011 Jul 26. [Epub ahead of print]
- [4] Kolar P, Schmidt-Bleek K, Schell H, Gaber T, Toben D, Schmidtmaier G, Perka C, Buttgerit F, Duda GN. The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. Tissue Eng Part B Rev. 2010 Aug;16(4):427-34.
- [5] von Roth P, Canny BJ, Volk HD, Noble JA, Prober CG, Perka C, Duda GN. Review: The challenges of modern interdisciplinary medical research. Nat Biotechnol. 2011 Dec 8;29(12):1145-8.
- [6] Willie B, Petersen A, Schmidt-Bleek K, Cipitria A, Mehta M, Strube P, Lienau J, Wildemann B, Fratzl P, Duda G. Designing biomimetic scaffolds for bone regeneration: why aim for a copy of mature tissue properties if nature uses a different approach? Soft Matter. 2010;6(20):4976-4987.

Abschnitt a:
Zell- und Gewebeforschung

Wundheilung

Katharina Sommer, Johannes Frank

*Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt*

Die Wundheilung ist ein komplexer Prozess, bei dem durch die Freisetzung von chemotaktisch-wirksamen Zytokinen, Wachstumsfaktoren und anderen Mediatoren über autokrine und parakrine Sekretion Inflammation, Neovaskularisierung und Tissue-Remodeling initiiert werden. Dieser Prozess wird im Allgemeinen in drei Phasen eingeteilt. Die erste Phase ist die Exsudationsphase, in der es nach Initiierung der Gerinnungskaskade und der Aktivierung von Thrombozyten nach der lokalen Blutstillung durch die Ausschüttung von Zytokinen zur Einwanderung von Neutrophilen, Makrophagen und Lymphozyten kommt. In der zweiten Phase migrieren Fibroblasten und Endothelzellen in das Wundgebiet und bilden Granulationsgewebe. Diese Phase wird deshalb als Proliferations- oder Granulationsphase bezeichnet. Die letzte Phase der Wundheilung ist die Regenerationsphase, in der es zum Schluss der Wunde über Kontraktion und Reepithelialisierung des Granulationsgewebes kommt [1].

Störungen bei der Wundheilung sind im klinischen Alltag leider eine häufige Komplikation und sie stellen sowohl ein medizinisches als auch sozioökonomisch schwerwiegendes Problem dar. Dabei werden Wundheilungsstörungen durch Vorerkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit begünstigt. Auch bei septischen Patienten ist häufig eine verzögerte Wundheilung zu beobachten, selbst wenn der Fokus der Sepsis und die Lokalisation der Wunde nicht identisch sind. Dabei sind die Auswirkungen der Sepsis auf die Wundheilung vielschichtig und eine gegenseitig negative Beeinflussung von Wundheilungsstörung und Sepsis wird angenommen [2,3].

Initial kommt es bei Entwicklung einer Sepsis zunächst zu einer überschießenden Immunantwort des Patienten, die zur Freisetzung von Zytokinen, Interleukinen und Lipidmediatoren führt. Die Ausschüttung dieser Mediatoren übt wahrscheinlich einen negativen Einfluss auf die Wundheilung aus und führt so vermehrt zu Wundheilungsstörungen [4,5]. Die molekularen und zellulären Zusammenhänge für die alterierte Wundheilung bei Sepsis sind momentan jedoch kaum erforscht.

Als Folge einer verzögerten Wundheilung bei Sepsis oder auf Grund von anderen Erkrankungen sind häufig weitere Komplikationen wie Infektionen, Anastomoseninsuffizienzen und fasziale Dehiszenzen zu beobachten. Diese wiederum stellen einen bedeutenden Aspekt in der klinischen Behandlung dar, da hierdurch erneut operativ Eingriffe erforderlich werden, die neue Komplikationen hervorrufen können und zu langwierigen, belastenden und teuren Behandlungen führen. Aus diesem Grund besteht ein vermehrtes Interesse neue Strategien zur Wundbehandlung vor allem für Patienten zu entwickeln, die unter systemischen Erkrankungen leiden, welche die Wundheilung verschlechtern.

Neben der Verbesserung von Verbandsmaterialien durch okklusive Verbände und zahlreiche Wundauflagen werden in der Forschung sowohl unterschiedliche Wachstumsfaktoren, Zytokine, Lipidmediatoren und Proteine auf eine mögliche positive Wirkung auf die Wundheilung getestet. Ein weiterer vielversprechender Ansatz besteht in dem Einsatz von Stamm- und Progenitorzellen. Diese werden zum heutigen Zeitpunkt vermehrt in der Klinik eingesetzt, um die Heilung bei vorhandenen Defekten wie z. B. nach Herzinfarkt oder bei chronischen Ulzerationen zu verbessern. Dabei konnte in in vivo Studien an der Maus bereits gezeigt werden, dass sowohl die systemische als auch die lokale Applikation von endothelialen Progenitorzellen eine Verbesserung der Wundheilung bewirken kann [6]. Im klinischen Alltag ist jedoch die Gewinnung von körpereigenen Stammzellen stark begrenzt, was diese Therapie bislang zu einer kostspieligen, aufwendigen Behandlung macht und den Einsatz von Progenitorzellen in der Wundheilung stark limitiert. Eine zielgerichtete Forschung zur Verbesserung des Homing-Verhaltens von Stamm- und Progenitorzellen durch Modulation von entsprechenden Mediatoren könnte die Lösung zur besseren Anwendbarkeit in der Klinik sein.

Literatur

- [1] Kanzler MH, Gorsulowsky DC, Swanson NA. Basic mechanisms in the healing cutaneous wound. *J Dermatol Surg Oncol* 12, 1156-1164 (1986)
- [2] Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plastic and reconstructive surgery* 117, 1e-S-32e-S (2006)
- [3] Rico RM, Ripamonti R, Burns AL, Gamelli RL, DiPietro LA. The effect of sepsis on wound healing. *The Journal of surgical research* 102, 193-197 (2002)
- [4] Carlet J, Cohen J, Calandra T, Opal SM, Masur H. Sepsis: time to reconsider the concept. *Critical care medicine* 36, 964-966 (2008)
- [5] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420, 885-891 (2002)
- [6] Sander AL, Jakob H, Henrich D, Powerski M, Witt H, Dimmeler S, Barker J, Marzi I, Frank J. Systemic transplantation of progenitor cells accelerates wound epithelialization and neovascularization in the hairless mouse ear wound model. *J Surg Res* 165, 165-170

Abschnitt a:
Zell- und Gewebeforschung

Knochenregeneration / Osteologie

Michael Amling

Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Die Osteologie ist die Lehre von den Knochen und vom Skelettsystem. Knochen dient als Ansatz für die Muskulatur und macht den Menschen mobil, Knochen schützt die inneren Organe, Knochen ist das wesentliche Speicherorgan um die lebenswichtige Calciumhomöostase des Körpers zu garantieren, und Knochen reguliert als endokrines Organ den Energiehaushalt des Menschen. Dabei ist der Knochen ein dynamisches Organsystem, das sich zeitlebens durch Interaktion der Knochenzellen kontinuierlich regeneriert und so unter optimalen physiologischen Voraussetzungen bis ins höchste Lebensalter seine Funktionen uneingeschränkt erfüllen kann.

Die erworbenen muskuloskelettalen Erkrankungen (z. B. Knochenmasseverlustsyndrome - Osteoporose-; Gelenkverschleißerkrankungen -Arthrose-) sind Folge eines Versagens dieser körpereigenen Regenerationsmechanismen und sind von überragender gesundheitspolitischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung in der westlichen Welt. In Relation zu den Gesundheitskosten, die durch Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems in Deutschland verursacht werden, stehen bisher eher geringe Fördermittel von DFG und BMBF für die osteologische Grundlagenforschung. Dies muss sich ändern, damit das Ziel der osteologischen Forschung, sowohl im Grundlagen- als auch im translationalen Forschungsbereich, die Erkrankungen des Skelettsystems durch ein erweitertes Verständnis der körpereigenen skelettalen Regenerationsmechanismen, besser zu verstehen und auch besser therapieren zu können, erreicht wird.

Für die osteologische Forschung stellen folgende Aspekte wesentliche perspektivische Herausforderungen dar:

A. Zelluläre Interaktionen im Mikroenvironment des Knochens

In welchem Ausmaß und wie ist der Osteozyt in die Regulation von Knochenneubildung und Knochenresorption eingebunden? Wie aktiv ist der Osteozyt in die Regulation der Calciumhomöostase eingebunden [1]? Über welche Signale reguliert der knochenabbauende Osteoklast die knochenaufbauenden Osteoblasten? Welche Rolle spielen die Osteomakrophagen im orchestrierten zellulären Knochenumbau? Welche Bedeutung kommt den Stammzellnischen im Knochenmark zu? Wie interagieren Knochenzellen mit nicht-osteogenen Zellen im Knochenmark? Was ist die physiologische Rolle des Hormons Calcitonin [2]?

B. Muskel und Knochen

Wie werden mechanische Signale körperlicher Aktivität in biologische, den Knochenumbau regulierende Signale umgeschaltet? Welche Trainingsreize generieren eine optimale osteoanabole Antwort? Wie wird Muskelregeneration beschleunigt? Warum kommt es zur Sarkopenie? Gibt es

Laborparameter die spezifische Veränderungen bei Sarkopenie aufweisen [5]? Welche Signalwege sind in der Knochenbruchheilung von kritischer Bedeutung und für therapeutische Interventionen nutzbar [8]?

C. Nachhaltigkeit therapeutischer Interventionen

Erworbene skelettale Erkrankungen wie beispielsweise die Osteoporose stellen chronische Erkrankungen dar. Gleichwohl bieten die aktuell verfügbaren Medikamente lediglich EBM basierte Therapieoptionen für etwa fünf Jahre an. Es wird also notwendig sein, nachhaltige Therapiestrategien zu entwickeln, die 20, 30 und mehr Jahre tragen, dies wird nur durch die Achtung und Nutzung körpereigener Regenerationspotenziale gelingen. Insofern müssen bestehende (z. B. Bisphosphonate) und neue (z. B. Cathepsin K Inhibitoren) Therapieprinzipien in ihren Langzeitauswirkungen auf das Skelett studiert werden. Neben den medikamentösen Therapien müssen aber auch bereits seit langem operative Interventionen weiter studiert werden. So stellt sich die Frage: Werden Knochentransplantate revitalisiert / remodelliert und wenn ja in welchem Ausmaß? Welche Interfacekonfiguration zwischen Implantaten und körpereigenem Knochen ist biologisch optimal? Gibt es optimierte Knochenersatzmaterialien?

D. Interaktion des Knochens mit anderen Organsystemen

Die Bedeutung des Knochens als endokrines Organ, welches andere Körperfunktionen einschließlich Energiehaushalt, Glucosemetabolismus, und männliche Sexualfunktion kontrolliert [3,4,6] ist ein soeben erst entdecktes Forschungsfeld, welches in den nächsten Jahren wesentliche neue Erkenntnisse verspricht. Gleiches gilt für die Beeinflussung des Knochens durch andere Organsysteme, beispielsweise die Bedeutung einer intakten Magensäuresekretion für ein gesundes Skelettsystem und die Knochenbruchgefährdung durch Einnahme von Medikamenten, die die Magensäurebildung blockieren [9] oder beispielsweise auch für den gesamten Bereich des heute als Osteoimmunologie bezeichneten Interaktionsfeldes von Osteologie und Immunologie [7].

Literatur

- [1] Bonewald LF. The amazing osteocyte. J Bone Miner Res. 2011 Feb;26(2):229-38.
- [2] Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB, Amling M, Schinke T. The role of calcitonin and alpha-calcitonin gene-related peptide in bone formation. Arch Biochem Biophys. 2008 May 15;473(2):210-7.
- [3] Karsenty G, Oury F. Biology without walls: the novel endocrinology of bone. Annu Rev Physiol. 2012;74:87-105.
- [4] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell. 2007 Aug 10;130(3):456-69.
- [5] Matthews GD, Huang CL, Sun L, Zaidi M. Translational musculoskeletal science: is sarcopenia the next clinical target after osteoporosis? Ann N Y Acad Sci. 2011 Nov;1237:95-105.
- [6] Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith CE, Hermo L, Suarez S, Roth BL, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. Cell. 2011 Mar 4;144(5):796-809.
- [7] Schett G, David JP. The multiple faces of autoimmune-mediated bone loss. Nat Rev Endocrinol. 2010 Dec;6(12):698-706.
- [8] Schinke T, Amling M. Novel complexities regarding BMPs and fracture healing. J Bone Miner Res. 2010 Jun;25(6):1193-5.

- [9] Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, Seitz S, Marshall RP, Linn T, Blaeker M, Huebner AK, Schulz A, Simon R, Gebauer M, Priemel M, Kornak U, Perkovic S, Barvencik F, Beil FT, Del Fattore A, Frattini A, Streichert T, Puschel K, Villa A, Debatin KM, Rueger JM, Teti A, Zustin J, Sauter G, Amling M. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. *Nat Med.* 2009 Jun;15(6):674-81.

Abschnitt a:
Zell- und Gewebeforschung

Knorpelersatz und Knorpelregeneration

Philipp Niemeyer, Norbert P. Südkamp

Department Orthopädie und Traumatologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Durch die Einführung zellbasierter Knorpelersatztherapien wie der autologen Chondrocytentransplantation (ACT) hat sich innerhalb der vergangenen Jahre der Bereich der knorpelregenerativen Orthopädie erheblich gewandelt. Dennoch sind auch die zur Verfügung stehenden Methoden mit relevanten Nachteilen vergesellschaftet. So ist das Regeneratgewebe, welches durch die Transplantation autologer Chondrocyten generiert wird, zwar histologisch dem Gewebe nach Knochenmarkstimulation überlegen, die Bildung von echtem hyalinem artikulären Knorpelgewebe lässt sich jedoch noch nicht erreichen. Zudem ist das Verfahren weiterhin durch ein zweizeitiges Vorgehen mit Biopsie, gefolgt von einem in vitro Expansionsprozess mit der anschließenden Transplantation vergesellschaftet. Als weiterer relevanter Nachteil ist aufzuführen, dass bei zufriedenstellenden Ergebnissen in der Behandlung traumatischer und isolierter Knorpelschäden (Abbildung 5.1) weiterhin unzufriedene Ergebnisse bei korrespondierenden Schäden und Frühstadien der Arthrose erzielt werden. Aus diesen klinischen Problemen leitet sich im Bereich der Knorpelersatztherapie und Knorpelregeneration der weitere Forschungsbedarf ab.

Dieser besteht aus wissenschaftlicher Sicht in der Evaluation alternativer Zellpopulationen, wie z. B. der Verwendung mesenchymaler Stammzellen (MSC) oder nicht-autologer Knorpel(vorläufer)zellen, welche ein einzeitiges Vorgehen z. B. durch intraoperative Aufarbeitung aus Knochenmarksaspiraten oder als „Off-the-Shelf“ – Therapie ermöglichen könnten. Die Optimierung der Syntheseleistung dieser Zellpopulation, aber auch der Synthesekapazität autologer Chondrocyten – wie bereits klinisch eingesetzt – stellt einen weiteren zukunftsweisenden Aspekt der klinischen knorpelregenerativen Forschung dar. Die spezifische Verwendung von Wachstumsfaktoren kann hier einen wichtigen Forschungsbeitrag leisten, ebenso wie die Präkonditionierung von Zell-Matrix-Konstrukten durch andere biochemische oder auch biomechanische Einflüsse vor Implantation. Potenzielle interessante Fragestellungen betreffen hier nicht nur die Verwendung von klassischen Wachstumsfaktoren oder die Applikation von Druck oder Zug. Vielmehr stellt auch der Einfluss unterschiedlicher Zellpopulationen im Sinne von Co-Kultursystemen, welche zu einer Verbesserung der chondrogenen Kapazität expandierter Zellpopulationen führen, einen vielversprechenden Ansatz dar.

Einen weiteren wichtigen Bereich mit identischem Ziel der Optimierung chondrogener Kapazität stellt ebenso die Entwicklung neuer Biomaterialien dar, welche den chondrogenen Phänotyp und damit die knorpelspezifische Syntheseleistung der Zellen verbessern. Ob diese Biomaterialien derart verbessert werden können, dass durch direkte chondroinduktive Eigenschaften gänzlich auf die Verwendung transplanteder Zellen verzichtet werden kann, bleibt abzuwarten und stellt ebenso einen interessanten Ansatz für weitere wissenschaftliche Arbeit dar. Dies erscheint auch vor dem Hintergrund der neuen europäischen Gesetzgebung, welche eine Zuordnung autologer Zellprodukte

als sogenannte „Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)“ zum Arzneimittelgesetz vorschreibt von Bedeutung. Auch wenn sich die wissenschaftliche Datenlage durch die neuen Zulassungsbestimmungen deutlich verbessert und eine Vielzahl prospektiv-randomisierter Studien bereits vorliegt, erschweren die neuen regulativen Rahmenbedingungen den Transfer wissenschaftlicher Innovationen aus dem Labor in die Klinik betreffend Zulassung und Applikation zellbasierter Produkte.

Unabhängig von den oben formulierten Fragestellungen, welche sich überwiegend auf eine verbesserte Behandlungsmöglichkeit isolierter Knorpelschäden beziehen, stellt die Erweiterung der Indikationen heute verfügbarer Therapien auf den Bereich der frühen Arthrostadien ein wichtiges Forschungsziel dar, welches nicht nur aus medizinischer Sicht, sondern auch aus sozio-ökonomischer Sicht von größter Relevanz ist. Knorpelregenerative Verfahren zugänglich zu machen für den Bereich der frühen degenerativen Gelenkerkrankungen ist somit ein Bereich mit hohem Zukunftspotenzial, welcher neben dem wissenschaftlichen Probleme der Regeneration von Knorpelgewebe auch die gezielte Behandlung des inflammatorischen Gelenkmilieus adressieren muss. Grundlegende Arbeiten, welche zum Verständnis der Zusammenhänge zwischen inflammatorischem Gelenkmilieu und Knorpelschaden bzw. Knorpelregeneration führen sind hier zu fordern, um in weiteren Schritten hieraus interventionelle Behandlungsansätze ableiten zu können.

Zusammenfassend kann durchaus geschlussfolgert werden, dass die Pionierjahre im Bereich der knorpelregenerativen Therapie absolviert sind und erste vielversprechende Ergebnisse mit Benefit für die Behandlung von Knorpelpatienten bereits in der Klinik verfügbar sind. Die Herausforderungen der kommenden Jahre besteht in der Optimierung und Vereinfachung der Therapie und Ausdehnung auf den Bereich der degenerativen Gelenkschädigung.

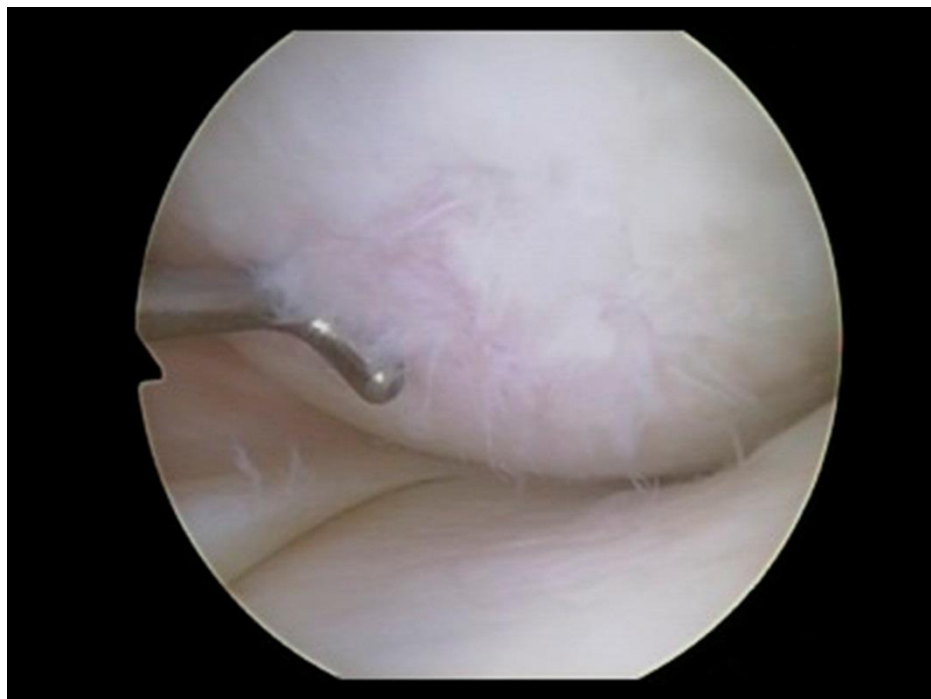


Abbildung 5.1: Die Weiterentwicklung der für umschriebene traumatische Knorpelschäden verfügbaren Therapien in den Bereich degenerativer Knorpelläsionen und Frühstadien der Arthrose stellt große Herausforderungen knorpelregenerativer Verfahren für die kommenden Jahre dar; unscharf begrenzter degenerativer Knorpelschaden Grad III nach ICRS an der medialen Femurkondyle

Abschnitt a:
Zell- und Gewebeforschung

Knochenqualität und Materialeigenschaften

Kay Raum

*Julius Wolff Institut und Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies, Charité - Universitätsmedizin Berlin,
Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin*

Knochenqualität wird durch eine Vielzahl von kompositionellen und ultrastrukturellen Parametern der mineralisierten Knochenmatrix bestimmt. Durch den hierarchischen Aufbau von festen Hydroxylapatit-Kristallen in eine weiche Kollagen-I Matrix wird normalerweise eine optimal angepasste und kontinuierlich regenerierte Kombination von Festigkeit und Frakturresistenz erreicht [1]. Die Integrität des Gewebes kann sich mit dem Lebensalter, durch mechanische Beanspruchung bzw. Entlastung, als Folge osteologischer Erkrankungen oder während der Knochenheilung verändern.

Osteoporose wird klinisch durch eine Reduktion der Knochenmineraldichte (BMD: Bone Mineral Density in gcm^{-2}) relativ zu einer jungen adulten Vergleichspopulation definiert. Obwohl die BMD Messung die am besten etablierte Methode zur Abschätzung einer Osteoporose-bedingten Erhöhung des Frakturrisikos ist, gibt es eine Reihe von qualitätsbestimmenden Materialeigenschaften, welche durch diese Diagnostik nicht erfasst werden. Dies wird z. B. dadurch deutlich, dass eine Reduzierung des Frakturrisikos durch eine erfolgreiche Therapie innerhalb der ersten drei Jahre nach Beginn einer Bisphosphonat-Therapie nur unzureichend in einer BMD-Veränderung reflektiert wird [2, 3]. Limitationen der auf Schwächung von Röntgenstrahlen basierenden Methode sind:

- eine BMD Erhöhung nach Therapiebeginn lässt keine Differenzierung über anabole (Knochenneubildung) bzw. antiresorptive (Erhöhung der Gewebemineralisierung) Effekte zu [4].
- Medikamente mit vergleichbarer oder stärkerer Röntgenabsorption als Kalzium, z. B. Strontium, verfälschen den BMD Wert [5].
- die Röntgenabsorption ist nicht sensitiv auf Veränderungen der Kollagenmatrix. Die Orientierung und Verlinkung der Kollagenfasern bestimmen wesentlich die elastische Anisotropie [6] und Frakturresistenz [7] der Knochenmatrix.
- Langzeittherapien mit antiresorbierenden Medikamenten führen zu einem Anstieg der Mineralisierung, das Gewebe wird spröde und anfällig für Mikrorisse, die nicht repariert werden. Diese Verschlechterung der Knochenqualität kann durch den BMD Anstieg als scheinbare Verbesserung fehlinterpretiert werden.

Neue experimentelle bildgebende Untersuchungsmethoden, z. B. Synchrotron- μ CT (SR- μ CT), SAXS und WAXS (small and wide angle X-ray scattering), optische Spektroskopie, Scanning Nanoindentation und Ultraschallmikroskopie (SAM) ermöglichen umfassende Untersuchungen von Struktur, chemischer Komposition und resultierenden mechanischen Eigenschaften auf der

Gewebeebene und bilden daher eine essentielle Brücke für ein besseres Verständnis funktioneller Veränderungen der Knochenmatrix. Abbildung 5.2 zeigt ein Beispiel von SAM-Untersuchungen eines gesunden und eines osteoporotischen Knochens (humaner Radius, Diaphyse) [8-10]. Es ist deutlich, dass der Verlust von Knochenmatrix zu einer Ausdünnung der Kortikalis (-50 %) und einer Erhöhung der Porosität (+3,5 %) im kortikalen Knochen führt. Das großflächige Mapping des elastischen Koeffizienten c_{33} zeigt darüber hinaus Veränderungen der heterogenen elastischen Eigenschaften der Gewebematrix (-6 %). Bemerkenswert ist, dass sich die mittlere Gewebemineralisierung zwischen diesen beiden Proben nicht unterscheidet (-0,14 %) und generell im Vergleich zu elastischen Parametern wesentlich geringere intraindividuelle Variationen aufweist [6, 11-13].

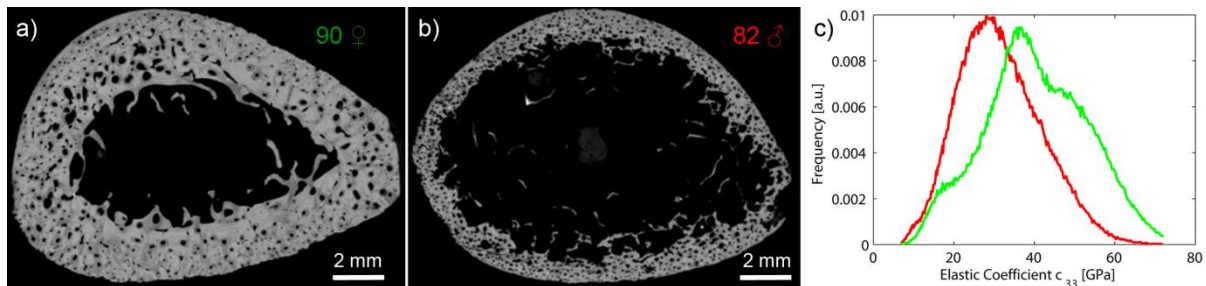


Abbildung 5.2: 50-MHz SAM von nativ gemessenen gesunden (a) und osteoporotischen (b) Radius-Querschnitten (Auflösung: 23 μm). Die Histogramme der Matrixelastizität (c_{33}) zeigen neben einer deutlichen Verschiebung zu kleineren Werten eine Reduzierung der Heterogenität

Quantitative Ultraschall-Messungen (QUS) lassen sich auch in-vivo an verschiedenen frakturrelevanten Regionen (distaler Radius, proximaler Femur) durchführen [14, 15]. Allen QUS Methoden gemein ist, dass Ultraschallwellen bei der Ausbreitung mit dem durchdrungenen Gewebe elastisch wechselwirken. Einfach messbare akustische Parameter, wie Schallgeschwindigkeit (SOS: Speed of Sound) und frequenzabhängige Dämpfung (BUA: Broadband Ultrasound Attenuation) lassen somit auf strukturelle und elastische Eigenschaften des Knochens schließen. Wissenschaftlich sind QUS heute als erstklassige Alternativen zur radiologischen Erfassung der Knochenfragilität akzeptiert. Neuen ultraschallbasierten Technologien wird momentan das größte Entwicklungspotenzial zugesprochen, da sie

- an verschiedenen frakturrelevanten anatomischen Regionen angewendet werden können,
- unabhängige Informationen über trabekulären und kortikalen Knochen liefern,
- sensitiv auf verschiedene frakturrelevante Parameter sind,
- preiswert, portabel, nichtinvasiv und nichtionisierend sind.

Eine besondere Herausforderung stellt die biomechanische Beschreibung der Frakturheilung dar. Eine Abschätzung des Heilungsverlaufes mit Röntgenverfahren ist erst in späteren Phasen der Heilung, d. h. nach Beginn der Mineralisierung des Kallus möglich. Klinisch werden hauptsächlich radiologische Verfahren angewendet, um den Heilungsprozess zu beurteilen. Das derzeit verfügbare räumliche Auflösungsvermögen konventioneller CT-Scanner limitiert die Beurteilung der Kallusstruktur und die quantitativ erfassbare Knochenmineraldichte erweist sich auch hier nur als ein indirekter Indikator für die mechanische Knochenstabilität. In bisherigen Studien konnten nur zwischen 60 und 70 % der Variationen der Frakturresistenz durch BMD erklärt werden [16].

Auch hier stehen neue Technologien im Fokus der Forschung, die insbesondere die Eigenschaften der organischen Matrix und der aus den Verbundeigenschaften resultierenden elastischen Knochenqualität in-vitro und in-vivo beurteilen können.

Literatur

- [1] Seto,J., Gupta,H.S., Zaslansky,P., Wagner,H.D., Fratzl,P., Tough lessons from bone: Extreme mechanical anisotropy at the mesoscale, *Advanced Functional Materials* 18 (13), 2008, 1905-1911.
- [2] Bell,K.J., Hayen,A., Irwig,L., Macaskill,P., Craig,J.C., Ensrud,K.E., Bauer,D.C., The value of routine BMD monitoring after starting bisphosphonate treatment, *J Bone Miner. Res.* 25 (1), 2010, 173-174.
- [3] Bell,K.J., Hayen,A., Macaskill,P., Irwig,L., Craig,J.C., Ensrud,K., Bauer,D.C., Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data, *BMJ* 338 2009, b2266.
- [4] Gluer,C.C., A new quality of bone ultrasound research, *IEEE Trans Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* 55 (7), 2008, 1524-1528.
- [5] Blake,G.M., Fogelman,I., The correction of BMD measurements for bone strontium content, *J Clin. Densitom.* 10 (3), 2007, 259-265.
- [6] Saied,A., Raum,K., Leguerney,I., Laugier,P., Spatial distribution of anisotropic acoustic impedance assessed by time-resolved 50-MHz scanning acoustic microscopy and its relation to porosity in human cortical bone, *Bone* 43 (1), 2008, 187-194.
- [7] Saito,M., Marumo,K., Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus, *Osteoporos. Int.* 21 (2), 2010, 195-214.
- [8] Raum,K., Leguerney,I., Chandelier,F., Bossy,E., Talmant,M., Saied,A., Peyrin,F., Laugier,P., Bone microstructure and elastic tissue properties are reflected in QUS axial transmission measurements, *Ultrasound Med. Biol.* 31 (9), 2005, 1225-1235.
- [9] Raum,K., Klemenz,F., Hofmann,T., Brandt,J., Assessment of elastic properties of osteoblast cells using quantitative scanning acoustic microscopy, *Cell Proliferation* 38 (4), 2005, 187.
- [10] Raum,K., Leguerney,I., Chandelier,F., Talmant,M., Saied,A., Peyrin,F., Laugier,P., Site-matched assessment of structural and tissue properties of cortical bone using scanning acoustic microscopy and synchrotron radiation μ CT, *Phys. Med. Biol.* 51 (3), 2006, 733-746.
- [11] Fratzl-Zelman,N., Roschger,P., Misof,B.M., Pfeffer,S., Glorieux,F.H., Klaushofer,K., Rauch,F., Normative data on mineralization density distribution in iliac bone biopsies of children, adolescents and young adults, *Bone* 44 (6), 2009, 1043-1048.
- [12] Roschger,P., Lombardi,A., Misof,B.M., Maier,G., Fratzl-Zelman,N., Fratzl,P., Klaushofer,K., Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX), *J. Bone Miner. Res.* 25 (1), 2010, 48-55.
- [13] Raum,K., Hofmann,T., Leguerney,I., Saied,A., Peyrin,F., Vico,L., Laugier,P., Variations of microstructure, mineral density and tissue elasticity in B6/C3H mice, *Bone* 41 (6), 2007, 1017-1024.
- [14] Laugier,P., Instrumentation for in vivo ultrasonic characterization of bone strength, *IEEE Trans. Ultrason. , Ferroelect. , Freq. Contr.* 55 (6), 2008, 1179-1196.
- [15] Raum,K., Rohrbach,D., Laugier,P., Glüer,C.C., Barkmann,R., Bone quality beyond bone mineral density – new diagnostic perspectives by quantitative ultrasound, *Osteologie* 19 (3), 2010, 217-224.
- [16] Augat,P., Merk,J., Genant,H.K., Claes,L., Quantitative assessment of experimental fracture repair by peripheral computed tomography, *Calcif. Tissue Int.* 60 (2), 1997, 194-199.

Abschnitt a:
Zell- und Gewebeforschung

Zelluläre Interaktion

Martin Oberringer, Tim Pohlemann

Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universität des Saarlandes

Die Identifikation der zellulären Interaktion ist für mehrere Bereiche von zentraler Bedeutung. So profitiert die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapieverfahren ebenso von einem besseren Verständnis der Zellinteraktion wie die Optimierung bestehender Ansätze innerhalb des Tissue Engineerings und die Versorgung von Knorpel-, Knochen- und Weichteildefekten.

Neben Co-Kultur-Modellen (Abbildung 5.3), die die zelluläre Interaktion in zwei-dimensionalen Kultivierungssystemen betrachten [1,2], können drei-dimensionale Systeme, die auf sogenannten Zell-Sphäroiden aufbauen, aufgrund der intensiveren Interaktion für die Beantwortung spezieller Fragestellungen geeignet sein [3]. Die reine Betrachtung der zellulären Interaktion ist jedoch nicht immer ausreichend: So ist z. B. im Rahmen einer Osteosynthese nicht nur der Kontakt der Zellen untereinander, sondern ebenso der Kontakt der Zelle zur Oberfläche des eingebrachten Materials bestimmend für den Heilungsverlauf. Daher müssen bestehende Modelle, die auf der Interaktion relevanter Zelltypen mit im Nano- und Mikrometerbereich strukturierten Oberflächen aufbauen, in Kooperation mit Materialwissenschaftlern, Ingenieuren und Chemikern weiter optimiert werden [4,5].

Neben der Verbesserung vorhandener In-vitro-Modelle werden in Zukunft tierexperimentelle In-vivo-Modelle ihren Stellenwert eher steigern, da sie zur Überprüfung grundlegender Ergebnisse aus den In-vitro-Versuchen unerlässlich sind und die Zellinteraktion unter bestimmten Aspekten realitätsnäher beschreiben können. Exemplarisch ist hier der Entwicklungsfortschritt spezieller Frakturmodelle am Modellorganismus Maus zu nennen [6,7].

Der Individualisierung als wesentliche Komponente vieler aktueller medizinischer Entwicklungen kann nur Rechnung getragen werden, wenn zelluläre Mechanismen im Kontext ihres Organverbunds charakterisierbar sind und somit verstanden werden können. Die Erweiterung geeigneter In-vitro-Modelle um die Komponente biopsierter Zellen, kombiniert mit Gewebebanken, repräsentiert zukünftig einen Weg zur Durchführung individueller Analyse- und Behandlungskonzepte.

Vor dem Hintergrund der Knorpel-, Knochen- und Weichteilregeneration soll es möglich werden, durch In-vitro-Testverfahren biopsierte Zellen zeitnah untersuchen zu können, um einerseits Behandlungskonzepte zu erstellen und andererseits Heilungschancen besser abschätzen zu können. Durch das Anlegen von Zellbanken qualitativ unterschiedlicher Zellen und deren Testung mit Hilfe standardisierter Analysen können individuelle Therapien ermöglicht werden.

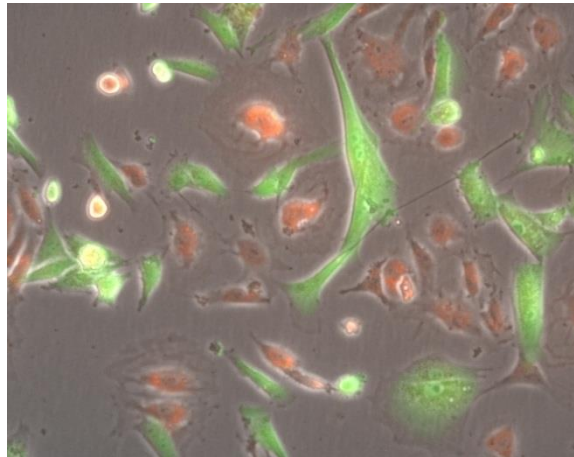


Abbildung 5.3: Kombinierte phasenkontrast- und fluoreszenz-mikroskopische Aufnahme der Zellinteraktion von Endothelzellen (CellTracker-CMTPX, rot) und Perizyten (CellTracker-CMFDA, grün) in Co-Kultur

Legt man aktuelle demographische Daten zur Bevölkerungsentwicklung in Deutschland zu Grunde, so steigt die Zahl der Menschen mit einem Lebensalter über 80 Jahre von 4,4 Millionen im Jahr 2012 auf über 9,1 Millionen im Jahr 2060 (Statistisches Bundesamt). Dies bedeutet auch eine Vervielfachung der muskuloskelettal assoziierten Krankheitsbilder. Individuelle Behandlungskonzepte könnten zu einer drastischen Verringerung der Ausgaben in diesem Sektor beitragen, da ein besseres Verständnis der zellulären Interaktion eines regenerativen Gewebes die gezielte Auswahl der geeigneten Therapie deutlich besser erlaubt, als es momentan der Fall ist.

Literatur

- [1] Oberringer M, Meins C, Bubel M, Pohlemann T. A new in vitro wound model based on the co-culture of human dermal microvascular endothelial cells and human dermal fibroblasts. *Biol Cell* 99 (4): 197-207 (2007)
- [2] Breit S, Bubel M, Pohlemann T, Oberringer M. Erythropoietin ameliorates the reduced migration of human fibroblasts during in vitro hypoxia. *J Physiol Biochem* 67: 1-13 (2011)
- [3] Metzger W, Sossong D, Bächle A, Pütz N, Wennemuth G, Pohlemann T, Oberringer M. The liquid overlay technique is the key to the formation of co-culture spheroids consisting of primary osteoblasts, fibroblasts and endothelial cells. *Cytotherapy* 13 (8): 1000-1012 (2011)
- [4] Veith M, Aktas C, Metzger W, Oberringer M, Pohlemann T, Müller M, Gerbes S. Chemical Vapour Deposition of Aluminium Based Micro- and Nano Structured Surfaces for Biological Applications. *Mater Lett* 62: 3842-3845 (2008)
- [5] Veith M, Aktas OC, Metzger W, Sossong D, Wazir H, Grobelsek I, Pütz N, Wennemuth G, Pohlemann T, Oberringer M. Adhesion of fibroblasts on micro- and nanostructured surfaces prepared by chemical vapor deposition and pulsed laser treatment. *Biofabrication* 2 (3): (2010)
- [6] Holstein JH, Garcia P, Histing T, Kristen A, Scheuer C, Menger MD, Pohlemann T. Advances in the establishment of defined mouse models for the study of fracture healing and bone regeneration. *J Orthop Trauma* 23 (5 Suppl): 31-38 (2009)
- [7] Histing T, Garcia P, Holstein JH, Klein M, Matthys R, Nuetzi R, Steck R, Laschke MW, Wehner T, Bindl R, Recknagel S, Stuermer EK, Vollmar B, Wildemann B, Lienau J, Willie B, Peters A, Ignatius A, Pohlemann T, Claes L, Menger MD. Small animal bone healing models: standards, tips, and pitfalls results of a consensus meeting. *Bone* 49 (4): 591-599 (2011)

Abschnitt a: Zell- und Gewebeforschung

Immunologie/Neuroimmunologie

Susanne Grässel, Dominique Muschter

Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Experimentelle Orthopädie, Universitätsklinikum Regensburg

Die Kenntnis (neuro-)immunologischer Vorgänge in diarthroidalen Gelenken ist für die Optimierung von Diagnose- und Therapieverfahren eine essentielle Voraussetzung. Für die Integrität des Skeletts ist die Balance von knochenbildenden und knochenabbauenden Prozessen essentiell. Die Anpassung an exogene und endogene Einflüsse erfolgt durch Wechselwirkungen mit dem Nervensystem, dem endokrinen System und dem Immunsystem. Zelluläre und lösliche Faktoren dieser Supersysteme beeinflussen die Differenzierung und Aktivität der Zellen des Knochengewebes. Chronische Entzündungsvorgänge, wie sie in der rheumatoiden Arthritis (RA) auftreten, können Veränderungen in der lokalen Knochenhomöostase induzieren, wie beispielsweise die Zerstörung des gelenknahen Knochens durch überschießende Osteoklastenaktivität. RA hat neben der immunologischen auch eine neurologische Komponente: Studien haben nachgewiesen, dass sich im Verlauf der Erkrankung die sensible und sympathische Innervierung und somit das lokale Neurotransmittermilieu des entzündeten Synovialgewebes verändert. Neue Therapiekonzepte können sich daher aus der kombinierten Behandlung von immunologischen und neurologischen Symptomen ergeben, die helfen können eine entstandene Dysbalance langfristig auszugleichen.

Vor dem Hintergrund der autoimmunologisch, chronisch-entzündlichen Komponente der rheumatoiden Arthritis, soll ein besseres Verständnis der Kommunikation von Knochengewebe und peripherem Nervengewebe zu einem neuen, innovativen Behandlungskonzept beitragen.

Es wäre wünschenswert, Störungen der Knochenhomöostase in RA im Kontext eines eventuell veränderten, lokalen Neurotransmittermilieus genauer zu charakterisieren und eine phänotypische Veränderung der Innervierung zu definieren. Störungen in der Kommunikation dieser Systeme sind ein wichtiger Baustein in der Chronifizierung von autoimmunologischen Erkrankungen.

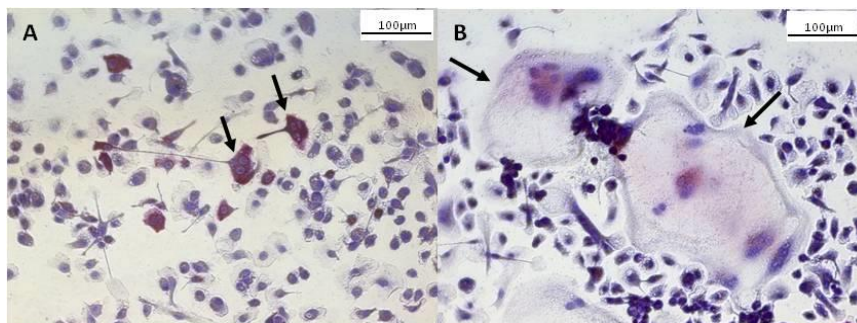


Abbildung 5.4: Osteoklastendifferenzierung unter Einfluss des Neurotransmitters Acetylcholin. Lichtmikroskopische Aufnahme von *in vitro* generierten Ratten-Osteoklasten (→) nach alleiniger Differenzierung mit den Wachstums- und Differenzierungsfaktoren M-CSF und Rankl (A) und mit dem Zusatz des Neurotransmitters Acetylcholin (B). Acetylcholin induziert die Bildung von größeren Osteoklasten mit einer höheren Zellkernanzahl

In Deutschland leiden rund 450 000 Menschen an rheumatoider Arthritis, Frauen deutlich häufiger als Männer. Entscheidend ist der rechtzeitige Beginn der Therapie. Das Zeitfenster – Ärzte sprechen vom so genannten „window of opportunity“ – ist kurz. Unbehandelt entwickeln zwischen der Hälfte und zwei Drittel der Patienten im Verlauf von fünf Jahren schwere dauerhafte Gelenkschäden. Bessere Behandlungskonzepte und rechtzeitige Diagnose dieser und anderer Autoimmunkrankheiten des muskuloskelettalen Systems wären über ein tieferes Verständnis der molekularen Interaktionen von Komponenten des Gelenks, wie subchondraler Knochen, Knorpel und Synovia, mit dem peripheren Nervensystem, zu erwarten und würden dank abgestimmter Behandlungskonzepte zur Senkung der Behandlungskosten führen.

Abschnitt a:

Zell- und Gewebeforschung

Stammzellen in der muskuloskelettalen Chirurgie

Philip Kasten

Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Problem

Gewebsschädigungen und -defekte in Knorpel, Knochen, Muskel und Sehnen können bei den Betroffenen Schmerzen und massive Funktionseinschränkungen verursachen. Sofern der Gewebedefekt eine bestimmte Größe überschreitet, sind die eigenen Regenerationsmechanismen überfordert.

Ziel

Unterstützung der Selbstregeneration sowie Transplantation von ex-vivo konditionierten und vorbereiteten Geweben auf der Basis von Stammzellen.

Potenzial der Stammzellen

Stammzellen sind ein wesentlicher Bestandteil der Selbstheilung bei Verletzungen und Gewebsdefekten. Die Stammzellen können aus dem umliegenden Gewebe in den geschädigten Bereich einwandern und sich dort vermehren, sowie in das gewünschte Gewebe differenzieren / weiterentwickeln. Ein wesentliches Reservoir für die Stammzellen ist das Knochenmark, die Stammzellen sind aber auch in fast allen anderen Geweben vorhanden. Stammzellen können z. B. aus dem Knochenmark isoliert werden und haben das Potenzial, ex-vivo um ein Vielfaches vermehrt / expandiert zu werden. Die vermehrten Stammzellen können dann in geschädigte Gewebe eingebracht werden und haben die Fähigkeit, das geschädigte Gewebe zu einem bestimmten Anteil zu regenerieren. Das Einbringen der Zellen kann z. B. auch über eine Injektion durch die Haut erfolgen. Die Stammzellen können aber auch auf geeignete Trägermaterialien aufgebracht werden und mit Hilfe von Wachstumsfaktoren, von Medienzusätzen und mechanischen Stimuli in Richtung des gewünschten Gewebes differenziert werden. Somit kann ein Zell-Gewebs-Konstrukt in einen Gewebedefekt eingebracht werden, der diesen regenerieren und die Funktion übernehmen soll (sogenanntes „Tissue engineering“).

Bedeutung für die Patientenversorgung und Volkswirtschaft

Knochendefekte treten z. B. nach Tumorentfernungen, nach schweren Unfällen und nach fehlgeschlagener Endoprothesen-Implantation auf. Die Behandlung kleinerer Knochendefekte kann durch die Transplantation von eigenem Knochen, z. B. aus dem Becken, behandelt werden. Dies bringt eine erhebliche Entnahmemorbidität mit sich. Es können Blutungen an der Entnahmestelle auftreten. Bis zu 10 % der Patienten berichten ein Jahr nach der Operation über Schmerzen im

Entnahmebereich. Weitere Möglichkeiten sind die Kallusdistraktion, wobei ein Fixateur externe an den Knochen angebracht und ein Segment-Transport durchgeführt wird. Dieses Verfahren bedarf einer sehr engmaschigen Kontrolle und einer hohen Kompetenz des durchführenden Zentrums. Unter anderem treten häufig Pin-Infekte durch die lange Liegedauer des Fixateur externe auf. Knorpeldefekte treten zum einen nach Unfällen, aber auch im Rahmen von Verschleißerkrankungen auf. Dies wird mit zunehmendem Alter ein weit verbreitetes Problem, was sich an den steigenden Raten von Endoprothesen-Implantationen widerspiegelt. Eine stammzellbasierte Geweberegeneration hat durch das starke Vermehrungspotenzial und Differenzierungspotenzial der Stammzellen die Möglichkeit, solche Krankheiten zu verbessern und die Selbstheilung zu unterstützen.

Rechtlicher Rahmen

Wichtig in diesem Zusammenhang ist noch, dass Zelltherapeutika und somit auch Stammzellen EU-weit dem Arzneimittelgesetz unterliegen und vor einer Zulassung entsprechende Studien, sowohl auf Tierversuchsniveau und auch klinische Studien an Patienten, entsprechend der Arzneimittelstandards durchgeführt werden müssen (Sicherheit, Toxizität, Biodistribution, genetische Stabilität). Dies bedeutet vor einer Zulassung einen hohen finanziellen und zeitlichen Aufwand.

Abschnitt a:
Zell- und Gewebeforschung

Gentherapie

Henning Madry, Magali Cucchiarini

Lehrstuhl für Experimentelle Orthopädie und Arthroseforschung, Zentrum für Experimentelle Orthopädie, Universität des Saarlandes

Mit der Entwicklung von effizienten Gentransfermethoden für klinisch relevante Zellen des Stütz- und Bewegungsapparates wie humane mesenchymale Stammzellen und Gelenkknorpelzellen entstand die attraktive Perspektive einer Gentherapie für orthopädische und unfallchirurgische Erkrankungen. Speziell zeigte die erste erfolgreiche Phase-I-Gentherapiestudie der Arbeitsgruppe von Chris Evans aus Pittsburgh/Boston, dass es prinzipiell möglich ist, rekombinante Gene in Gelenken zu überexprimieren [1]. Gentherapie im orthopädisch / unfallchirurgischen Kontext bedeutet primär nicht die Korrektur eines Gendefektes, stattdessen wird die Technologie des Gentransfers verwendet, um therapeutische Faktoren über einen längeren Zeitraum am Ort der Pathologie zur Verfügung zu stellen. Obwohl dieses Konzept einer genbasierten Therapie prinzipiell elegant erscheint, hat das vergangene Jahrzehnt gezeigt, dass spezifische Detailfragen geklärt werden müssen, um signifikante Fortschritte zu erreichen. Diese beinhalten zunächst ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden pathologischen Vorgänge, das Design von spezifischen Expressionsvektoren, die Wahl des geeigneten therapeutischen Gens sowie die Testung dieser Ansätze in Zellkultur, Klein- und Großtiermodell mit einem Fokus auf Effizienz, Nachweis physiologischer und biomechanisch relevanter Effekte sowie deren Sicherheit.

Die Arbeiten zum Gentransfer zur Knorpelheilung zeigen exemplarisch die Erfolge dieser Strategie auf. Sowohl mit nichtviralen [2] als auch viralen [3,4] Methoden sind beispielsweise Chondrozyten und humane mesenchymale Stammzellen [5,6] modifizierbar. Gene können so im Klein- [7-9] und präklinischen Großtiermodell [10] in Knorpeldefekten durch direkte oder zelltransplantationsbasierte Ansätze überexprimiert werden. Hierdurch wurde beispielsweise die Verbesserung struktureller Parameter des Knorpelreparaturgewebes erzeugt.

Auch auf dem Gebiet der Arthrose wurden signifikante Fortschritte erreicht. Hier ist es durch das sichere und hocheffiziente rAAV-Gentransfervektorsystem gelungen, Wachstums- und Transkriptionsfaktoren direkt in Chondrozyten im humanen Arthroseknorpel einzuschleusen und u. a. eine Steigerung der Typ-II-Kollagen- und Proteoglykansynthese zu erreichen [11-13].

Eine theoretische technische Limitation derzeit ist die transiente Natur der Transgenexpression, welche jedoch für viele orthopädische Anwendungen ausreichend erscheint. Für die Zukunft werden weitere Verbesserungen der derzeitigen Gentransfertechniken zu einer erhöhten Verfügbarkeit führen. Regulatorische Sequenzen sind ein möglicher Ansatz, um transferierte Gene spezifische an- und abzuschalten [14]. Genetisch modifizierte humane mesenchymale Stammzellen sind aufgrund ihrer Kapazität zur Chondro- oder Osteogenese eine vielseitige Plattform [5,6,15]. Ein potenzielles Anwendungsgebiet dieser genbasierten Ansätze ist die autologe Chondrozytentransplantation,

welche klinisch erfolgreich für symptomatische große vollschichtige Knorpeldefekte angewendet wird. Der zusätzliche Schritt einer genetischen Modifizierung dieser Chondrozyten ist praktisch einfach durchführbar und könnte dazu führen, dass die transplantierten Chondrozyten die dale Rolle einer Zellpopulation übernehmen, welche nicht nur fähig zur Chondrogenese ist, sondern welche ebenso einen zusätzlichen auto- und parakrinen Stimulus zur Knorpelreparatur zur Verfügung stellt.

Derzeit laufen verschiedene Gentherapiestudien im Bereich des Stütz- und Bewegungsapparates, so auch auf dem Gebiet der Arthrose [16]. Damit könnte die unbeantwortete Frage der Regeneration des hyalinen Gelenkknorpels als ein Paradigma dienen, um die Möglichkeiten einer Anwendung dieser Gentransferstrategien in der Klinik weiter unterstützen.

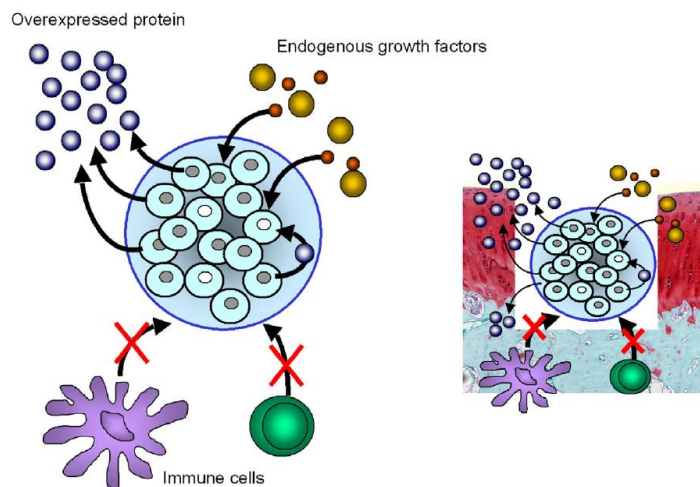


Abbildung 5.5: Implantation genetisch modifizierter Chondrozyten. Die Implantation autologer Chondrozyten in Knorpeldefekte (hier in Alginatsphäroide verkapselt) resultiert in der Überexpression mit Sekretion des gewünschten therapeutischen Faktors mit nachfolgender autokriner und parakriner Stimulation ortständiger Zellen des Reparaturgewebes und des benachbarten Gelenkknorpels

Literatur

- [1] C. H. Evans et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 102, 8698 (2005).
- [2] H. Madry, S. B. Trippel, Gene Ther 7, 286 (2000).
- [3] H. Madry, M. Cucchiari, E. F. Terwilliger, S. B. Trippel, Hum Gene Ther 14, 393 (2003).
- [4] G. M. Salzmann et al., Tissue Eng Part A 15, 2513 (Sep, 2009).
- [5] M. Cucchiari, H. Madry, Biomed Mater Eng 20, 135 (Jan 1, 2010).
- [6] A. F. Steinert et al., Tissue Eng Part A 15, 1127 (May, 2009).
- [7] S. Vogt et al., Biomaterials 30, 2385 (Apr, 2009).
- [8] M. Cucchiari et al., Mol Ther 12, 229 (2005).
- [9] H. Madry et al., Gene Ther 12, 1171 (2005).
- [10] S. Heiligenstein et al., J Gene Med 13, 230 (Apr, 2011).
- [11] A. Weimer et al., Mol Med, (Dec 9, 2011).
- [12] M. Cucchiari, E. F. Terwilliger, D. Kohn, H. Madry, J Cell Mol Med 13, 2476 (Aug, 2009).
- [13] M. Cucchiari et al., Arthritis Rheum. 56, 158 (2007).
- [14] D. Wubbenhorst et al., Arthritis Rheum 62, 2037 (Jul, 2010).
- [15] M. Cucchiari, M. Ekici, S. Schetting, D. Kohn, H. Madry, Tissue Eng Part A 17, 1921 (Aug, 2011).
- [16] C. W. Ha, M. J. Noh, K. B. Choi, K. H. Lee, Cytotherapy 14, 247 (Feb, 2012).

Abschnitt a:
Zell- und Gewebeforschung

Posttraumatischer Gewebeschaden

Ioannis Stratos, Thomas Mittlmeier

Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsmedizin Rostock

Akute Verletzungen des Bewegungsapparates sind oft mit bleibenden Schäden, Schmerzen und Behinderung vergesellschaftet welche nicht selten zur signifikanten Einbuße der Lebensqualität führen. Von einer volkswirtschaftlichen Perspektive zeichnen sich akute Traumata des Bewegungsapparates sowie zahlreiche Trauma-bedingte Komplikationen oftmals durch eine ausgedehnte Rehabilitationszeit, sowie einer prolongierten Arbeitsunfähigkeit aus [1]. Aktuelle Analysen korrelieren den Anstieg der Lebenserwartung unserer Gesellschaft mit einem äquivalenten Anstieg der Trauma-bedingten Kosten. Diese Kosten sind unmittelbar, nämlich in den nächsten 10-20 Jahren, zu erwarten [1]. Es bleibt weiterhin unbestritten, dass Verletzungen des Bewegungsapparates einen erheblichen Einfluss auf unsere Gesellschaft aufweisen und somit die schnelle, effiziente sowie kausale Therapie einen großen Stellenwert besitzen wird.

Um suffiziente therapeutische Ansätze nach Trauma-Induktion entwickeln zu können, ist ein detailliertes Wissen der Pathophysiologie vom Trauma nötig. Bei den meisten Geweben des Bewegungsapparates regeneriert das lädierte Organ durch drei sich zeitlich überlappende Phasen. Nach einer externen Krafteinwirkung welche zur Destruktion der typischen Organanatomie führt (Trauma), kommt es zu einer initialen Inflammations- und Nekrosephase, die im Verlauf von proliferativen, angiogenen und apoptotischen Prozessen gefolgt wird. Diese Prozesse werden zu einer späteren Phase von Fibrose komplettiert wodurch das geschädigte Gewebe meistens insuffizient mit Narbenbildung heilt. Diese Phasen der Regeneration sind sowohl für Haut, Muskeln als auch für Sehnen und Ligamente beschrieben. Ziel moderner therapeutischer Ansätze ist es die Regeneration des geschädigten Gewebes so zu modulieren, dass die anfangs stattfindende Degeneration (im Sinne der Nekrose und der Inflammation) reduziert wird und zeitgleich ein Reiz zur Geweberegeneration (im Sinne einer hohen Proliferation, reduzierten Apoptose und ansteigenden Angiogenese) gesetzt wird. Eine möglichst narbenfreie Wiederherstellung mit einer nahezu normalen Gewebeanatomie wird im Idealfall (als Goldstandard) der Behandlung angestrebt. Die Gewebefunktion sollte dabei nicht vernachlässigt werden da diese als wichtigster „read out parameter“ der angewandten Therapie betrachtet werden muss.

Die optimale Behandlung des posttraumatischen Gewebeschadens würde im Idealfall alle oben genannte Eigenschaften kombinieren. Da solch eine Idealtherapie für kein Gewebe bislang bekannt ist, konzentrieren sich Heilverfahren auf experimenteller Ebene auf die Modulation der einzelnen Phasen nach dem Trauma um letztlich dadurch die Regeneration zu fördern. So ist beschrieben, dass Wachstumsfaktoren [2,3], transplantierte transgene und nicht-transgene Zellen enkapsuliert oder nicht-enkapsuliert in bestimmte Trägersubstanzen oder sogar kleine Moleküle, die einzelne Phasen der Regeneration signifikant modulieren können [4]. Weiterhin sind zahlreiche Proteine,

Biomaterialien, Medikamente und antioxidative Substanzen bekannt, welche die Gewebeheilung schneller und effizienter vorantreiben [4].

Da eine Vielzahl von regenerativ wirkenden Substanzen bekannt ist, aber nur wenige den Weg von der Laborbank zur Klinik gefunden haben (z. B. Verwendung von FGF bei Verbrennungen [5] oder Anwendung von BMPs [6] bei der Knochenregeneration), stellt die translationale Forschung einen wesentlichen Forschungsschwerpunkt in der Orthopädie und Unfallchirurgie dar. Ihr Ziel ist es humanorientiert die tierexperimentell erhobenen Daten zu evaluieren und auf den Menschen zu übertragen. Dabei sollten anwendungsbezogene Probleme, welche Fragestellungen bearbeiten wie Kosteneffizienz der Therapie, Gewebespezifität der Substanz oder Toxizitätsanalysen, nicht vernachlässigt werden. Neben- oder Wechselwirkungen der Therapie sind ebenfalls Fragestellungen welche erst zu späteren Zeitpunkten oder besser im Rahmen von klinischen Studien evaluiert werden sollten.

Auf die Frage, ob es in der nahen Zukunft dazu kommen wird, dass man den posttraumatischen Gewebeschaden mit einer speziellen Therapie total beheben kann, müssen wir behaupten, dass dies wohl zumindestens für die kommende Jahrzehnte „science fiction“ bleiben wird. Was allerdings absehbar ist, ist dass eine derzeit im Tierexperiment etablierte regenerative Therapie (wie z. B. Wachstumsfaktorentherapie) den posttraumatischen Gewebeschaden erheblich reduzieren wird und somit adjuvant zu herkömmlichen Behandlungsmethoden am Menschen angewandt werden kann.

Literatur

- [1] Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States: Prevalence, Societal and Economic Cost. AAOS 2008; Chapter 1.
- [2] Wicker, Jordan, und Kenneth Kamler. 2009. „Current concepts in limb regeneration: a hand surgeon’s perspective“. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1172:95–109.
- [3] Stratos I, Madry H, Rotter R, Weimer A, Graff J, Cucchiaroni M, Mittlmeier T, Vollmar B. Fibroblast growth factor-2-overexpressing myoblasts encapsulated in alginate-spheres increase proliferation, reduce apoptosis, induce adipogenesis, and enhance regeneration following skeletal muscle injury in rats. (2011) *Tissue Eng Part A*. 17:2867-2877.
- [4] Grefte, Sander, Anne Marie Kuipers-Jagtman, Ruurd Torensma, und Johannes W Von den Hoff. 2007. „Skeletal muscle development and regeneration“. *Stem Cells and Development* 16:857–868.
- [5] Fu, X, Z Shen, Y Chen, J Xie, Z Guo, M Zhang, und Z Sheng. (2008) Randomised placebo-controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second-degree burns. *Lancet*. 352: 1661–1664.
- [6] Gautschi OP, Frey SP, Zellweger R. Bone morphogenetic proteins in clinical applications. (2007) *ANZ J Surg*. 77:626-631.

Abschnitt a:
Zell- und Gewebeforschung

Immunologische Modulation der Pathophysiologie nach Polytrauma

Frank Hildebrand¹, Martijn van Griensven², Dirk Henrich³, Stefanie B. Flohé⁴, Sascha Flohé⁵, Mario Perl⁶, Markus Huber-Lang⁷

¹ Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Aachen

² Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Experimentelle Unfallchirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

³ Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Johann-Wolfgang Goethe Universität Frankfurt

⁴ AG Chirurgische Forschung, Klinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Essen

⁵ Klinik für Unfall- und Handchirurgie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

⁶ Klinik für Unfallchirurgie, Hand-, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Ulm

⁷ Klinische und Experimentelle Traumaimmunologie, Klinik für Unfallchirurgie, Hand-, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Eine schwere Mehrfachverletzung führt in nahezu der Hälfte der Fälle zur Entwicklung einer Ganzkörperentzündung („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS) [1]. Ist beim SIRS eine Infektion mit Mikroorganismen nachgewiesen, handelt es sich definitionsgemäß um eine Sepsis. Eine aktuelle Analyse von nahezu 30.000 Mehrfachverletzten im DGU-Traumaregister zeigt, dass ein zunehmender Traumaschweregrad mit einer zunehmenden Inzidenz der Sepsis einhergeht, die beim schwerverletzten Patienten eine in der letzten Dekade unverändert hohe Krankenhausletalität von 20 % erreicht [2]. Trotz deutlicher Fortschritte im frühen ausgewogenen chirurgischen und anästhesiologischen Traumamanagement ist bis heute die unverhältnismäßige Entzündungsantwort nach muskuloskelettalem Trauma gefürchtet und in ihrer Vielschichtigkeit [3,4] und schweren Ausprägung immer noch eine Herausforderung sowohl für den Kliniker als auch für den Forscher. Dieses gilt aufgrund der demographischen Veränderungen zunehmend auch für ältere Patienten nach schwerem Trauma.

Die Entzündungsantwort nach muskuloskelettalem Trauma

Frakturen, Gelenk-, Weichteil- und Gewebeverletzungen führen zunächst zu einer überwiegend lokal ausgerichteten Entzündungsreaktion zur Eingrenzung und Ausheilung des entstandenen Schadens. Das initiale Trauma („first hit“) stellt für den Körper durch Eindringen von Mikroorganismen und deren körperfremden Strukturen („pathogen-associated molecular patterns“, PAMP) [5] über äußere Wunden und Barriereverletzungen (z. B. Blut-Darm-Schranke) eine exogene Gefahr dar. Die Verletzung ist jedoch stets auch mit einer endogenen Gefahr verbunden [6]. Durch den traumatischen Zelluntergang kommt es zum Integritätsverlust der Zellmembran und zur Bildung und Freisetzung von körpereigenen Gefahrenmolekülen („danger-associated molecular patterns“, DAMP) [7]. Dadurch kommt es zu einer rapiden Aktivierung von Proteasen, insbesondere des Gerinnungs- [8] und Complementsystems [9], zur neuroendokrinen Stressreaktion [10] sowie zu einem massiven

ATP-Verlust und einer Freisetzung von „heat shock proteins“ (HSP) [11-13]. Die Gerinnungs- und Complementaktivierungsprodukte, Neurotransmitter, HSP und ATP agieren als Gefahrensignal mit Ortungs- und Verstärkerfunktion und rufen eine Entzündungsreaktion des angeborenen Immunsystems hervor [14]. Über entsprechende PAMP/DAMP-Rezeptoren (z. B. Toll-like Rezeptoren, Complementrezeptoren) wird die Gefahr erkannt und an das zelluläre Abwehrsystem weiter übermittelt [15]. Die folgende komplexe Signaltransduktion [16] und differentielle Gen-Transkription [17] führt als Zellantwort in Leukozyten zur gezielten Chemotaxis, Freisetzung von Zytokinen / Chemokinen (z. B. IL-1 β , IL-6, IL-10), Sauerstoffradikalbildung sowie zur phagozytotischen Aktivitätssteigerung [4], die allesamt zur Klärung der Gefahrensituation im Sinne einer lokalisierten und geregelten Entzündungsantwort beitragen. Wenn sich dabei jedoch klinisch mindestens zwei von vier Parametern (Leukozytose bzw. Leukopenie, Fieber bzw. Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe) finden, ist die Entzündungsantwort nicht mehr lokalisiert, sondern wird als SIRS eingestuft [18]. Die posttraumatische Gefahrenantwort der Abwehrzellen der „ersten Verteidigungsfront“ (Neutrophile Granulozyten und Monozyten/Makrophagen) mit dem entsprechenden Zytokin / Chemokin-Netzwerk [19] weist nahezu synchron ein sowohl pro-inflammatorisches (SIRS) als auch anti-inflammatorisches Wirkungsprofil („compensatory anti-inflammatory response syndrome“, CARS) auf [20]. Während eine überschießende SIRS-Reaktion zu einem frühen posttraumatischen Organversagen führt, wird ein stark ausgeprägtes CARS für die erhöhte Anfälligkeit gegenüber einer posttraumatischen Sepsis verantwortlich gemacht. Das CARS ist mit einer Erschöpfung verschiedener Komponenten, insbesondere von Zellen des angeborenen Immunsystems verbunden. Daher spricht man auch von einer Immunparalyse oder posttraumatischen Immundysfunktion, die möglicherweise wie das SIRS durch endogene bei Gewebeschädigung freigesetzte Moleküle wie HSP70 vermittelt wird [13]. In diesem Zusammenhang wurden durch die Arbeitsgruppen unterschiedliche Aspekte der Regulation von Konzentration und Funktion verschiedener Bestandteile des angeborenen und erworbenen Immunsystems und deren Mediatoren nach Polytrauma untersucht [21-25]. Die detaillierte Untersuchung von zellulären Funktionen verschiedener Leukozytenpopulation und insbesondere deren Interaktion ermöglicht ein zunehmend besseres Verständnis der posttraumatischen Immunreaktion. So sind zum Beispiel die neutrophilen Granulozyten nach einem schweren Trauma nicht nur massiv aktiviert und tragen über die Freisetzung von Proteasen und reaktiven Sauerstoffspezies zum „leakage syndrome“ entscheidend bei, sondern sind auch in ihrer Lebenszeit durch eine Störung der spontanen Apoptose gestört, was ihre Aktivität weiter verstärken kann [26].

Im weiteren Verlauf kann das Entzündungsgeschehen durch „second hits“ (z. B. Ischämie-Reperfusion, ausgedehnte Operationen, anästhesiologische Interventionen, Beatmungsregime, Infektionen) durch die Auseinandersetzung mit weiteren PAMPs und DAMPs weiter angetrieben und schließlich grundlegend gestört werden [4]. Systemisch scheinen eine Funktionsstörung der Regulationssysteme (z. B. Proteasenhemmung) und ein Ungleichgewicht der pro- und anti-inflammatorischen Entzündungsantwort zur Entkoppelung der inter- und intrazellulären Kommunikation zu führen. Die enthemmten Entzündungsmediatoren führen im Zusammenspiel mit einem Gewebesauerstoffmangel (Hypoxämie) und einem Energiemangel (ATP-Verbrauch) [27] zu einem Zusammenbruch der Zellmembranintegrität und zu einer vermehrten Durchlässigkeit natürlicher Barrieren (z. B. Blut-Luft-, Blut-Darm-, Blut-Hirn-Schranke) [28]. Dadurch kommt es erneut

zum vermehrten Eindringen von PAMPs und DAMPs in die Zirkulation, die Entzündungsantwort eskaliert und führt zur weiteren Dysfunktion auf Molekül-, Zell-, Gewebe-, Organ- und Mehrorgan-Ebene [4] (Abbildung 5.6).

Neben Studien zur Untersuchung des pathophysiologischen Hintergrundes wurden in den verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedliche Ansätze zur protektiven Modulation der Immunantwort nach Trauma durchgeführt. So konnte in den bisherigen Arbeiten nach hämorrhagischem Schock eine Abschwächung der frühen Inflammation sowie ein verbessertes Überleben bei akuter Alkoholintoxikation und nach Applikation von Simvastatin beobachtet werden [29,30]. In anderen Studien wurde die Interaktion zwischen dem endokrinen System und dem Immunsystem untersucht. Hierbei konnte eine protektive Immunmodulation insbesondere durch Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Finasterid erreicht werden [31,32]. Mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen wie GM-CSF und Interferon- γ kann die Dysfunktion von Monozyten nach Polytrauma im Rahmen einer Immunparalyse antagonisiert werden [33]. Ein weiterer möglicher Therapieansatz ist die posttraumatische Induktion einer kontrollierten Hypothermie, deren Einsatz sich in einer multizentrischen Studie im Großtiermodell protektiv auf die Entzündungsreaktion und Organfunktion auswirkte [34]. Im Rahmen von Untersuchungen zu der Bedeutung der posttraumatischen Apoptose pulmonaler Epithelzellen bei der Entstehung des Lungenversagens werden pharmakologische Inhibitoren und zellspezifische Genregulatoren zur Bearbeitung dieser Fragestellung eingesetzt [35,36].

Die Identifizierung von Risikopatienten nach schweren Verletzungen könnte durch eine Adaptierung der Behandlungsstrategie zusätzlich zu einer Reduktion der Inzidenz posttraumatischer Komplikationen führen. In bisherigen Untersuchungen an Serumproben verunfallter Patienten wurde die diagnostische und prognostische Wertigkeit verschiedener Parameter (fatty acid binding protein [FABP], clara cell protein [CC]-16, S-100B, Interleukin-6 [IL-6]) nachgewiesen [37-39]. Da in diesem Forschungsfeld regelhaft neue Mediatoren in den Fokus des Interesses der Forscher rücken, ist durch das „Netzwerk Traumaforschung“ der Sektion Grundlagenforschung der DGOU eine multizentrische Serumdatenbank schwerverletzter Patienten initiiert worden [40]. Diese Einrichtung wird in Zukunft schnell und effektiv die Wertigkeit neuer Mediatoren anhand eines gut charakterisierten Patientenkollektivs ermöglichen.

Trotzdem sind zum weiteren Verständnis der posttraumatischen Immunreaktion weiterhin Forschungsaktivitäten insbesondere im Bereich der zellulären Immunantwort und der lokalen Reaktion in verschiedenen Kompartimenten notwendig, wobei letzteres sich wegen dem limitierten Zugang im Patienten vornehmlich nur im Tierexperiment erforschen lassen wird.

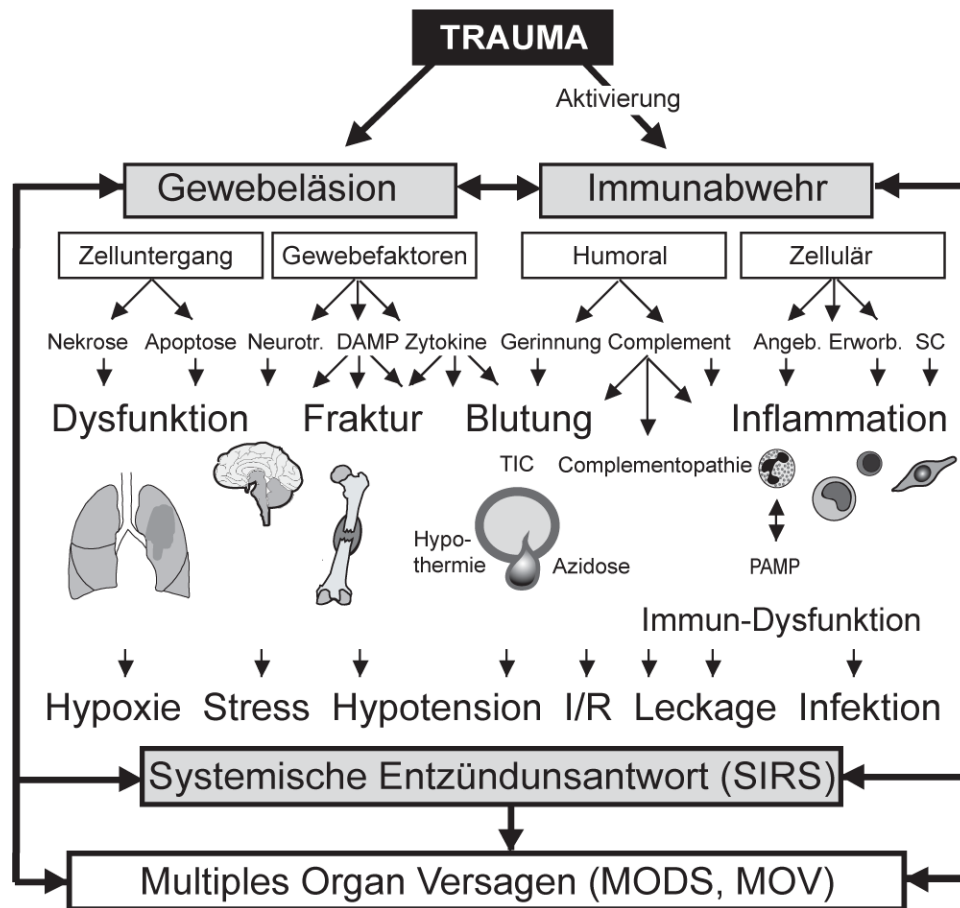


Abbildung 5.6: Pathophysiologie der Entzündungsantwort nach schwerem Gewebetrauma. Neurotr.=Neurotransmitter, DAMP="danger-associated molecular pattern", Angeb.=angeboren, Erworb.=erworben, SC=Stammzelle, TIC=Trauma-induzierte Coagulopathie, I/R=Ischämie und Reperfusion, SIRS="systemic inflammatory response syndrome", MODS=Multiples Organdysfunktionssyndrom, MOV=Multiples Organversagen

Literatur

- [1] Hildebrand F, Mommsen P, Frink M, van Griensven M, Krettek C. Genetic Predisposition for Development of Complications in Multiple Trauma Patients. Shock 2011, 35:440-448.
- [2] Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, Neugebauer E, Maegele M. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: An analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Trauma Society*. Crit Care Med 2011, 39:621-628.
- [3] Neugebauer EA, Tjardes T, Multidisciplinary Working Group on Complexity. New approaches to shock and trauma research: learning from multidisciplinary exchange. J Trauma 2004, 56:1156-65.
- [4] Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. Injury 2005, 36:691-709.
- [5] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002, 420:885-891.
- [6] Gebhard F, Huber-Lang M. Polytrauma – Pathophysiology and management principles. Langenbecks Arch Surg. 2008 Nov;393:825-31.
- [7] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. Science 2002;296:301-305.
- [8] Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B, The AG Polytrauma of the German Trauma Society [DGU]. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. Injury 2007, 38:298-304.
- [9] Burk AM, Martin M, Flierl MA, Rittirsch D, Helm M, Lampl L, Bruckner U, Stahl GL, Blom AM, Perl M, Gebhard F, Huber-Lang M. Early complementopathy after multiple injuries in humans. Shock. 2012, 37:348-354.
- [10] Tracey KJ. The inflammatory reflex. Nature 2002, 420:853-859.

- [11] Junger WG. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nat Rev Immunol* 2011, 11:201-212.
- [12] Schneider EM, Vorlaender K, Ma X, Du W, Weiss M. Role of ATP in trauma-associated cytokine release and apoptosis by P2X7 ion channel stimulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2006, 1090:245-252.
- [13] Flohé SB, Bangen JM, Flohé S, Agrawal H, Bergmann K, Schade FU. *Shock* 2007, 27:494
- [14] Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 2008, 8:279-89.
- [15] Köhl J. Self, non-self, and danger: a complementary view. *Adv Exp Med Biol* 2006, 586:71-94.
- [16] Majetschak M, Borgermann J, Waydhas C, Obertacke U, Nast-Kolb D, Schade FU. Whole blood tumor necrosis factor-alpha production and its relation to systemic concentrations of interleukin 4, interleukin 10, and transforming growth factor-beta1 in multiply injured blunt trauma victims. *Crit Care Med* 2000, 28:1847-53.
- [17] Biberthaler P, Bogner V, Baker HV, Lopez MC, Neth P, Kanz K-G, Mutschler W, Jochum M, Moldawer LL. Genome-wide monocytic mRNA expression in polytrauma patients for identification of clinical outcome. *Shock* 2005, 24:11-19.
- [18] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992, 20:864-874.
- [19] Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg.* 2000, 135:291-295.
- [20] Bone R. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996, 24:1125-1128.
- [21] Henrich D, Maier M, Relja B, Trendafilov P, Schiessling S, Wirth M, Ottilinger T, Nielsen AK, Wyen H, Marzi I. Significant decline of peripheral myeloid dendritic cells following multiple trauma. *J Surg Res* 2009, 154:239-45.
- [22] Maier M, Geiger EV, Henrich D, Bendt C, Wutzler S, Lehnert M, Marzi I. Platelet factor 4 is highly upregulated in dendritic cells after severe trauma. *Mol Med* 2009, 15:384-91.
- [23] Biberthaler P, Bogner V, Baker HV, Lopez MC, Neth P, Kanz KG, Mutschler W, Jochum M, Moldawer LL. Genome-wide monocytic mRNA expression in polytrauma patients for identification of clinical outcome. *Shock.* 2005, 24:11-9.
- [24] Bogner V, Stoecklein V, Richter P, Suren C, Teupser D, Kanz KG, Biberthaler P, Mutschler W. Increased activation of the transcription factor c-Jun by MAP kinases in monocytes of multiple trauma patients is associated with adverse outcome and mass transfusion. *J Surg Res* 2012, 178:385-9.
- [25] Barkhausen T, Frerker C, Putz C, Pape HC, Krettek C, van Griensven M. Depletion of NK cells in a murine polytrauma model is associated with improved outcome and a modulation of the inflammatory response. *Shock* 2008, 30:401-10.
- [26] Paunel-Görgülü A, Kirichevska T, Lögters T, Windolf J, Flohé S. Molecular mechanisms underlying delayed apoptosis in neutrophils from multiple trauma patients with and without sepsis. *Mol Med.* 2012, 18:325-35.
- [27] Seekamp A, Hildebrand F, van Griensven M, Grotz M, Tscherne H. Role of adenosine triphosphate [ATP] in trauma-induced and elective hypothermia. *Zentralbl Chir* 1999, 124:1017-29.
- [28] Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, Lee ES, Wu MH, Yuan SY. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation. *Expert Rev Mol Med* 2009, 30:11-19.
- [29] Relja B, Höhn C, Bormann F, Seyboth K, Henrich D, Marzi I, Lehnert M. Acute alcohol intoxication reduces mortality, inflammatory responses and hepatic injury after haemorrhage and resuscitation in vivo. *Br J Pharmacol* 2012, 165:1188-99.
- [30] Relja B, Lehnert M, Seyboth K, Bormann F, Höhn C, Czerny C, Henrich D, Marzi I. Simvastatin reduces mortality and hepatic injury after hemorrhage/resuscitation in rats. *Shock* 2010, 34:46-54.
- [31] Barkhausen T, Hildebrand F, Krettek C, van Griensven M. DHEA-dependent and organ-specific regulation of TNF-alpha mRNA expression in a murine polymicrobial sepsis and trauma model. *Crit Care* 2009; 13:R114.
- [32] Zeckey C, Andruszkow H, Neunaber C, Frink M, Schirmer B, Mommsen P, Barkhausen T, Krettek C, Hildebrand F. Protective effects of finasteride on the pulmonary immune response in a combined model of trauma-hemorrhage and polymicrobial sepsis in mice. *Cytokine* 2011, 56:305-311.

- [33] Flohé S, Lendemans S, Selbach C, Waydhas C, Ackermann M, Schade FU, Kreuzfelder E. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the immune response of circulating monocytes after severe trauma. *Crit Care Med* 2003, 31:2462-9.
- [34] Hildebrand F, Weuster M, Mommsen P, Mohr J, Fröhlich M, Witte I, Keibl C, Ruchholtz S, Seekamp A, Pape HC, Flohe S, van Griensven M. A combined trauma model of chest and abdominal trauma with hemorrhagic shock- description of a new porcine model. *Shock* 2012 [Epub ahead of print]
- [35] Perl M, Chung CS, Perl U, Thakkar R, Lomas-Neira J, Ayala A. Therapeutic accessibility of caspase-mediated cell death as a key pathomechanism in indirect acute lung injury. *Crit Care Med* 2010, 38:1179-86.
- [36] Perl M, Hohmann C, Denk S, Kellermann P, Lu D, Braumüller S, Bachem MG, Thomas J, Knöferl MW, Ayala A, Gebhard F, Huber-Lang MS: Role of activated neutrophils in chest trauma induced septic ALI. *Shock* 2012, 38:98-106.
- [37] Wutzler S, Lehnert T, Laurer H, Lehnert M, Becker M, Henrich D, Vogl T, Marzi I. Circulating levels of Clara cell protein 16 but not surfactant protein D identify and quantify lung damage in patients with multiple injuries. *J Trauma* 2011, 71:E31-6.
- [38] Relja B, Szermutzky M, Henrich D, Maier M, de Haan JJ, Lubbers T, Buurman WA, Marzi I. Intestinal-FABP and liver-FABP: Novel markers for severe abdominal injury. *Acad Emerg Med* 2010, 17:729-35
- [39] Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kanz KG, Hoecherl EF, Jonas F, Marzi I, Leucht P, Jochum M, Mutschler W. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 2005, 25:446-53.
- [40] Huber-Lang M, Flohé SB, Marzi I. Trauma research net of the German Society for Orthopaedics and Trauma Surgery. *Unfallchirurg*. 2011, 114:825-8.

Kapitel 5.b

Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Grundlagenforschung

Abschnitt b: Tissue Engineering

Tissue Engineering	78
Tissue Engineering bei Knochendefekten	81
Gewebe-Charakterisierung	84

Abschnitt b: Tissue Engineering

Tissue Engineering

Wiltrud Richter

*Forschungszentrum für Experimentelle Orthopädie, Department für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie,
Universitätsklinikum Heidelberg*

Beeinträchtigungen und Verletzungen des Bewegungsapparats stellen weltweit einen massiven wirtschaftlichen Kostenfaktor und trotz intensiver Forschung immer noch eine medizinische Herausforderung dar.

Das Tissue Engineering (TE) bietet nachhaltige Konzepte zur Regeneration der Morphologie und der biologischen Funktion von beschädigtem Gewebe und umfasst neue Strategien zur Rekonstruktion der mechanischen Eigenschaften und chemischen Zusammensetzung im Sinne einer vollständigen Wiederherstellung. Neue Therapiemöglichkeiten lassen sich hauptsächlich den Gebieten der in situ Regeneration sowie dem eigentlichen Gewebeersatz zuordnen. Bei der in situ Regeneration liegt das Hauptaugenmerk auf der Stimulation endogener Reparaturmechanismen, wobei das geschädigte Gewebe durch Anwendung von Biomaterialien und Faktoren jedoch ohne Zugabe vitaler Komponenten stimuliert wird. Beim Gewebeersatz hingegen soll eine vollständige Wiederherstellung, Erhaltung und Verbesserung biologischer Gewebe mit Hilfe von Ansätzen erfolgen, die stets eine vitale Komponente enthalten.

Biomaterialien

Im Mittelpunkt künftiger Entwicklungen des Fachgebiets stehen neuartige Biomaterialien in Form von biofunktionalisierten Hydrogelen, elektrogesponnenen Nanofasern und 3D-Nanomatrices, die mit multiplen funktionellen Gruppen für verbessertes Tissue Engineering ausgestattet werden können, um die extrazelluläre Matrix möglichst naturgetreu zu imitieren. Die Form und Funktionalisierung dieser Materialien kann nahezu beliebig verändert und modifiziert werden, um sie an verschiedenste Anforderungen des Gewebeersatzes im Bewegungsapparat anzupassen. Hierbei spielen Nanotopographie und Beschichtung eine wichtige Rolle für Zellanhaftung, Morphologie, Beweglichkeit, Proliferation und Genexpression und letzten Endes für den erfolgreichen Aufbau des zu regenerierenden Gewebes. Durch ein tieferes Verständnis der biophysikalischen und chemischen Eigenschaften orthopädischer Implantate werden wir physikalische Kenngrößen wie Steifigkeit und Elastizität sowie die Oberflächenbeschaffenheit von Biomaterialien gezielt als Schlüsselfaktoren zur Verbesserung der Geweberegeneration einsetzen können. Zukunftsweisend beim vorrangigen Ziel, vermehrt biomechanische und biochemische Aspekte zu berücksichtigen ist die Entwicklung einer artfiziellen Extrazellulärmatrix-Struktur in Form von Kompositen aus verschiedenen Biomaterialien, welche eine ideale Mikroumgebung mit mechanischer Stabilität vereinen.

Wachstumsfaktoren

Nachdem in der Vergangenheit mit herkömmlichen Wachstumsfaktoren, wie BMP2 und BMP7, im klinischen Alltag nur bedingt Erfolge erzielt wurden, sieht man zukünftige Potenziale vorwiegend in der Entwicklung von komplexeren Wachstumsfaktorcocktails mit einer einstellbaren Freisetzungskinetik. Die gezielte molekularbiologische Veränderung von Wachstumsfaktoren hat das Potenzial, positive Merkmale verschiedener Vertreter möglichst in einem Molekül zu vereinen und inhibierende Effekte gezielt zu vermeiden. Zu den Merkmalen solcher Designerwachstumsfaktoren und Wachstumsfaktorcocktails gehört dabei nicht nur die Differenzierung von Vorläuferzellen zu den gewünschten Gewebezellen, sondern vorgeschaltet auch ihre Anlockung, Vermehrung und die Versorgung des Regenerats durch eine Verbesserung der Angiogenese.

Zellen

Zellassozierte Tissue Engineering Strategien sind durch zusätzliche Eingriffe zur primären Zellentnahme, die begrenzte Verfügbarkeit autologer Zellen sowie deren kosten- und zeitaufwändige in vitro Expansion limitiert. Eine inzwischen erfolgte Einstufung zellbasierter Produkte als Pharmazeutikum ist mit weiteren Hürden für ihre Entwicklung verbunden.

Eine zukünftige Herausforderung ist daher, neue Quellen für die Zellgewinnung zu identifizieren, die eine reichliche Entnahme von multipotenten Stammzellen mit dem gewünschten Differenzierungspotenzial ermöglichen und die ggf. universell bei vielen Spendern eingesetzt werden können, um zellbasiertes TE zu verbessern. Um Nachteilen der in vitro Expansion zu umgehen, repräsentieren Zell-homing Strategien eine attraktive Alternative zur autologen Zellimplantation, da sie das Potenzial der körpereigenen Zellen nutzen, um diese am Ort der Gewebereparatur zu konzentrieren. Dies muss unter Zuhilfenahme neuer biologischer oder synthetischer Biomaterialien in Verbindung mit der Applikation von Wachstumsfaktoren unterstützt werden. Zusätzlich gilt es die vor Ort Vermehrung und Differenzierung von Zellen besser zu verstehen und zu prüfen welche Anforderungen an neue Biomaterialien für einen Einsatz in der in situ Regeneration oder des „endogenen Tissue Engineerings“ gestellt werden müssen.

3D-Kultursysteme und Bioreaktoren

Aufgrund der Wichtigkeit der räumlichen Anordnung und Interaktion von Zellen, welche den physiologischen Zustand innerhalb eines Gewebes besser widerspiegeln als die 2D-Kultur, liegt die Zukunft der in vitro Analyse von TE-Konstrukten in verschiedensten 3D-Kultur-Modellen, nicht zuletzt, um den Einfluss extrazellulärer Matrixkomponenten realistischer zu beurteilen. Neben Verkapselungen von Zellen in verschiedensten Hydrogelen, Microdrop-Kulturen oder Basement Membranen sind Bioreaktor-Systeme weiterzuentwickeln, um die Simulation der natürlichen Mikroumgebung innerhalb von Zell-Biomaterial-Konstrukten zusätzlich zu verbessern. Diese reichen von Rotationssystemen über Perfusionsbioreaktoren bis hin zur mechanischen oder elektromagnetischen Stimulation von Zell-Matrix-Konstrukten. Die Kombination von Zellen, Biomaterialien und Bioreaktoren hat einen enormen Entwicklungsbedarf in der Zukunft.

Bedeutung für die Patientenversorgung und die Volkswirtschaft

In Anbetracht der demografischen Entwicklung mit einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung, sich verändernden medizinischen Möglichkeiten und steigenden Erwartungen an Gesundheits- und Aktivitätszustand, kommt innovativen und verlässlichen Regenerationsstrategien eine immer wichtigere Bedeutung zu. Das Tissue Engineering hat mit allen seinen Facetten das Potenzial, die Lebensqualität für viele, insbesondere für ältere Patienten, zu verbessern. Die enorm gesteigerte wissenschaftliche Grundlagenforschung im Bereich des Tissue Engineering hat bereits zu einer starken Vielfalt an Biomaterialien und deren Kombination mit unterschiedlichsten autologen Zellquellen geführt. Die Transplantation von autologen Zellen in der orthopädisch regenerativen Medizin stellt den Prototypen der personalisierten Medizin und zweifelsohne einen großen Fortschritt dar. Gleichzeitig ist es in der personalisierten Medizin jedoch erschwert, sämtliche neuentwickelte Anwendungsformen in adäquaten klinischen Studien zu evaluieren, insbesondere weil ein Therapeutikum für nur eine Person einen immensen Kostenfaktor darstellt. Des Weiteren besteht ein Spannungsfeld zwischen ausgezeichneter, studienbasierter Evidenzlage mittels einer Vielzahl an Studienteilnehmern und der Variabilität, welche aus maßgeschneiderten, patientenspezifischen Therapien hervorgeht.

Entscheidend für die klinische Bedeutung der aufgezeigten Neuentwicklungen in der Zukunft ist jedoch eine ausgewogene Risk-Reward-Balance zwischen Wissenschaftlern und Anwendern, kommerziellen Herstellern sowie regulatorischen Behörden, um Kliniken und somit letztendlich den Patienten mit sicheren, hochwirksamen und ökonomisch erfolgreichen Produkten versorgen zu können.

Abschnitt b: Tissue Engineering

Tissue Engineering bei Knochendefekten

Caroline Seebach, Ingo Marzi

Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universität Frankfurt

Beim *Bone Tissue Engineering* wird die Herstellung eines künstlichen Knochengewebeersatzes aus vitalen Komponenten außerhalb des Körpers verfolgt, um die schmerzhaft und defektbildende autogene Spongiosatransplantation in der operativen Behandlung ersetzen und ihre osteogene Potenz übertreffen zu können. Dafür werden regenerative Zellen durch Biomaterialien unterstützt, die zusätzlich mit Biomolekülen ausgestattet sein können (VEGF, BMP) [1,2], bevor sie als Biokomposite transplantiert werden. Biomaterialien werden aufgrund der Biokompatibilität, Zelladhäsion und ihren biomechanischen Eigenschaften ausgewählt. Die Oberflächen von Biomaterialien können zu den bei der Herstellung angewandten Techniken zur Oberflächengestaltung biochemisch funktionalisiert werden, so dass zelluläre Prozesse wie Adhäsion, Proliferation und Differenzierung gesteuert und verbessert werden [3]. Außerdem ist die innere und äußere Struktur des Biomaterials mit interkonnektierendem Porensystem entscheidend, um das Einwachsen von regenerativen Zellen zu ermöglichen.

Für die Besiedlung von Biomaterialien, welche Form und Biomechanik des Konstruktes zunächst bestimmen, ist die Auswahl der Zellen wichtig, die ihre eigene spezifische extrazelluläre Matrix synthetisieren und so die mechanischen Eigenschaften des gesamten Konstruktes verändern. Neben der Anwendung von primären Osteoblasten oder MSC, welche die Knochenmatrix bilden können, zeigt die Verwendung von Endothelialenprogenitorzellen (EPC) präklinisch eine verbesserte frühe Vaskularisierung im Knochendefekt, so dass das Zellgemisch von MSC und EPC die Knochenheilung deutlich verbessert [4]. Die Optimierung von Zellzahl pro Defektgröße, Zellzahlverhältnissen, Kultivierungsbedingungen und Interaktionen mit Biomaterialien bezüglich Adhäsion, Proliferation und Differenzierungszustands ist Gegenstand von Untersuchungen [5]. Limitierend hierbei ist derzeit die klinische Anwendung von autologen Zelltherapeutika mit temporärer Ex-vivo-Kultivierung, da der biologische Effekt von Differenzierungsvorgängen, Telomerverkürzung, Zellalterung oder genotoxischen Effekten nicht abschließend geklärt ist.

Ein weiterer Ansatz besteht in der Verwendung eines autologen, aufgereinigten Knochenmarksaspirats ohne kulturelle Vermehrung (BMC, bone marrow derived mononuclear cells), da die Applikation von Mischzellpopulationen mesenchymaler und hämatopoetischer Progenitorzellen unterschiedlicher Differenzierungsstufen vorteilhaft für eine osteogene Regeneration zu sein scheint [6,7]. Hierfür scheint die Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben zur Zelltherapie sowie die Durchführung klinischer Studien trotz eines erheblichen logistischen und personellen Aufwands mit entsprechend hohen Kosten möglich zu sein und ist Ziel der derzeitigen Forschung.

Neben der zellbasierten Therapie zur Knochenregeneration existieren weitere innovative Orthobiologika wie die Ankerproteine, die die osteoblastäre Adhäsion fördern: Fibronectin, Peptid-15 oder RGD-Sequenzen (RGD: Arginin, Glyzin, Asparaginsäure). Auch Wachstumsfaktoren wie TGF β , VEGF oder PDGF fördern die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten, aber auch der nutritiven Blutversorgung [8,9]. Ob die klinische Anwendung zusätzlich zu einer Zelltherapie sinnvoll und erforderlich ist, ist bei den bisher verfügbaren Daten widersprüchlich und nicht ausreichend reliabel.

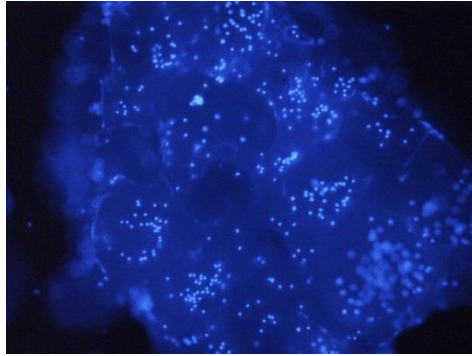


Abbildung 5.7: Zellbasierte Therapie zur Knochendefektheilung: gute Adhäsion von BMC (bone marrow-derived mononuclear cells) auf unbeschichtetem β -Tricalciumphosphat, DAPI-Färbung

Mögliche Bedeutung für die Patientenversorgung und Volkswirtschaft

Vom klinisch-therapeutischen Gesichtspunkt her sollte das Konzept der zellbasierten Therapie mit Zellanreicherung und optimaler Auswahl von Knochenersatzmaterialien perspektivisch weiterentwickelt werde, so dass in Zukunft auf derzeitigen klinischen, doch einschneidenden Maßnahmen wie Knochensegmentresektion, Segmenttransport über ein bis zwei Jahre mittels Fixateur externe, Entnahmedefekte oder Entnahmeschmerzen möglicherweise verzichtet werden kann. Auch die zunehmende Alterung der Bevölkerung erfordert neue Verfahren, da im hohen Alter die eben genannten Techniken nicht mehr anwendbar sind und weitere Probleme wie Knochendefekte bei Prothesenwechseln und Frakturen zunehmen werden.

Fernziel ist die Herstellung eines primär stabilen, biologischen Knochenersatzes mit einem konfektionierten, biodegradierbaren Vitalimplantat und körpereigenen Zellen.

Literatur

- [1] Schliephake H et al, Angiogenic functionalisation of titanium surfaces using nano-anchored VEGF- an in vitro study. ECM.23:161-169, 2012.
- [2] Kaipel M et al, BMP-2 but not VEGF or PDGF in fibrin matrix supports bone healing in a delayed-union rat model.J Orthop Res. Epub ahead of print, 2012.
- [3] Schultheiss J et al. Mesenchymal stem cell (MSC) and endothelial progenitor cell (EPC) growth and adhesion in six different bone graft substitutes. Eur J Trauma Emerg Surg,37: 635-644, 2011,
- [4] Seebach C et al. Improved bone formation and bone maturation by implanted humane bone marrow-derived mononuclear cells (BMC) accelerated healing of a large bone defect in rats. Oral talk, LOEWE Symposium (Frankfurt), 2012.
- [5] Henrich D et al, Simultaneous cultivation of human endothelial like differentiated precursor cells and human marrow stromal cells on beta-Tricalciumphosphate. Tissue Eng Part C Methods. 15(4):551-60, 2009.

- [6] Seebach C et al, Endothelial progenitor cells and mesenchymal stem cells seeded onto beta-TCP granules enhance early vascularization and bone healing in a critical size defect in rats. *Tissue Eng Part A*.16(6):1961-70, 2010.
- [7] Jäger M et al, Bone marrow concentrate- optimal for bone repair! *Langenbecks Arch Surg*. 394:940, 2009.
- [8] Saller MM et al, Increased stemness and migration of human mesenchymal stem cells in hypoxia is associated with altered integrin expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jun 1. [im Druck]
- [9] Mehta M et al, Biomaterial delivery of morphogens to mimic the natural healing cascade in bone. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012 May 22. [im Druck]

Abschnitt b: Tissue Engineering

Gewebecharakterisierung

Markus Schwarz

*Sektion experimentelle Orthopädie und Unfallchirurgie Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum;
Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim*

Gewebe, welches dem Stütz - und Bewegungsapparat zuzuordnen ist, besitzt Eigenschaften, welche die Statik und Lokomotion des Menschen ermöglichen und *vice versa* ist Gewebe dann dem Stütz - und Bewegungsapparat zuzuordnen, wenn es solche Eigenschaften aufweist.

Um welche Gewebe es sich dabei handelt kann deduktiv erschlossen werden, also aus der funktionellen Betrachtung heraus, aber besonders klinische Phänomene offenbaren Organgewebe, welche einer besonders hohen Beanspruchung ausgesetzt sind, unter der Annahme, dass dort auch am ehesten ein Verschleiß oder gar Versagen auftritt. Allerdings reicht diese rein technische Herangehensweise nicht aus, die Eigenschaften hinreichend zu charakterisieren, da jedes biologische Gewebe die Eigenschaft zur Regeneration besitzt. Letztere beeinflusst zusätzlich die jeweilige Kondition des Individuums sowie des Organs, mit dem entsprechenden Gewebe.

In der muskuloskelettalen Ausstattung eines Individuums kann man die lokomotiven Anteile von den eher passiven Anteilen unterscheiden; letztere unterliegen statischen und dynamischen Belastungsmustern die einem vielfachen der von außen wirkenden Kräfte entsprechen können, denken wir an die Forschungsergebnisse der Gruppe um Prof. Dr. Georg Bergmann, Berlin, zu den Gelenkkraften *in vivo* (www.orthoload.com).

Die Charakterisierung von Gewebe in der muskuloskelettalen Forschung gestaltet sich somit komplex und kann nur im transdisziplinären Ansatz verstanden und nur interdisziplinär dargestellt werden.

Eine Auflistung der einzelnen Disziplinen die in der Beschreibung des Gewebes in der muskuloskelettalen Forschung eine Rolle spielen könnten, mag wohl immer mangelhaft ausfallen, nachdem die normale Funktion und noch mehr pathologische Veränderungen der Wechselwirkung von molekularbiologischen, biochemischen sowie mechanischen Faktoren aber auch der Zeit, d. h. dem Altern des Individuums, unterliegen.

Die Aufgabe besteht nun darin, tatsächlich die Charaktereigenschaften bzw. die Methoden auszudeuten, welche die Funktionalität des Gewebes und damit des Organs sicher beschreiben.

Zur Beantwortung der Frage ist der Wissenschaftler auf die Verfügbarkeit und die Anwendung technischer Hilfsmittel angewiesen, mit der Konsequenz, dass moderne Technologien zum Einsatz kommen, welche frühere Methoden ergänzen, oder sie langsam ablösen oder sie gar ersetzen.

Ein Beispiel dafür ist die inzwischen weit verbreitet und verfügbare Kernspintechnologie in der Bildgebung.

Die Röntgenaufnahme eines Gelenkes zur Arthrosediagnostik ist der Klassiker und die Arthrosezeichen sind weiterhin gültig. Der fast trivial anmutende Schluss, dass die Verschmälerung des Gelenkspaltes [1] dem Verlust von Gelenkknorpel entspricht erfolgt möglicherweise schon in

einem Stadium der Erkrankung wo ein Therapieansatz in Form einer Behandlung schon verpasst wurde, wenn man an eine Heilung denkt.

Der Einsatz der Magnetresonanztomographie (NMR) vermag da früher Veränderungen ausmachen, allerdings steht noch keine zuverlässige Technik zur Darstellung und Beurteilung z. B. der Degeneration von Knorpelgewebe, Bändern und Kapselgewebe zur Verfügung. Hier sind noch physikalische Hürden zu überwinden und Korrelationen zwischen der NMR Technologie und anderen Darstellungen der Gewebecharakteristik müssen noch gefunden werden. Im Bereich der Bandscheibendiagnostik wird sie bevorzugt eingesetzt weil wasserreiches Weichteilgewebe besonders gut zur Darstellung kommt, so dass u. a. Lageveränderungen z. B. des Nucleus Pulposus gesehen werden können. Die funktionelle Analyse der Bandscheibe könnte von neuen NMR Techniken profitieren, wie etwa der Na⁺ Darstellung, nachdem eine höhere Molarität von Na⁺ in den Proteoglykanen des Nucleus Pulposus nachgewiesen wurde als im umgebenden Gewebe [2].

Dafür steht die computertomographische Anwendung von Röntgenstrahlen als zuverlässige Methode zur Beurteilung der Stabilität knöcherner Strukturen zur Verfügung, besonders wenn eine dreidimensionale Darstellung in ausreichend dünnen Schichten von wenigen Millimetern erfolgt, wobei in mehr experimentellen Ansätzen auch Schichtdicken im Mikrometerbereich möglich sind.

Dennoch lässt die ebenfalls mit Röntgenstrahlen durchgeführte Densitometrie nur bedingt Rückschlüsse auf die (mechanische) Qualität des Knochens zu. Beispielhaft sei hier die densitometrische Beurteilung einer antiosteoporotischen Therapie angesprochen, welche den Endpunkt „Fraktur“ nicht ersetzen kann.

Rasterelektronische Analysen machen den Blick frei auf mikroskopische Strukturen und transmissionselektronische Darstellungen geben Hinweise auf Ultrastrukturen im Nanometerbereich. Allerdings wird die Einordnung in das Ganze umso unübersichtlicher je höher die Auflösung möglich wird.

Das Dilemma dabei ist, dass bildgebende Verfahren i. d. R. zwar die Existenz und Struktur eines Gewebes darzustellen vermögen, auf die Beschaffenheit aber nur deduktiv rückgeschlossen werden kann.

Ähnlich ist die Situation bei der Beurteilung feingeweblicher Präparate mit den klassischen histologischen bzw. biochemischen Verfahren. Damit kann eine Fülle von Daten erhoben werden, wie es für den Knochen von Parfitt et al. [3] in seiner Nomenklatur eindrucksvoll dargestellt wird. Und erst im Kontext der Beschreibung der Netzwerkstruktur des Knochens sollte auf eine seiner Aufgaben als Stützgewebe im Organismus rückgeschlossen werden können.

Dennoch möchte man sich ungern auf die histologische Beurteilung der Osteointegration von alloplastischen Implantaten allein verlassen, wenn man eine Aussage zur mechanischen Verankerung machen soll. Deshalb werden in präklinischen *in vivo* Studien zum Interface zwischen Implantat und Knochen meist über beide Zielkriterien, nämlich dem histologischen Bild und der Messung von Haltekräften durchgeführt. Gerne würden die Experimentatoren auf einen der beiden Untersuchungsarme (mechanisch oder histologisch) verzichten können, zumal damit Ressourcen eingespart werden könnten, insbesondere aber aus tierschutzrechtlichen Gründen.

Eine ähnliche Situation zeichnet sich bei der Beschreibung von Gelenknorpelgewebe ab, nachdem die European Medicines Agency (EMA) neben den chemischen und biologischen Eigenschaften auch eine Beschreibung der physikalischen und mechanischen Eigenschaften für Humanzell-basierte

Medizinische Produkte einfordert¹. Es werden die biochemischen, zellulären, molekularbiologischen etc. Bestandteile des hyalinen Gelenkknorpels regelmäßig untersucht, nachgewiesen und ihr Auftreten und mögliche Wechselwirkungen diskutiert. Dennoch bleibt festzustellen, ob ein Konstrukt oder auch Regenerat die physikalische Beanspruchung *in situ* zu tolerieren in der Lage ist. Erste Untersuchungen beurteilen deshalb tissue - engineerter Konstrukte auf ihre mechanische Kompetenz hin. Für die Beurteilung von Regeneraten, also Konstrukten, die sozusagen eine „Reifung“ im Organ erlebten, ist man auf Versuche im lebenden Tier angewiesen. Folgt man nun den Anforderungen von Ingenieuren sollen dazu möglichst große Proben zur Verfügung stehen, damit ein sinnvoller und praktikabler Umgang erfolgen kann. So ist man auf den Einsatz von Großtieren in diesem Forschungsbereich angewiesen, möglicherweise verstärkt dann, wenn zulassungsrelevante Fragestellungen anstehen.

Knorpel muss im Gelenk in der Lage sein, die dort auftretenden Gelenkkräfte sicher und unversehrt zu übertragen und eine ungestörte Bewegung zu ermöglichen. Er ist bekannt für eine bestimmte Art von Elastizität, es wird ihm ein Dämpfungsverhalten zugesprochen und es imponiert eine geringe Reibungszahl zwischen zwei artikulierenden Knorpeloberflächen.

Im deutschsprachigen Raum finden sich mehrere Forschungseinrichtungen und Wissenschaftler, welche die biomechanische Kompetenz von Knorpelgewebe charakterisieren, um mit ihr u. a. die Qualität von regenerativen Therapiemethoden für dessen Ersatz zu quantifizieren. Allerdings herrscht noch keine Einigkeit darüber welche Methode sich am besten dazu eignet, oder in welcher Ausprägung sie angewandt werden soll. So kann eine Indentation auf verschiedene Art erfolgen und sich schon durch die Probenvorbereitung unterscheiden (confined vs. unconfined). Um die tribologische Eigenschaft von Knorpel - bzw. Regeneratgewebe messen zu können müssen entsprechende Prüfstände entwickelt und in Betrieb genommen werden.

Gleichwohl muss eine Standardisierung der Methoden im Einzelnen, oder auch im Kontext mehrerer Methoden erfolgen, um als Verfahren zur Qualitätssicherung dienen zu können.

Die besondere Bedeutung der weiteren Entwicklung auf diesem Gebiet und die Standardisierung von Methoden zur Charakterisierung von Gewebe wurden von Seiten der DGOOC wahrgenommen und zu einem Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkt ausgebaut. Die DGOOC gewährte mehreren Forschungseinrichtungen eine Anschubfinanzierung um sich auf diese Aufgaben vorzubereiten. Dadurch gelang der Zusammenschluss mehrerer Forschungseinrichtungen zur Bearbeitung des Themenfokus. Mit den Vorarbeiten konnte das Projekt: *„Funktionelle Qualitätssicherung von Regenerativen Gewebeersatzmaterialien für Knorpel und Meniskus, Entwicklung und Validierung von Methoden und Verfahren der Regenerationstechnologien für den Einsatz in der Medizin (QuReGe)“* angestoßen und eingeworben werden. Innerhalb des Projektes werden sechs universitäre Einrichtungen und mehrere Industriepartner unterstützt, mit dem Ziel zulassungsrelevante Methoden für Konstrukte zum regenerativen Knorpelersatz zu entwickeln.

Auch bei anderen Fragestellungen würden Standards dafür sorgen, dass Ergebnisse auch aus dem vorklinischen Bereich besser miteinander zu vergleichen wären. Denkt man an die Vielzahl von Untersuchungen zur Osteointegration von Materialien für den Knochenersatz oder zum alloplastischen Gelenkersatz, wo vom Nager über das Kaninchen bis zum Großtier verschiedene Techniken der Studiendurchführung und -auswertung bestehen, würden sich weitere Investitionen

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003894.pdf (Zugriff 09.05.12)

lohen. Eine sichere, d. h. reproduzierbare Charakterisierung von Gewebe und v. a. deren Transfer in den humanen Bereich bedarf noch einiger weiterer wissenschaftlicher Anstrengungen.

Zusammenfassend führt faktisch jede Methode den Nachweis einer oder mehrerer Charaktereigenschaften des untersuchten Gewebes. Dabei können diese im lebenden Organismus nicht wahlweise eingesetzt werden, so dass man sich dort mit der Erhebung von Surrogatkriterien abfinden muss. Dennoch sollten Prozeduren zur Verfügung stehen, welche auch die wesensnahen mechanischen Eigenschaften von Gewebe des Stütz- und Bewegungsapparates quantifizieren können. Handelt es sich dabei um therapeutische Vorgehensweisen, die aus dem Stadium der Grundlagenforschung heraus sind, sollten möglichst standardisierte Nachweismethoden zu bestimmten Eigenschaften vorliegen.

Literatur

- [1] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec;16(4):494-502.
- [2] Wang C, McArdle E, Fenty M, Witschey W, Elliott M, Sochor M, Reddy R, Borthakur A. Validation of sodium magnetic resonance imaging of intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Mar 1;35(5):505-10.
- [3] Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 1987 Dec;2(6):595-610.

Kapitel 5.c

Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Grundlagenforschung

Abschnitt c: Biomechanik

Osteosynthese	90
Wirbelsäule	92
Muskel-Modellierung	94
Gelenkbiomechanik	96
Bewegungsanalyse	98
Zelluläre Mechanotransduktion	101
Numerische Simulation	103
Experimentelle Analyse	105
Kinematik des Gelenkersatzes	107
Technische Orthopädie	109

Abschnitt c: Biomechanik

Osteosynthese

Peter Augat, Volker Bühren

Institut für Biomechanik Murnau und Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau

Die Entwicklung von Osteosynthesen für die Behandlung von Frakturen hat in den letzten Jahren mit der Entwicklung winkelstabiler Implantate enorme Fortschritte gemacht. Im Vordergrund dieser Entwicklung stand das Ziel einer Erhöhung der Frakturstabilität bei gleichzeitiger Minimierung der Invasivität des operativen Eingriffs. Aber auch mit diesen Neuentwicklungen wurden einige der bestehenden Probleme bei der Frakturversorgung nicht gelöst bzw. wurden neue Problemfelder identifiziert.

Zukünftige Entwicklungen bei Osteosynthesen werden schwerpunktmäßig die folgenden Problemfelder zum Ziel haben:

1. Retention komplexer Frakturen
2. Vermeidung der Lockerung und des Durchwanderns von Implantaten bei kompromittierter Knochenqualität
3. Erkennung, Vermeidung und Beeinflussung von knöchernen Heilungsstörungen

Retention komplexer Frakturen

Frakturen, deren primäre Retention und über die Zeit stabile Fixation nach wie vor Herausforderungen darstellen, können von innovativen Osteosynthesekonzepten profitieren. Zu diesen Frakturen gehören vor allem Frakturen mit Gelenkbeteiligung (Kniegelenk, Sprunggelenk) oder extrem instabile Frakturformen, die großen mechanischen Belastungen ausgesetzt sind (Hüfte, Wirbelsäule). Für diese Frakturen sind mechanisch stabile Konstrukte, die die besonderen Anforderungen komplexer Frakturen und instabiler Frakturformen adressieren, das anzustrebende Ziel.

Vermeidung des Lockerns und Durchwanderns von Implantaten bei kompromittierter Knochenqualität

Gerade bei der Versorgung osteoporotischer Frakturen besteht enormes Entwicklungspotenzial für die Vermeidung des Versagens der Osteosynthese im Knochenverbund. Ansätze hierzu könnten die adäquate Verstärkung des Knochens (Augmentation) oder eine entsprechende Modifikation der Osteosynthese sein. Diese müsste die physiologische Belastung des Knochens derart weiterleiten und verteilen, dass Areale mit geringer Belastungsstabilität (osteoporotischer trabekulärer Knochen) entlastet werden und die Kräfte auf Bereiche höherer Stabilität (z. B. Kortikalis) umgeleitet werden. Wichtig ist hierbei das Erzielen einer Langzeitstabilität bei gleichzeitig hoher initialer Belastungsstabilität.

Erkennung, Vermeidung und Beeinflussung von knöchernen Heilungsstörungen

Heilungsstörungen von Frakturen nach Osteosynthesen können mannigfaltige Ursachen und Ausprägungen mit dann meist langwierigem Verlauf haben. Ziele innovativer Entwicklungen könnten Implantate sein, die bestimmte Formen von Heilungsstörungen von vornherein begrenzen oder durch bestimmte Modifikationen im Verlauf beheben können. Intelligente Implantate, welche eine potenzielle Heilungsstörung frühzeitig erkennen lassen, würden die Möglichkeit der Intervention und Vermeidung von Langzeitkomplikationen bieten. Hierzu müsste der Heilungsverlauf durch geeignete Sensoren erfasst, und das Messergebnis an den Patienten oder den Arzt weitergeleitet werden. Weiterhin besteht ein enormes Potenzial bei der Entwicklung von Implantaten, welche bestimmte Heilungsrisiken durch Zusätze von spezifischen Wirkstoffen reduzieren oder verhindern können.

Ziel für die innovative Weiterentwicklung von Osteosynthesen kann schließlich auch eine Individualisierung der Implantate für einzelne Patienten oder Patientengruppen mit entsprechenden Bedürfnissen oder Heilungsrisiken sein. Ein Weg dorthin könnte eine individuelle Funktionalisierung von Osteosynthesen durch modifizierbare technische oder zelluläre Komponenten sein. Weiterhin könnte der Aspekt der Patientensicherheit und Anwenderfreundlichkeit durch eine Integration von Implantaten in den OP Prozess beispielsweise durch RF Identifikations-Technologie oder automatisches Tracking der Komponenten gesteigert werden.

Eine erfolgreiche und möglichst komplikationslose Behandlung von Frakturen ist von immenser volkswirtschaftlicher Bedeutung. Die Kosten, die eine Heilungsstörung einer Fraktur oder eine osteosynthetische Komplikation verursachen, werden auf etwa 30.000 Euro geschätzt [1]. Dies ergibt bei etwa 1 Mio. Frakturen jährlich [2] und einer Rate der Heilungsstörungen von 5-10 % Zusatzkosten durch Frakturheilungsstörungen in der Größenordnung von 10 Mrd. €, alleine in Deutschland. Durch die Altersentwicklung der Bevölkerung wird sich die absolute Anzahl auftretender Frakturen erhöhen und auch die Schwere der Komplikationen überproportional zunehmen. Aktivitäten zur effektiven Verringerung von Frakturheilungsstörungen könnten nicht nur langwierige individuelle Leidenswege verhindern, sondern hätten auch ein beachtliches volkswirtschaftliches Potenzial.

Literatur

- [1] Dahabreh Z, Dimitriou R, Giannoudis PV. Health economics: a cost analysis of treatment of persistent fracture non-unions using bone morphogenetic protein-7. *Injury*. 2007 Mar;38(3):371-7
- [2] Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2011

Abschnitt c:
Biomechanik

Wirbelsäule

Hans-Joachim Wilke

Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Universitätsklinikum Ulm

Die Wirbelsäulenchirurgie hat in den vergangenen 30 Jahren enorme Fortschritte gemacht. Durch den Austausch über die vielen Disziplinen hinweg wurde eine Vielzahl an modernen Implantat-Technologien entwickelt, die vor allem die operative Behandlung von Wirbelsäulenproblemen stark vorangetrieben hat. Während bis vor 10 Jahren die Fusion als goldener Standard galt, ist man mehr und mehr geneigt die Beweglichkeit und die Funktion der Segmente bestmöglich zu erhalten. Der Einsatz neuer Implantate oder Biomaterialien wird viele neue interessante Operationsverfahren hervorbringen. Minimalinvasive Methoden werden eine immer größere Rolle spielen, weil sie die Liegedauer und die Morbidität senken. Aber auch die konservative Behandlung, Rehabilitation und die Prävention bleiben zentrale Themen. Die modernen diagnostischen Möglichkeiten werden einen immer größeren Beitrag leisten können, um genauere Indikationen stellen zu können. Auch die Operationsplanung in Wirbelsäulenchirurgie, wie sie aus der Hüft- und Kniechirurgie bekannt ist, wird eine größere Bedeutung bekommen. Dabei wird besonders die Wiederherstellung der sagittalen Balance eine zentrale Rolle spielen.

Hauptursachen für die Entstehung von Rückenschmerzen sind Bandscheibendegenerationen, Wirbelgelenkdegenerationen oder Wirbelsäulendeformitäten. Unsere demographische Entwicklung lässt erwarten, dass diese Probleme aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung zusammen mit der Osteoporose stark ansteigen werden und viele Wirbelsäulensegmente im selben Patienten betreffen können. Weitere Schmerzursachen sind Wirbelsäulenverletzungen oder Tumoren. Einen weiteren wesentlichen volkswirtschaftlichen Faktor stellt das Schleudertrauma der Halswirbelsäule dar.

Ziel biomechanischer wissenschaftlicher Arbeiten im Bereich Wirbelsäule ist es, Grundlagenuntersuchungen durchzuführen, um die Erkrankungen, Degenerationen und Verletzungen der Wirbelsäule besser zu verstehen und um neue Operationstechniken und vor allem kostengünstige Implantate zu entwickeln. Voraussetzung ist auch ein besseres Verständnis der Gesamtstatik der Wirbelsäule sowie das Zusammenspiel der einzelnen Strukturen. Präklinische Untersuchungen sollten verstärkt durchgeführt werden bevor neue Methoden am Patienten Anwendung finden.

Diese komplexen Aufgaben können nur in Kooperation von Unfallchirurgen, Orthopäden und Neurochirurgen, mit anderen medizinischen Disziplinen und Grundlagenforschern, wie Biomechanikern und Biologen erfüllt werden. Um die Ziele zu erreichen, müssen geeignete In-vitro-Experimente in geeigneten Testapparaturen für statische und dynamische Tests durchgeführt werden, um beliebige Wirbelsäulenabschnitte unter reinen, komplexen oder annähernd physiologischen Lastbedingungen zu testen. Mit numerischen Analysen, wie Finite-Elemente-

Rechnungen mit statischen und poroelastischen Modellen der Lenden- und Brustwirbelsäule oder Mehrkörpermodellen, können Parameter untersucht werden, die experimentell nicht messbar sind. In-vivo-Messungen an Probanden oder Patienten liefern wertvolle Daten zur Kalibrierung und Validierung dieser Methoden. Zell- und Organkulturuntersuchungen an Bandscheibenproben können wichtige Grundlagen als Verbindung zwischen der Biologie und der Mechanik legen. Für tierexperimentelle Untersuchungen müssen Daten über geeignete Tiermodelle gesammelt werden, die Möglichkeiten und Limitierungen herausstellen.

Fast jeder Mensch hat irgendwann in seinem Leben Rückenschmerzen, etwa 5 % der arbeitenden Bevölkerung sind chronisch betroffen. Weltweit gehören Rückenschmerzen bei steigender Inzidenz zu den häufigsten Gesundheitsproblemen mit enormen finanziellen Konsequenzen. Alleine in Deutschland werden die volkswirtschaftlichen Kosten auf jährlich ca. 15 Mrd. Euro geschätzt. Sie übersteigen damit die Kosten aller anderen Volkskrankheiten.

Unter den 9 Mio. Frakturen die jährlich weltweit vorkommen sind 1,7 Mio. Wirbelsäulenfrakturen [1]. Allein in Deutschland leiden 7,8 Mio Menschen (davon 6,5 Mio. Frauen) unter Osteoporose. Mindestens ein Viertel aller postmenopausalen Frauen erleidet Wirbelkörperfrakturen, die häufig mit Rückenschmerzen assoziiert sind. Diese Problematik wird sich in den nächsten Jahrzehnten vervielfachen.

Das Schleudertrauma der Halswirbelsäule zählt zu den häufigsten durch Verkehrsunfälle hervorgerufenen Verletzungen. Es kann insbesondere bei Chronifizierung zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen bis hin zur Arbeitsunfähigkeit führen und verursacht alleine in Deutschland Kosten von schätzungsweise 1 Mrd. Euro pro Jahr.

Literatur

- [1] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006 Dec;17(12):1726-33

Abschnitt c: Biomechanik

Muskel-Modellierung

Markus Heller, Antonius Rohlmann

Julius Wolff Institut, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Es wird heute zunehmend deutlich, dass die Muskulatur in enger Verbindung mit der Entstehung und Progression degenerativer Erkrankungen und Verletzungen des Bewegungsapparates steht. Eine eingeschränkte Muskelfunktion wird als Risikofaktor für das Auftreten von Kreuzbandverletzungen, der Entstehung der Osteoarthritis der großen Gelenke und degenerativer Erkrankungen der Wirbelsäule, aber auch einer kompromittierten Frakturheilung gesehen. Ein quantitatives Verständnis davon wie die Muskulatur zur mechanischen Belastung und Funktion der Knochen und Gelenke beiträgt birgt daher ein enormes Potenzial für die effiziente Entwicklung, Planung und Bewertung von Therapien, um körperlichen Funktionseinschränkungen und dem Verlust an Lebensqualität infolge von Erkrankungen des Bewegungsapparates gezielt zu begegnen.

Die Arbeit interdisziplinär ausgerichteter Forschungsgruppen aus Ingenieuren, Mathematikern, Informatikern und Medizinern sollte daher darauf abzielen genaue, prädiktive Verfahren zur quantitativen Analyse der mechanischen Kräfte im Bewegungsapparat sowie der Bewertung der biomechanischen Kompetenz und Funktion muskuloskelettaler Strukturen in den klinischen Alltag zu

überführen. Um die Faktoren zu identifizieren, welche die Wechselwirkungen zwischen den Strukturen des Bewegungsapparates wesentlich beeinflussen, setzt unsere Gruppe dabei sehr erfolgreich auf die Integration von computergestützten Berechnungsverfahren, klinischer Bildgebung und direkten Messungen am Probanden. Unsere Forschung ermöglicht so den Blick ins Innere des Körpers und erlaubt erstmals eine valide, nicht-invasive Quantifizierung der Kräfte und Beanspruchungen in den unteren Extremitäten sowie der Wirbelsäule.

Die Kenntnis der Belastungen ist hier eine entscheidende Voraussetzung um in weiterführenden Analysen der mechanischen Beanspruchung des Knochens und der Gelenke der Frage nachzugehen, inwieweit und über welche Mechanismen eine Anpassung von Form und Materialeigenschaften muskuloskelettaler Gewebe an die Mechanik erfolgt. Die Entschlüsselung wesentlicher Anpassungsmechanismen sowie die Aufdeckung der Grenzen, innerhalb welcher eine Adaptation erfolgen kann, sind die Basis um Therapien individuell so zu gestalten, dass die Funktion des Bewegungsapparates optimiert

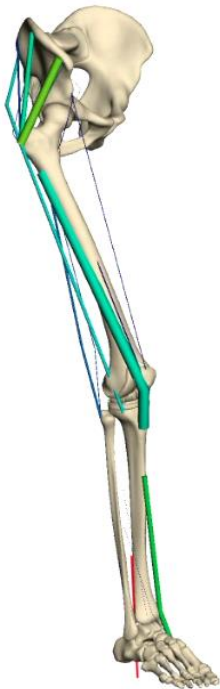


Abbildung 5.8: Computermodell zur Berechnung der Muskel- und Gelenkkräfte in den unteren Extremitäten

und langfristig erhalten wird. In der Weiterentwicklung unserer Berechnungsmethoden konnten wir innovative, schnellere Verfahren für die Vorhersage der Muskel- und Gelenkkräfte etablieren. Damit eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten der praktischen Nutzung des Wissens um die Gelenkmechanik, insbesondere für die Entwicklung und Evaluation neuer operativer wie konservativer Therapie- und Präventionskonzepte.

Mobilität und die Fähigkeit zur Bewegung sind wesentliche Bestandteile unseres Lebens und regelmäßige Bewegung fördert die Gesundheit nachhaltig. Wie viel Bewegung und Sport jedoch notwendig sind, um die Funktion des Bewegungsapparates und so Gesundheit insgesamt zu erhalten und zu stärken, hängt sehr von der individuellen funktionellen Kompetenz der muskuloskelettalen Strukturen und vor allem auch der Muskulatur ab. Ein Verständnis der Kräfte im Bewegungsapparat über das Spektrum des untrainierten Heranwachsenden bis hin zum trainierten älteren Master-Athleten könnte dabei helfen, die bisher unbekannten Mechanismen zur Modulation der alters- und geschlechtsabhängigen Kompetenz muskuloskelettaler Strukturen zu entschlüsseln. Die Differenzierung normaler physiologischer und davon abweichenden Belastungsmuster auf Organ- und Gewebeebene stellt hierbei einen wissenschaftlichen Kern dar, auf dessen Grundlage Präventionsstrategien und Therapien entwickelt werden können, die eine normale Funktion und Gesundheit langfristig erhalten oder möglichst effizient wieder herstellen.

Der Anstieg der Anzahl übergewichtiger, auch junger Erwachsener und Kinder sowie die erwartete Zunahme neuromuskulär kompromittierter Patienten in unserer stetig alternden Bevölkerung stellen dabei weitere Herausforderungen für die zukünftige Therapie muskuloskelettaler Erkrankungen dar. Erfolgreiche Konzepte für die Therapie und Prävention der den Bewegungsapparat betreffenden Verletzungen und Erkrankungen müssen in Zukunft daher auch energetische Aspekte sowie die Kontrolle von Bewegung beim Zusammenspiel verschiedener Muskeln miteinander berücksichtigen. Wesentliche Impulse für den Erhalt von Mobilität und Gesundheit erwarten wir dann vor allem von einer engen Verbindung und Verzahnung von Kompetenzen aus den Bereichen der Biomechanik und der Sportwissenschaften mit Expertise aus den Neurowissenschaften und der Endokrinologie. Volkswirtschaftlich und für die Patientenversorgung besonders bedeutsam erscheint hier das Potenzial solch multidisziplinärer Forschungsansätze vor allem auch für die Prävention entsprechender Erkrankungen.

Abschnitt c:
Biomechanik

Gelenkbiomechanik

Georg Bergmann

Julius Wolff Institut, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Erkrankungen der Gelenke haben einen großen Anteil an den orthopädischen Erkrankungen. Mehr als 17 % der über 60-jährigen leiden an Arthrose. In Deutschland werden jährlich ca. 210.000 Hüftimplantate und 175.000 Knieprothesen eingesetzt, was Kosten von ca. 3 Milliarden € allein für die Erstimplantationen verursacht [1]. Jedes Jahr müssen ca. 9 % der Patienten reoperiert werden [2]. Es wird festgestellt [1], dass die Physiotherapie zu wenig angewendet wird, um einen Gelenkersatz erst zu einem späteren Zeitpunkt vornehmen zu müssen. Besonders für die mediale Arthrose des Kniegelenks gibt es diverse physiotherapeutische Methoden und orthopädische Hilfsmittel, um eine Entlastung des Gelenks zu bewirken. Hierfür kommen beispielsweise laterale Schuhranderhöhungen, Valgus-Orthesen, ein physiotherapeutisch bzw. durch Biofeedback geändertes Gangbild oder die Benutzung von Gehstützen in Frage.

Die Dauerhaftigkeit des Gelenkersatzes ist außer von individuellen und operationsbedingten Faktoren auch sehr stark von der Größe der Implantatbelastung abhängig. Es kann zu einer Überlastung des Implantatlagers kommen, aber auch zu erhöhtem Gelenkverschleiß oder zu Implantatlockerungen, welche durch Abriebpartikel verursacht werden.

Eine Entlastung der Gelenke der unteren Extremitäten und besonders das Vermeiden extremer Belastungen bei bestimmten Aktivitäten sind aber nicht nur in Fällen von Arthrose und Gelenkersatz von großer Wichtigkeit. Jede Gelenkbelastung wird durch das Körpergewicht und die Aktivität der gelenküberbrückenden Muskeln verursacht. Daher kann aus einer Reduzierung der Gelenkbelastung auch auf eine ähnlich große Entlastung nicht nur der Muskeln, sondern auch der benachbarten Knochen geschlossen werden. Somit sind die Kräfte in den Gelenken auch indirekte Indikatoren zum Beispiel für die Beanspruchung von nicht oder noch nicht voll belastbaren Frakturen der benachbarten Knochen.

Die physiotherapeutische Behandlung bei Gelenkerkrankungen und nach operativen Eingriffen beruht teilweise auf Erfahrungen, die nicht wirklich gesichert sind. Wenn die Gelenkbelastungen während der Behandlung ermittelt werden können, wäre in vielen Fällen eine weitere Verbesserung der Behandlungsmethoden möglich. Beispiele sind die Bewegungsabläufe bei Behandlung nach Hüftoperationen, die Frage in welchem Ausmaß schnelle Bewegungsabläufe zu höheren Belastungen führen als langsam durchgeführte Übungen oder die Problematik von Gelenkbewegungen im Grenzbereich des individuell möglichen Bewegungsumfangs.

Die praktische Wirksamkeit entlastender Methoden und das Vermeiden von Aktivitäten welche hohe Gelenkbelastungen hervorrufen ist nur teilweise durch fundierte klinische Studien belegt. Der biomechanische Zusammenhang zwischen Aktivität, Bewegungsmuster und Gelenkbelastungen ist noch weitgehend unbekannt. Es existieren analytische Methoden, um diese Zusammenhänge zu

untersuchen. Deren Relevanz ist aber teilweise nicht gesichert, vor allem die extrem hohen Gelenkkräfte bei unsicherem Gehen oder Stolpern entziehen sich bislang einer Simulation in Computermodellen. Auch antagonistische Muskelaktivitäten sind nicht sicher nachzubilden. Direkte in vivo Messungen der Gelenkbelastungen bieten die große Chance, die analytischen Methoden zu überprüfen und zu verbessern, indem die realen Daten als Kontrollgrößen dienen.

Zu diesem Zweck hat unsere Arbeitsgruppe instrumentierte Gelenkimplantate entwickelt (Abbildung 5.9). Bei diesen werden mithilfe eingebauter Mikroelektronik, induktiver Energieversorgung und telemetrischer Datenübertragung die Belastungen direkt im Patienten gemessen. Solche Implantate wurden bisher für das Hüftgelenk, Kniegelenk, Schultergelenk und für die Wirbelsäule entwickelt und in klinischen Studien eingesetzt. Durch Vergleich mit den Messdaten gelang es bisher schon, die analytischen Modelle zu verbessern. Es zeigte sich, dass die Testnormen für die Prüfung von Hüft- und Knieendoprothesen wesentlich zu kleine Belastungen vorschreiben. Über die gelenkentlastende Wirksamkeit orthopädischer Hilfsmittel wie Orthesen, Schuhranderrhöhungen und Gehstützen konnten erstmals fundierte Daten ermittelt werden. Das sichere Gehen und Vermeiden von auch nur leichtem Stolpern stellte sich aufgrund der dann wirkenden extrem hohen Gelenkbelastungen für frisch implantierte Endoprothesen und Frakturen

als besonders wichtig für den Heilerfolg heraus. Bei der Belastung der Wirbelsäule ergab sich, dass das jahrzehntelang nach operativen Eingriffen als schädlich angesehene und den Patienten untersagte Sitzen keine höheren Belastungen bewirkt als das Gehen.

Dies sind nur einige der für die Patienten und damit für die Gesundheitskosten wichtigen Resultate der Forschung auf dem Gebiet der Gelenkbiomechanik. Weitere in vivo Belastungsmessungen, die Verbesserung der analytischen Methoden und die so mögliche Berechnung der Belastungen im gesamten Muskel-Skelettsystem versprechen große weitere Fortschritte in der Orthopädie.

Die im Julius Wolff Institut der Charité an Hüft-, Knie und Schultergelenk telemetrisch gemessenen Belastungen im Alltag und bei Verwendung diverser orthopädischer Hilfsmittel sind in der Internet-Datenbank www.OrthoLoad.com frei zugänglich. Nach der Wahl von Gelenk und Aktivität werden Beispiele der wirkenden Kräfte zusammen mit zeitsynchronen Videoaufnahmen der Patienten gezeigt und können heruntergeladen werden. Hierzu müssen nur Gelenk und Aktivität gewählt werden. In dieser ständig aktualisierten Datenbank sind auch die eigenen wissenschaftlichen Publikationen über die Gelenkbelastungen zu finden.



Abbildung 5.9: Instrumentierte Knieendoprothese zur telemetrischen Belastungsmessung im Patienten

Literatur

- [1] BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2011
- [2] Aqua Institut, Bundesauswertung 17/2 2010

Abschnitt c:
Biomechanik

Bewegungsanalyse

Dieter Rosenbaum

Funktionsbereich Bewegungsanalytik, Institut für Experimentelle Muskuloskelettale Medizin, Zentrum für Muskuloskelettale Medizin, Universitätsklinikum Münster

Die Bewegungsanalyse ist eine mittlerweile etablierte Methode, die – basierend auf verschiedenen Untersuchungstechniken – ein besseres Verständnis für die menschliche Bewegung und die Untersuchung möglicher Bewegungseinschränkungen bei Erkrankungen und nach Verletzungen erlaubt. Die Wertigkeit der Bewegungsanalyse wird immer wieder diskutiert, doch zeigen neuere Untersuchungen, dass sie nicht nur als Instrument der Qualitätskontrolle dienen, sondern auch die Entscheidungsfindung bei der Planung chirurgischer Interventionen beeinflussen kann. Folgende klinisch relevanten Ziele der Bewegungsanalyse können verfolgt werden:

- die Unterstützung der diagnostischen Möglichkeiten,
- die Auswahl bzw. Überprüfung einer geeigneten konservativen oder operativen Therapiemaßnahme,
- die Verlaufskontrolle bei einer Erkrankung bzw. einem Heilungsverlauf und
- die Vorhersage des Behandlungsergebnisses.

Die Standardmethode der klinischen Bewegungsanalyse ist die instrumentierte dreidimensionale Ganganalyse, die mit Hilfe von kinematischen und kinetischen Parametern beschreibt, wie gut ein Proband / Patient gehen kann oder welche Auffälligkeiten und Gangasymmetrien, also welche Gangqualität er aufweist. Die Bewegung des Probanden wird in der Regel mit Kamerasystemen erfasst, die entweder mit passiven Markern (Reflektorkugeln) oder aktiven Markern (LEDs = Licht emittierenden Dioden) arbeiten. (Neuere Kamera-basierte Systeme versuchen, ohne Marker mit Hilfe verschiedener bildlicher Ansichten die Position eines Objektes oder einer Person im Raum zu erkennen; diese Technologie des ‚markerless tracking‘ könnte interessant werden, weil dazu eine kostengünstigere Messtechnik eingesetzt wird.) Entsprechende Markersets zur (halb-) automatisierten Erkennung der Körpersegmente und Auswertung der Segmentbewegungen wurden in Grundlagenstudien validiert; die am häufigsten genutzten wurden im Helen Hayes Hospital und an der Cleveland Clinic entwickelt. Allerdings wurden die Limitationen der zugrunde liegenden Modelle erkannt, so dass verschiedene Arbeitsgruppen anatomische korrekte Modelle vorschlugen, um die Unsicherheitsfaktoren zu reduzieren.

In Kombination mit Bodenreaktionskraftmessungen werden die notwendigen Daten erhoben, um mit Hilfe der inversen Dynamik die Gelenkmomente zu bestimmen. Da Größe und Richtung des Kraftvektors bestimmt werden und gleichzeitig die Lage des Gelenkzentrums im Raum bekannt ist, kann man das äußere Moment, das an einem Gelenk angreift, abschätzen. Daraus ergeben sich die zur Kompensation im Hüft-, Knie- oder Sprunggelenk notwendigen muskulären Momente, die in Bezug auf die Frontalebene (Abduktions-, Adduktionsmomente) oder Sagittalebene (Extensions-,

Flexionsmomente) berechnet werden. Eine weitere Untersuchungsmethode im Rahmen der Bewegungsanalyse ist die Elektromyographie (EMG), mit deren Hilfe die Aktivität verschiedener Muskelgruppen bei der Bewegung aufgezeichnet werden kann. Dies wird in der Regel als Oberflächen-EMG mit Hilfe von Hautelektroden erreicht, die über den entsprechenden Muskeln platziert werden. Im Falle von tiefer gelegenen Muskelgruppen können die Muskelaktionspotenziale auch mit Nadel- oder Drahtelektroden im Muskel abgeleitet werden, was wegen der Invasivität aber eher seltener Anwendung findet. Die EMG-Rohsignale werden nach entsprechender Verstärkung der Signale aufbereitet, gefiltert, bei zyklischen Bewegung über mehrere Zyklen gemittelt oder auf andere Weise weiterverarbeitet, um Aussagen über das Timing, die Amplitude und die Frequenzinhalte der komplexen stochastischen Signale zu erhalten. Über den Vergleich verschiedener Muskelgruppen, insbesondere von Agonisten und Antagonisten kann nicht nur die intermuskuläre Koordination sondern auch das Ausmaß der Ko-Kontraktion bestimmt werden. Die Frequenzanalyse lässt zudem noch Aussagen über den aktuellen Ermüdungszustand des Muskels zu. Mit neueren Methoden wie der Wavelet-Analyse können darüber hinaus die komplexen Informationsinhalte des EMG-Signals visualisiert werden, um Unterschiede zwischen Bedingungen oder Versuchsgruppen darzustellen.

Eine spezielle kinetische Untersuchungstechnik ist die plantare Druckverteilungsmessung oder Podo(baro)graphie, die die Belastung des Fußes beim Stehen und Gehen misst. Im Gegensatz zur Bodenreaktionskraftmessung wird zwar nur die Vertikalkraft erfasst, aber diese wird örtlich aufgelöst und liefert so Informationen über die lokal in den einzelnen Fußregionen wirkenden Kräfte und Drücke. Damit kann bei der Analyse von Fußproblemen nach unphysiologisch erhöhten Druckspitzen gesucht werden, die für Beschwerden eines Patienten verantwortlich sein könnten. Diese Informationen können z. B. dazu genutzt werden, die Entscheidung für eine Einlagenversorgung zu stützen sowie das individuell notwendige Einlagendesign zu entwickeln. Weitere Methoden, die teilweise den Nachteil einer Strahlenbelastung für den Patienten aufweisen, erlauben mit Hilfe der Schichtbildgebung (CT, MRT) eine detailliertere Darstellung der Gelenkbewegung. Dazu zählen die Fluoroskopie oder die Stereophotogrammetrie, die eine hochgenaue dreidimensionale Bewegungsanalyse der natürlichen oder künstlichen Gelenkpartner liefern und daher insbesondere bei einem künstlichen Gelenkersatz genutzt werden. Interessante Informationen liefern auch die Untersuchungen der Berliner Arbeitsgruppe um Bergmann (s.o.), die mit Hilfe von instrumentierten Implantaten in vivo messen konnten, wie sich Alltagsbewegungen und sportliche Übungen auf die Belastung einer Gelenkprothese auswirken. Zuletzt sollten auch die Geräte und Techniken erwähnt werden, die außerhalb des Labors zur Erfassung von Alltagsbewegungen eingesetzt werden können. Dies geschieht mit so genannten ‚body-worn sensors‘, die vom Patienten ohne große Einschränkungen der Bewegungsmöglichkeiten getragen werden können und die Aktivitätsprofile über längere Zeiträume aufzeichnen. Je nach Gerät und Untersuchungsziel können damit einfache Parameter wie die tägliche Schrittzahl oder komplexere Analysen der anteiligen Aktivitäts- und Ruhephasen sowie des Energieverbrauchs erhoben werden. Damit kann man das Verhalten des Patienten im Alltag beurteilen und Aussagen über seine Mobilität oder die Gangquantität machen und somit die qualitative Ganganalyse im Labor ergänzen.

Mittlerweile wurde die klinische Ganganalyse zwar mit entsprechenden Schlüsseln in den Leistungskatalog aufgenommen, aber es ist noch nicht eine regelmäßige Kostenübernahme durch die

Krankenkassen vorgesehen. Dies verhindert wahrscheinlich eine breitere Anwendung der Methode, so dass die Kosten entweder privat übernommen werden müssen oder eine Übernahme im Einzelfall gegenüber dem Kostenträger begründet und ausgehandelt werden muss. Wenn eine kostendeckende Durchführung der Gang- oder Bewegungsanalyse geregelt wäre, wären sicherlich mehr Einrichtungen an den Ergebnissen interessiert, so dass diese Untersuchungen zum Wohle des Patienten nicht nur in spezialisierten Einrichtungen und Forschungszentren durchgeführt werden könnten.

Abschnitt c:
Biomechanik

Zelluläre Mechanotransduktion

Anita Ignatius, Astrid Liedert

*Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Zentrum für Muskuloskelettale Forschung,
Universität Ulm*

Masse und Struktur muskuloskelettaler Gewebe werden in hohem Maße durch mechanische Belastung beeinflusst. Krankheitsbedingte Immobilisation oder Bewegungsmangel führen zur Gewebsdegeneration, wohingegen tägliche Bewegung und körperliches Training zur Gewebebildung führt. Auch Heilungsvorgänge werden in erheblichem Ausmaß durch mechanische Reize gesteuert. So ist seit langem bekannt, dass geeignete Gewebedehnungen die Knochenbruchheilung und Regeneration stimulieren, während zu kleine oder große Dehnungen zu Heilungsverzögerungen bis hin zur Pseudoarthrose führen können. Voraussetzung für die Reaktion der Gewebe auf mechanische Belastung ist die Fähigkeit von Zellen, mechanische Stimuli zu detektieren und in eine zelluläre Antwort umzuwandeln. Dieser Mechanismus, der als Mechanotransduktion bezeichnet wird, ist weitgehend ungeklärt und wird intensiv beforscht. Bekannt ist, dass Osteoblasten und vor allem Osteozyten die primären mechanosensitiven Zellen des Knochens sind. Sie antworten auf mechanische Stimuli mit der Synthese und Organisation des Gewebes. Mechanische Reize können auch Einfluss auf mesenchymale Stammzellen (MSC), von denen als skelettale Progenitorzellen die Regeneration ausgeht. Die Determinierung der Differenzierungsrichtung von Progenitorzellen wird durch die mechanische Umgebung beeinflusst, was für Heilungs- und Regenerationsvorgänge von wesentlicher Bedeutung ist.

Pathologische Zustände können auf fehlende Einwirkung mechanischer Kräfte oder auf eine gestörte Mechanotransduktion zurückzuführen sein. Dies zeigt sich beeindruckend im erheblichen Knochenmasseverlust nach einem Aufenthalt im Weltraum und nach Immobilisierung, wie z. B. nach langer Bettlägerigkeit oder bei Paraplegien. Inaktivität gilt als ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung von Osteoporose, einer systemischen Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenmasse und durch ein erhöhtes Frakturrisiko charakterisiert ist. Osteoporose ist eine Erkrankung von erheblicher gesundheitsökonomischer Relevanz. Die Zahl der osteoporotischen Frakturen in Europa wurde im Jahr 2000 auf 3,79 Millionen geschätzt. Die wirtschaftlichen Kosten der Osteoporose sind enorm und werden im Jahr 2050 auf Basis der erwarteten Veränderung in der europäischen Bevölkerung mit 76,7 Milliarden Euro kalkuliert (www.iofbonehealth.org, Thematic Report, World Osteoporosis Day 2008). Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass bei postmenopausaler Osteoporose, die durch Östrogenmangel verursacht wird, eine gestörte zelluläre Mechanotransduktion vorliegt. Zellen osteoporotischer Patientinnen sind weniger mechanosensitiv. Mangelnde mechanische Belastung und eine gestörte Mechanotransduktion verstärken somit gemeinsam das Risiko einer postmenopausalen Osteoporose. So führen Östrogenmangel und Immobilisation klinisch zu einem schnelleren Knochenverlust als alleiniger Östrogenmangel. Östrogen

spielt also eine wichtige Vermittlerrolle bei der Mechanotransduktion. Als regulatorisches Hormon der Mechanotransduktion konnte neben Östrogen auch Parathormon identifiziert werden. Beide Hormone, die für sich schon eine anabole Wirkung auf den Knochen haben können, sensibilisieren über die Aktivierung ihrer Rezeptoren die Zellen für das physikalische Signal. Hormonmangel führt deshalb zu einem erhöhten Risiko einer gestörten Adaption des skelettalen Gewebes. Neben Hormonen regulieren Wachstumsfaktoren über ihre Rezeptoren die mechanisch induzierte Signaltransduktion in der Zelle. Zu den mechanisch regulierten Signalwegen gehören z. B. die durch *bone morphogenetic proteins* (BMPs) und Wnt (wingless/int1)-Glykoproteine aktivierbaren Signalwege, die bekanntermaßen die Knochenbildung fördern. Die an der Mechanotransduktion beteiligten Signalwege sind somit vielversprechende Targets für eine osteoanabole Therapie.

Mechanische Signale spielen auch eine große Rolle bei der Gewebedifferenzierung im Rahmen von Heilungs- und Regenerationsvorgängen. So beeinflusst die Steifigkeit einer Osteosynthese wesentlich den Verlauf und Erfolg der Frakturheilung. Über die mechanischen Eigenschaften von Zellträgermaterialien kann auch die Differenzierung von Progenitorzellen in einem Gewebsdefekt beeinflusst werden. Dies ist für die regenerative Medizin, insbesondere für die Realisierung des Tissue Engineering, von besonderer Bedeutung. So könnten zukünftig Implantat- bzw. Knochenersatzmaterialien über ihre Steifigkeit, Strukturierung und über gebundene oder freigesetzte biologische Faktoren die Mechanosensitivität von Progenitorzellen regulieren und dadurch die Gewebekonstruktion fördern. Ziel ist es auch, die extrakorporale Gewebezüchtung durch die Applikation mechanischer Reize in Bioreaktoren zu verbessern.

Die der zellulären Mechanotransduktion zugrunde liegenden Mechanismen sind komplex und bislang wenig verstanden. Es muss das Ziel zukünftiger Forschung sein, die molekularen Mechanismen weiter aufzuklären und Defizite der Mechanotransduktion bei Erkrankungen zu identifizieren. Die Untersuchungen sind von hoher wissenschaftlicher und klinischer Relevanz, um neue osteoanabole biologische / mechanische Strategien zur Therapie osteopenischer Erkrankungen wie der Osteoporose, zur Verbesserung der Frakturbehandlung und zur Verbesserung der Gewebsregeneration bei der Behandlung von Knochendefekten zu entwickeln.

Abschnitt c:
Biomechanik

Numerische Simulation

Daniel Klüß, Rainer Bader

*Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie FORBIOMIT, Orthopädische Klinik und Poliklinik,
Universitätsmedizin Rostock*

Neben der klinischen und der experimentellen Forschung ist die numerische Simulation im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte zu einem wichtigen Stützpfeiler der muskuloskelettalen Forschung geworden. Bei der Entwicklung von orthopädisch-unfallchirurgischen Medizinprodukten sowie in der Grundlagenforschung ist die numerische Simulation als grundlegendes Werkzeug etabliert. Weltweit werden dabei zwei Methoden vorrangig eingesetzt: Für die Berechnung von Feldproblemen, wie z. B. Spannungs- und Dehnungsanalysen, dient die Finite-Elemente-Methode (FEM). Werden dynamische Probleme behandelt, wie z. B. Untersuchungen von Muskel- und Gelenkkraften oder Gelenkkinematik, wird vornehmlich auf die Mehrkörper-Simulation (MKS) zurückgegriffen. Die MKS behandelt bei Fragestellungen die zu untersuchenden Strukturen als Starrkörper, während die FEM die Deformation von Körpern berechnet. Derzeit wird die Kombination beider Methoden angestrebt, um die Dynamik kinematisch verbundener Glieder (z. B. untere Extremität) mit deren Deformation (z. B. Implantatbeanspruchung, Frakturrisiko) zu koppeln. Trotz weit entwickelter Methoden und komplexer Modelle ist die numerische Simulation im klinischen Alltag kaum präsent und weitestgehend auf die Grundlagenforschung und Produktentwicklung konzentriert. Jedoch ergeben sich vielerlei Potenziale für die numerische Simulation in der muskuloskelettalen Forschung.

In numerischen Untersuchungen wird in ersten Ansätzen das Umbauverhalten des Knochens (Wolff'sches Gesetz) unter Belastung berechnet. Diese Analysen können weitergeführt werden, um z. B. den Umbau bzw. die Regeneration des Knochens nach Einsatz einer Endoprothese oder Osteosynthese vorhersagen zu können. Als standardisierter Prozess könnten zukünftig derartige Berechnungen Teil des Behandlungspfades mit simulationsgestützter OP-Planung werden. Dadurch kann ein optimiertes Einwachsen von Endoprothesen sowie eine verbesserte Frakturheilung erreicht werden mit dem Ziel von weniger Komplikationen und Revisionen sowie schnellerer Mobilisation des Patienten.

Die numerische Simulation hat darüber hinaus großes Potenzial in der Analyse und Vermeidung von Implantatversagen und Schadensfällen. Ähnlich der Crashesimulation aus der Verkehrssicherheit können Implantate unter kritischen Belastungen berechnet und Versagensfälle dargestellt werden. Dabei könnten nahezu beliebige Belastungsszenarien dargestellt werden, welche über die Normtests weit hinausgehen.

Hinsichtlich der präklinischen Testung und Zulassung von Implantaten in der Orthopädischen Chirurgie kann die numerische Simulation in Zukunft ebenfalls eine größere Rolle spielen um Verfahren zu beschleunigen und zu vereinfachen. Eine entsprechende Standardisierung und Qualitätssicherung vorausgesetzt, ist es zukünftig sicherlich möglich, Prüfungen nach ISO-Norm z. B.

als Finite-Elemente-Analyse durchzuführen. Ein Durchläufer im experimentellen Dauertest könnte dabei als Referenz gelten, um für ähnliche Implantatdesigns (z. B. andere Dimension) analog Tests computerbasiert mittels Simulation durchzuführen. Dies hätte wesentliche finanzielle und zeitliche Einsparungen zur Folge.

Die aktuellen Entwicklungen in der generativen Fertigung von Bauteilen wie z. B. das Selective Laser Melting (SLM) ermöglichen völlig neue Ansätze von innovativen Implantatdesigns. Speziell für Sonderimplantate z. B. im Bereich der Revisionen und zur Versorgung nach Tumoren können innerhalb kurzer Bearbeitungszeit patientenindividuelle Implantate zur Verfügung gestellt werden. Die numerische Simulation hält auch hier Möglichkeiten bereit, die Festigkeit, den Materialeinsatz (Leichtbau) sowie die Verankerung im Knochen bereits während der konstruktiven Gestaltung des Implantats zu optimieren. Dies muss jedoch in Zukunft nicht nur auf Sonderimplantate beschränkt sein.

In der Grundlagenforschung wurden bereits zahlreiche muskuloskelettale Problemstellungen mittels numerischer Simulation behandelt. Die numerischen Modelle sind gewöhnlich aus morphologischen Daten und Materialdaten einzelner Patienten („patient-specific“) aufgebaut und daher nur bedingt auf eine Patientengruppe übertragbar. Dies ist ein wesentlicher Nachteil gegenüber klinischen Studien, welche jeweils Einblick in das Verhalten einer Patientenkohorte mit gewissen Ein- und Ausschlusskriterien gewähren. Eine mögliche Weiterentwicklung der numerischen Simulation besteht z. B. darin, Intervallanalysen durchzuführen, die auf einer Variation von Eingabeparametern basieren. Somit könnten in Zukunft Simulationen ebenfalls nach gewissen „Einschlusskriterien“ definiert und die Lösungen auf eine Gruppe von Individuen übertragen werden.

Die computergestützte Simulation hat bereits ein gewisses Entwicklungsstadium erreicht, hält jedoch für die muskuloskelettale Forschung, ob grundlagen-, entwicklungs- oder anwendungsorientiert, noch viele Möglichkeiten offen. Die Simulation kann wesentliche Beiträge beispielsweise in der Ursachenforschung für muskuloskelettale Erkrankungen, Entwicklung neuer Diagnose- und Therapiemethoden, Erhöhung der Patientensicherheit und Lebensdauer von Implantaten leisten.

Bei allen Möglichkeiten der numerischen Simulation muss jedoch immer die kritische Betrachtung der Ergebnisse im Vordergrund stehen. Numerische Simulationen sind keine Plug & Play Applikationen und erfordern, soweit möglich, eine sorgfältige experimentelle Überprüfung (Validierung). Die komplexen Simulationsprogramme und entsprechende Simulationsmodelle erfordern eine Kenntnis der biomechanischen Grundlagen und sind daher nur mit Sachverstand suffizient zu handhaben.

Abschnitt c: Biomechanik

Experimentelle Analyse

Christof Hurschler

Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Orthopädische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover

Unter dem Überbegriff „Biomechanik - Experimentelle Analyse“ im Rahmen der muskuloskelettalen Forschung sind im wesentlichen wissenschaftliche Ansätze zu verstehen, deren Ziel es ist, physiologische beziehungsweise pathologische Zustände in einem ausreichend realistischen Umfang experimentell nachzustellen, um gezielte Fragestellungen zu beantworten. Versuchsmodelle die hierbei angewandt werden, können entsprechend der Fragestellung mehr oder minder komplex und aufwendig sein. Das Spektrum der experimentell-biomechanischen Untersuchungen reicht von der Grundlagenforschung bis zur angewandten Forschung und der funktionellen Implantat-Prüfung.

Das Potenzial beziehungsweise die Bedeutung dieses Bereichs der muskuloskelettalen Forschung ist für die Patientenversorgung und Volkswirtschaft somit entsprechend hoch. Ein aktuelles Beispiel dafür ist der „freiwillige“ Rückzug eines Hüftimplantats eines marktführenden Herstellers, dessen Auswirkungen längst nicht auf den Hersteller selbst beschränkt sind. Dieser muss zwar mit Schadensersatzforderungen in mindestens dreistelliger Millionenhöhe rechnen, aber auch die Versorger, die mit einer verunsicherten Patientenschaft oder direkt mit betroffenen Patienten konfrontiert werden, haben mit einem spürbaren Vertrauensverlust zu kämpfen. Die Ursachen dieser Katastrophe, mit zehntausenden Betroffenen Patienten, sind sicherlich multifaktoriell und umfassend. Zum Tragen kommen unter anderem fragwürdige Zertifizierungsverfahren, die anspruchsvolle Operationstechnik beziehungsweise das mangelnde Training dafür, aber eben auch die eventuell nicht ausreichende grundlegende „Experimental-Evidence“ aus der Biomechanik.

Entsprechend der Bedeutung von Implantaten in der Orthopädie und Unfallchirurgie sind auch typische Fragestellungen der experimentellen biomechanischen Analyse oft im Bereich der Implantattechnik angesiedelt. Diese oft funktionsbezogenen Untersuchungen umfassen beispielsweise die präklinische Prüfung von Implantaten oder Behandlungstechniken im Rahmen der Produktentwicklung, oder vergleichende Untersuchungen von Implantaten, die sich schon auf dem Markt befinden. Das wichtigste Ziel solcher Untersuchungen ist es, neue vielversprechende Konzepte mit belastbaren Daten zu untermauern, um das Risiko späterer negativer Auswirkungen für den Patient zu minimieren.

Methodisch reichen experimentelle biomechanischen Untersuchungen von sehr einfachen Versuchen an Gewebesubstituten bis zu Kadaversuchen mittels spezifisch dafür entwickelter Prüfstände. So reicht ein Kunststoff-Knochenmodell in einem axialen Auszugstest oftmals aus, um die Belastbarkeit unterschiedlicher Osteosyntheseschrauben zu vergleichen. Um den Einfluss unterschiedlicher Knieendoprothesen-Designs auf Kinematik und Druckverteilung zu untersuchen, ist in der Regel ein Kadaversuch und spezialisierter Versuchsaufbau erforderlich. Sehr häufig werden

biomechanische Untersuchungen auch im Zusammenhang mit Tierversuchen durchgeführt, um auch biologische Auswirkungen, zum Beispiel die Implantat-Gewebe Interaktion, darzustellen.

Obwohl numerische Simulationsmethoden eine immer größere und wichtigere Rolle spielen, wird es in absehbarer Zeit nicht möglich sein, experimentelle biomechanische Analysen durch Simulation zu ersetzen. Die teilweise hohen Erwartungen, die in diese Methodik gesetzt werden, können daher erst nach gründlicher Validierung der eingesetzten Modelle und Methoden erfüllt werden.

Obwohl in manchen Zusammenhängen schon totgesagt, ist vielmehr zu beobachten, dass die experimentelle Biomechanik, um Methoden wie numerische Simulation und Tierversuche ergänzt, weiterhin eingesetzt wird, um viele orthopädisch- und unfallchirurgische Fragestellungen zu bearbeiten.

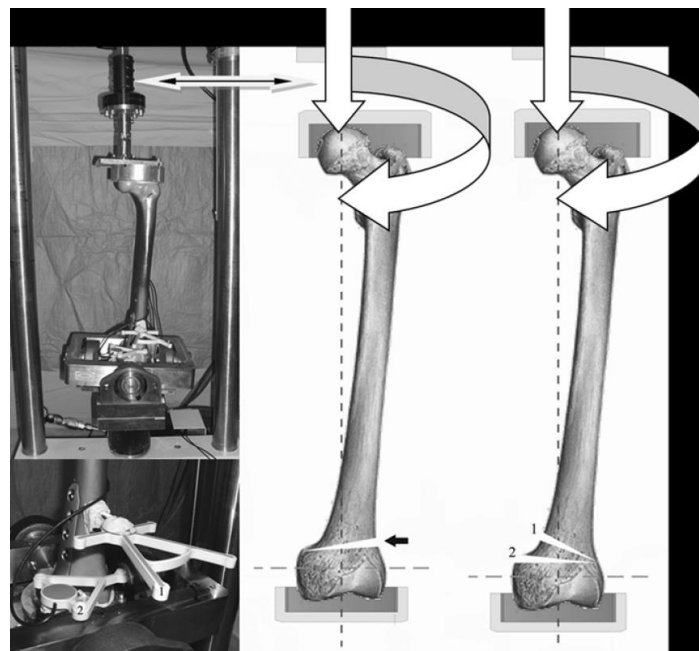


Abbildung 5.10: Typischer Versuchsaufbau aus dem Bereich der experimentellen Biomechanik. Unterschiedliche Techniken zur Durchführung einer suprakondyläre Femurosteotomie wurden vergleichend untersucht [1]

Literatur

- [1] Brinkman J-M, Hurschler C, Staubli AE, van Heerwaarden RJ. Axial and torsional stability of an improved single-plane and a new bi-plane osteotomy technique for supracondylar femur osteotomies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19:1090–1098.

Abschnitt c: Biomechanik

Kinematik des Gelenkersatzes

Rainer Burgkart

Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Welche Potenziale bestehen?

Die Frage nach den Potenzialen impliziert primär die Frage: Stellt die Kinematik des Gelenkersatzes noch eine Herausforderung in der klinischen Umsetzung dar und gibt es Indizien, dass dieser Faktor relevant für den Erfolg endoprothetischer Versorgung ist? Beide Frageanteile können aus dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand deutlich bejaht werden und unterstreichen damit die Relevanz dieses Faktors und der damit einhergehenden Potenziale i.S. zukünftiger neuer Ansätze. Folgende Potenziale, die auf Grund der Fülle von Möglichkeiten natürlich keinen Anspruch auf Vollständigkeit haben können, sind dabei anzuführen:

- gezielte *Optimierung des möglichen Bewegungsumfanges* von Endoprothesen auf Grundlage verbesserten Implantatdesigns
- differenzierte, in Sonderfällen (z. B. Revisionen bei chron. Instabilitäten, ausgeprägte Deformitäten u. a.) patientenspezifische *Planungsmöglichkeiten* einer optimalen Kinematik
- *intraoperative, reproduzierbare Realisierung* der 3D Positionierung der artikulierenden Elemente zum jeweils gelenkbildenden Gelenkknochenanteil und der Komponenten zueinander um sicher die optimale Kinematik postoperativ zu erreichen

Welches Ziel sollte erreicht werden?

Um die oben aufgeführten Potenziale realisieren zu können, sind sowohl biomechanische Grundlagenforschung als auch medizintechnische Lösungen bzw. Neuentwicklungen eine wichtige Voraussetzung. Zu den erwähnten Potenzialen sind exemplarisch folgende wissenschaftlichen Ziele potenziell zuordenbar:

Optimierung des Bewegungsumfanges von Endoprothesen:

Um entsprechende Verbesserungen des Implantatdesigns evidenzbasiert vornehmen zu können, sollte ein zukünftiges Ziel sein, mittels detaillierter Analysen die Varianz physiologischer, interindividueller Gelenkinematiken insbesondere bei komplexen polyaxialen Gelenken wie dem Kniegelenk in Kombination mit den anatomisch-geometrischen Randbedingungen zu erfassen. Diese Untersuchungen sind sowohl an anatomischen Präparaten als auch im Rahmen von systematischen klinischen Nachuntersuchungen unter Berücksichtigung übriger out-come Parameter relevant

Differenzierte patientenspezifische Planungsmöglichkeiten:

Das Ziel sollte hierbei sein, bestehende präoperative virtuelle Planungssysteme zu erweitern und vor allem praxistauglicher und zeiteffizienter zu gestalten und so die postoperative Kinematik mit hohem prädiktivem Wert bei gleichzeitiger Berücksichtigung einer ausreichenden Gelenkstabilität präzise planen zu können

Intraoperative, reproduzierbare Realisierung der 3D Implantat-Positionierung:

Ziel sollte es hierbei sein, dass bestehende Navigationsansätze weiterentwickelt bzw. die Entwicklung neuer zeiteffizienter technischer Lösungen mit möglichst „einfachen, robusten, low Tech“ Ausführungen die exakte 3D Positionierung der artikulierenden Elemente zum jeweils gelenkbildenden Gelenkknochenanteil und der Komponenten zueinander intraoperativ ermöglicht. So können möglichst physiologische oder spezifisch geplante Kinematiken des jeweiligen Gelenkes realisiert werden, die die relevanten Aktivitäten des Alltags und adaptierter Sportaktivitäten ermöglichen. Dabei sollen derartige Supportsysteme auch bei der Auswahl spezifischer Implantatkomponenten (z. B. asymmetrisches Acetabulumlay, Doppelkonuswinkel des Femurstiels oder exzentrische Kopfkompenten u. a.) den Operateur unterstützen, da die potenziellen Anordnungsvarianten dieser Elemente derart vielzählig sind, dass sie operationstechnisch überfordern können, die Auswahl suboptimaler Komponenten aber erhebliche kinematische Effekte haben kann.

Mögliche Bedeutung für die Patientenversorgung und Volkswirtschaft

Alle hier aufgeführten Diskussionspunkte bzgl. der Kinematik des Gelenkersatzes haben direkt oder indirekt wesentlich mit der Qualität der operativen Versorgung und dem postoperativ möglichen Bewegungsausmaß des endoprothetisch versorgten Gelenkes zu tun. Damit sind diese Elemente von größter Bedeutung für die Versorgung des einzelnen Patienten und seinen Möglichkeiten postoperativ wieder möglichst einschränkungsfrei im Alltag mit hoher Lebensqualität zurecht zu kommen. Von sozioökonomischer Relevanz ist diese Alltagsintegration auch bezüglich der Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit. Da außerdem mit einer optimierter Kinematik auch wesentliche Komplikationsmöglichkeiten wie Impingement Phänomene zwischen Implantat-Implantat, Implantat- Knochen sowie Knochen-Knochen in der Regel vermieden werden können, können so auch erhebliche volkswirtschaftlich relevante Folgekosten auf Grund von nötigen Revisionsoperationen vermieden werden.

Abschnitt c:
Biomechanik

Technische Orthopädie

Bernhard Greitemann

Institut für Rehabilitationsforschung an der Klinik Münsterland

Die Technische Orthopädie beschäftigt sich mit der Behandlung und Hilfsmittelversorgung körperlich behinderter Patienten und deren Eingliederung in das private, berufliche und soziale Leben im Sinne einer Teilhabeverbesserung. Wesentliche Inhalte betreffen dabei die Versorgung von Patienten mit Behinderungen am muskuloskelettalen Apparat und Folgen degenerativer Veränderungen, rheumatischer Veränderungen oder von Stoffwechselstörungen, insbesondere Diabetes mellitus, rheumatische Erkrankungen sowie auch Osteoporose. Weitere Behandlungsgruppen betreffen angeborene Fehlbildungen, amputierte Patienten und Patienten mit neuromuskulären Störungen, u. a. Myelomeningozelen, Muskelatrophien und Dystrophien, Polio, Querschnittsläsionen, Lepra, infantile Cerebralparese etc.

Zukunftsentwicklung

Die Bevölkerungs- und Altersstruktur wird sich in den nächsten Jahren erheblich ändern. Während im Jahr 2010 noch 18,6 % der Bevölkerung über 60 Jahre alt war, ändert sich dies bis zum Jahr 2070 auf 27,7 % der Bevölkerung. Die Lebenserwartung steigt deutlich. Während im Jahr 2010 die durchschnittliche Lebenserwartung bei Männern bei 77,2, bei Frauen bei 82,7 Jahre lag, steigt sie bis in das Jahr 2050 auf 83,7 Jahre bei Männern, 88,8 Jahre bei Frauen (VDAK Gesundheitsreport 2011). Dadurch erhöht sich aber auch die Zahl älterer Patienten, die auf Hilfsmittel angewiesen sind, erheblich. Viele Patienten mit Stoffwechselstörungen, beispielsweise Diabetes mellitus, und rheumatischen Erkrankungen erleben in höherem Alter die Folgen dieser Erkrankung mit deren Behinderungen. So wird sich die Zahl der Patienten mit Diabetes mellitus bis zum Jahr 2050 verdreifachen. Es wird geschätzt, dass jeder dritte bis fünfte US-Bürger 2050 an einem Diabetes mellitus leiden wird. 15 % dieser Patienten zeigen die Folgen eines diabetischen Fußsyndroms (das Risiko dieser Patienten amputiert zu werden, liegt 40-mal so hoch wie das der Normalbevölkerung).

Schon heute werden 6,4 % der Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen für Heil- und Hilfsmittel ausgegeben, 1,4 % für rehabilitative Maßnahmen. Diese Daten werden sich in der Zukunft gemäß der sich verändernden Altersstruktur deutlich erhöhen und stellen somit einerseits eine zunehmende Kostenbelastung für das Gesundheitssystem dar, andererseits allerdings auch deutliche Wachstumschancen für die in diesen Bereich tätige Industrie.

Die therapeutischen Optionen der Technischen Orthopädie sind neben den chirurgischen Eingriffen (sowohl extremitätenerhaltend als auch der Amputationschirurgie) vor allem die Versorgung mit Hilfsmitteln im Sinne von Orthesen (äußere Apparate), Orthoprothesen und Prothesen (Körperersatzstücke). Des Weiteren beinhaltet dies die gesamte Rollstuhlversorgung, die

Alltagshilfen, die Mobilitätshilfen sowie als zunehmend auch wirtschaftlich bedeutenden Anteil der Versorgung mit „Assistive Devices“, d. h. Möglichkeiten der Heim- und Haushaltssteuerung bei behinderten Menschen. Es besteht ein hohes Wirtschaftspotenzial in diesem Bereich.

Folgende Forschungsbereiche sind exemplarisch anzusprechen:

1. Verbesserung amputationschirurgischer Methoden zur besseren Mobilisation und Reintegration der Patienten
 - Verbesserung der direkten Kopplung von Exoprothesen an den Stumpf (Stichwort Osseointegration),
 - Entwicklung von Implantaten zur Verbesserung der Endbelastbarkeit im Stumpfbereich,
 - verbesserte Steuerungsmöglichkeit von Exoprothesen durch direkte Kopplungen von Muskel-/Sehnenanteilen an Exoprothesen,
 - direkte Kopplung an Nerven oder Muskeln zur Steuerung von Prothesenpassteilen, ggf. Chip-Implantationen.
2. Prothesentechnik
 - Entwicklung neuer, physiologischer Passteilkombinationen,
 - computerunterstützte Verbesserung der Funktion von Prothesenpassteilen,
 - individuelle Adaptation an die Alltagsgewohnheiten eines Patienten,
 - aktive Prothesenpassteile, beispielsweise mit aktiver Anbahnung der Bewegung,
 - schnellere Reaktionszeiten von Exoprothesenpassteilen.
3. Orthesenversorgung
 - Mobilisierung von Querschnittsgelähmten mit Hilfe von exoskelettalen Orthesen, computergesteuert,
 - Kopplung von Orthesen mit Nerven- oder Muskelaktionen,
 - beispielsweise aktive Fußheberprothesen, die die Notwendigkeit der Fußhebung erkennen und beispielsweise durch myoelektrische Signale eine Fußhebung anbahnen
 - Verbesserung des Orthesentragekomforts,
 - Entwicklung modularer Orthesenkonzepte, rehabilitationsstadienadaptiert (beispielsweise bei Osteoporose),
 - Koppelung von Orthesen mit „intelligenten“ Gelenkkonstruktionen mit Bewegungsunterstützender Funktion,
 - Koppelung von Orthesen an myoelektrisch steuerbare Orthesengelenke (bspw. bei Lähmungen).
4. Rollstuhltechnik
 - Entwicklung neuer energiesparender Antriebstechniken für Rollstühle (Handantrieb, aber auch elektrisch),
 - Intelligente Rollstuhlsteuerungen für schwer Körperbehinderte mit Kopplung der Steuerung von Alltagsaktivität in der Wohnumgebung.
5. Orthopädieschuhtechnik

- Entwicklung neuer moderner Einlagen- und Schuhtechniken unter Verwendung neuer Materialien.

6. Grundlagenforschung

- Pathophysiologie und Pathogenese des diabetischen Fußsyndroms (beispielsweise Entwicklung medikamentöser Interaktionsmöglichkeiten bei der diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie - Verminderung der entzündlichen Lokalreaktionen, Beeinflussung der Abbauvorgänge im beteiligten Knochen),
- Entwicklung intelligenter Implantate,
 - beispielsweise Entwicklung von Hüft- oder Knieendoprothesen, die „Wartungsnotwendigkeiten“ signalisieren oder Lockerungen anzeigen
- Entwicklung neuer Implantate, die direkten Knochenanwuchs fördern.

Durch den zu erwartenden deutlichen Anstieg älterer Mitbürger mit entsprechenden Altersbehinderungen wird sich automatisch die Zahl derer, die technisch-orthopädische Betreuung benötigen, erheblich erhöhen. Hieraus entstehen deutliche Folgekosten für das Gesundheitssystem, aber auch hohe wirtschaftliche Potenziale. Zielgerichtete Forschung auf dem Gebiet der Technischen Orthopädie hat die Aufgabe, den körperlich behinderten Patienten eine möglichst aktive Teilhabe zu ermöglichen und ihnen die gleichen Entwicklungschancen wie nicht Behinderten zu geben. Neben den rein volkswirtschaftlichen Aspekten besteht hier eine erhebliche ethische Verpflichtung.

Kapitel 5.d

Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Grundlagenforschung

Abschnitt d: Implantattechnologie

Regenerative Biomaterialien.....	114
Biomaterialien für den Gelenkersatz.....	117
Bioaktive Oberflächen.....	119
Antiinfektiöse Oberflächen.....	121
Tribologie.....	123
Navigation und Imaging.....	125
Schadensanalyse.....	127

Abschnitt d:
Implantattechnologie

Regenerative Biomaterialien

Christian Heiß, Volker Alt, Reinhard Schnettler

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Standort: Gießen

Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs/Transregio 79 mit dem Titel „Werkstoffe für die Hartgeweberegeneration im systemisch erkrankten Knochen“ werden neue Knochenersatzmaterialien und Implantate konzipiert, die speziell an die Biologie und Biomechanik des systemisch erkrankten Knochens angepasst sind. Repräsentativ hierfür stehen Patienten mit altersbedingter und postmenopausaler Osteoporose sowie Patienten, die im Verlauf von Tumorerkrankungen wie dem Multiplen Myelom Frakturen und knöchernen Defekte entwickeln. Beide Krankheitsbilder sind durch eine deutliche Verschlechterung der Fraktur- und Knochendefektheilung sowie durch Implantatversagen gekennzeichnet.

Aufgabe des neuen Forschungsverbundes wird es deshalb sein, Knochenersatzstoffe und neuartige Implantate zu entwickeln, die trotz der gestörten Architektur und Umbauprozesse im Knochengewebe die lokale Bildung eines langzeitstabilen Gewebeersatzes ermöglichen. Die neuartigen Werkstoffe sollen durch ihre Eigenschaften die Krankheitsursachen lokal kompensieren und werden in geeigneten Zellkultur- und Tiermodellen auf ihre Effektivität und Biokompatibilität überprüft.

Die weltweit ansteigende Komplikationsrate nach Einbringen von Prothesen und anderer Implantationsmaterialien beim alten osteoporotischen Patienten, aber auch beim knochengeschwächten Myelom-Patienten, lassen vermuten, dass schlechtere Material- und Strukturwerte des Knochengewebes beim osteoporotischen und myelom-erkrankten Patienten zwangsläufig zu höheren Versagensraten im klinischen Verlauf von Frakturen führen müssen. Eine rarefizierte knöcherne Mikroarchitektur mit Verringerung der Kortikalisstärke und Ausdünnung des Trabekelnetzwerkes geht mit einer signifikanten Reduktion der benötigten Kraft zum Schraubenausriss und damit der Lockerung von Implantaten einher.

Die erheblichen demographischen Veränderungen mit Zunahme des Anteils immer älterer Menschen an der Bevölkerung werden in den kommenden Jahrzehnten vor allem die Industriestaaten, und damit auch Deutschland, erreichen. Ein dramatischer Anstieg osteoporose-assoziiierter Frakturen und der daraus resultierenden gesundheitlichen Probleme ist zu erwarten. Die Osteoporose mit ihren assoziierten Frakturen ist schon zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland als eine ökonomisch bedeutsame gesamtgesellschaftliche Herausforderung anzusehen. Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass in Deutschland annähernd acht Millionen Menschen von der Osteoporose betroffen sind und dass jede zweite Frau und jeder vierte Mann im Alter über 50 Jahren in den verbleibenden Lebensjahren eine osteoporotisch bedingte Fraktur erleiden wird.

So verhindert die mangelnde Knochenfestigkeit sehr häufig die stabile Fixation der Implantate. Derzeit stehen nur Implantate zur Verfügung, die in ihren Eigenschaften dem gesunden Knochen

angepasst sind. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Implantate wesentlich steifer sind als das krankhaft veränderte Knochengewebe. Dadurch trägt das Implantat einen unausgewogen hohen Anteil der Last, woraufhin der umgebende, mechanisch nur ungenügend belastete Knochen abgebaut wird. Lockerungen und Verlagerungen konventioneller metallischer Implantate durch deren mangelhafte Integration in das Knochengewebe sind deshalb typische Komplikationen, die sehr häufig auftreten und den ohnehin mechanisch geschwächten Knochen noch zusätzlich schädigen können. Knöcherne Substanzdefekte im systemisch erkrankten Skelettsystem erfordern außer der Stabilisation durch metallische Implantate häufig ein Auffüllen der Defekte – idealerweise mit einem biologisch abbaubaren Knochenersatzstoff. Biologisch abbaubare Knochenersatzstoffe werden nach Implantation in den gesunden Knochen von körpereigenen Zellen abgebaut und durch neugebildeten Knochen ersetzt, so dass die ursprüngliche Skelettarchitektur in Anpassung an die mechanischen Erfordernisse des Knochens ungehindert wiederhergestellt wird. Dies setzt ein zeitlich genau abgestimmtes Verhältnis von Knochenersatzabbau und Knochenneubildung voraus. Idealerweise muss der Abbau mit derselben Geschwindigkeit erfolgen wie neuer Knochen aufgebaut wird. Bei der Osteoporose und beim Multiplen Myelom überwiegen jedoch die den Knochen- und Knochenersatzstoffabbau vermittelnden Zellen, so dass der Werkstoffabbau der Knochenformation so schnell voranschreitet, dass keine knöcherne Durchbauung erfolgen kann. Der Einsatz derzeit kommerziell verfügbarer, biologisch abbaubarer Knochenersatzstoffe im Rahmen der Behandlung tumorbedingter Knochenläsionen wird außerdem sehr kritisch gesehen, da aufgrund fehlender Erkenntnisse über die Wechselwirkungen zwischen den Werkstoffen und dem Tumor-bedingt veränderten Knochengewebe keine Aussagen über die Verträglichkeit und das Einheilungsverhalten der Materialien getroffen werden können.

In der Konzeption des Forschungsprogramms des SFB/Transregio 79 wird eine enge Vernetzung zwischen Materialentwicklung, molekular- und zellbiologischem Erkenntnisgewinn über die Zusammensetzung des systemisch erkrankten Hartgewebes, Testung neuer Werkstoffe im Zellkultur und Tiermodell sowie nicht-invasiver Überwachung der Einheilungsprozesse mittels bildgebender Verfahren verwirklicht. Traditionell unabhängig voneinander geführte Untersuchungen werden somit erstmalig in ein Gesamtprojekt zur Generierung von Knochenersatz- und Implantatwerkstoffen integriert. Vision und Ziel des Forschungsprogrammes ist es, zukünftig Werkstoffe bereit zu stellen, die durch exzellente Gewebeverträglichkeit, selektiv abgestimmte Material- und biomechanische Eigenschaften ganz gezielt die Heilung im erkrankten Hartgewebe gewährleisten. Denn eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung der neuen Werkstoffgenerationen ist, dass die Werkstoffoberflächen ganz spezifisch an den erkrankten Knochen angepasst sein müssen, damit sie die Angiogenese und damit die Einheilung fördern können (Abbildung 5.11).

Die Knochenersatzmaterialien sollen mit bioaktiven Substanzen zur Stimulation der Knochenneubildung (Osteoblasten) bei gleichzeitiger Hemmung des krankhaften Knochenabbaus (Osteoklasten) beladen und damit als so genannte „Kompositimplantate“ eingesetzt werden, um dadurch eine Verbesserung der Heilung des systemisch erkrankten Knochengewebes „vor Ort“ im Defekt zu erreichen. Solche Substanzen können u. a. die so genannten Bisphosphonate oder Strontium sein, die bereits zur medikamentösen Osteoporose-Therapie eingesetzt werden. Das erfolgreiche Zusammenführen des Wissensgewinns im materialwissenschaftlichen und zellbiologischen Bereich wird schließlich zu neuen medizinischen Strategien bei der Behandlung von Frakturen und Defekten

im systemisch erkrankten Knochengewebe führen, die es ermöglichen werden, Osteoporose- und Tumorpatienten mit assoziierten Frakturen und Knochendefekten künftig erfolgreich behandeln zu können.

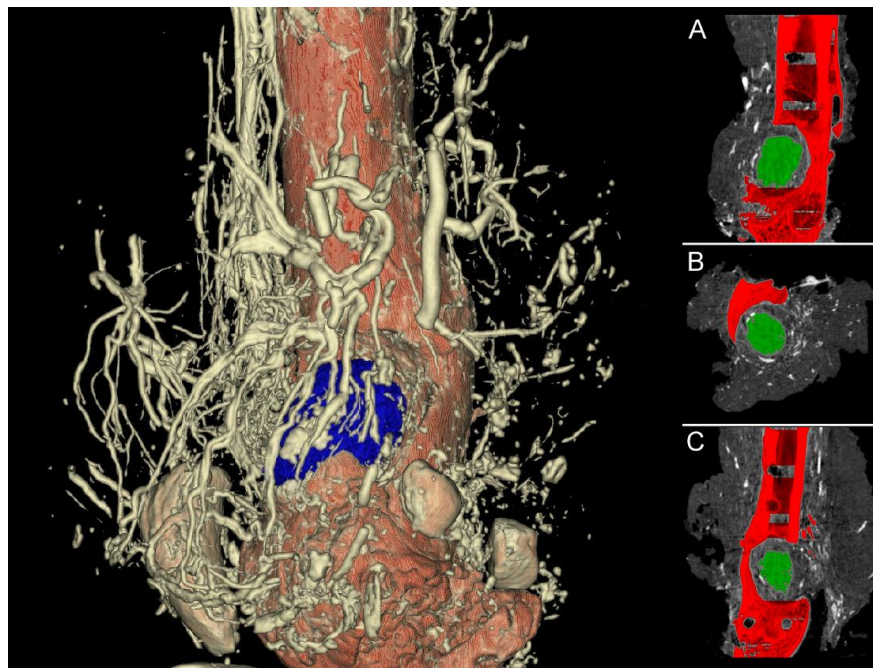


Abbildung 5.11: Darstellung der Mikrovaskularisation eines regenerativen Knochenersatzmaterials im Nano-CT

Abschnitt d: Implantattechnologie

Biomaterialien für den Gelenkersatz

Rainer Bader, Daniel Klüß, Wolfram Mittelmeier

*Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie FORBIOMIT, Orthopädische Klinik und Poliklinik,
Universitätsmedizin Rostock*

Beim künstlichen Ersatz großer und kleiner Gelenke müssen die eingesetzten Biomaterialien unterschiedlichen Anforderungen entsprechen. Implantate für den künstlichen Gelenkersatz müssen über sehr lange Zeiträume (15 und mehr Jahre) eine suffiziente mechanische Stabilität bei den vorgegebenen limitierten geometrischen Randbedingungen und Standfestigkeit im biologischen Umgebungsmilieu besitzen. Daraus resultieren sehr hohe Qualitätsansprüche an die verwendeten Materialien sowie deren industrielle Herstellung und Bearbeitung.

Materialien, welche an artikulierenden Flächen eingesetzt werden, müssen eine hohe Verschleißbeständigkeit und gute Gleiteigenschaften aufweisen, um die Freisetzung von Abriebpartikeln und somit konsekutiv eine aseptische Implantatlockerung zu verhindern. Derzeit werden vor allem Aluminium- bzw. Zirkonoxidkeramiken sowie UHMW-Polyethylene als Gleitpaarungsmaterialien eingesetzt. Darüber hinaus befinden sich verschleißarme Polymere wie PEEK und Keramiken mit geringerer Sprödigkeit wie SiN in Erprobung.

Materialien im direkten Knochenkontakt müssen dagegen eine Oberfläche besitzen, welche ein direktes Einwachsen von Knochengewebe erlaubt. Generell müssen die eingesetzten Materialien im biologischen System gut verträglich (biokompatibel) sein. Die Biokompatibilität wird wiederum durch die chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften der Implantatoberfläche bestimmt. Beispielsweise kann eine Calciumphosphat-Beschichtung, welche die chemische Zusammensetzung und die Struktur der anorganischen Phase des menschlichen Knochens nachbildet, das Einwachsen von Implantaten in das Knochenlager verbessern und beschleunigen. Zudem wird versucht, bioaktive Oberflächen durch eine biologische Funktionalisierung, z. B. mit Wachstumsfaktoren, zu generieren. Bislang konnten sich diese biologischen Beschichtungen jedoch noch nicht im klinischen Einsatz etablieren. Inwieweit isoelastische Materialien auf Polymerbasis oder metallische Formgedächtnislegierungen die Verankerung zementfrei eingebrachter Implantate im knöchernen Lager verbessern und damit deren Standfestigkeit erhöhen können, muss erst die präklinische Forschung aufzeigen.

Um eine Unverträglichkeitsreaktion gegen bestimmte metallische Implantatbestandteile, insbesondere Nickel, Kobalt und Chrom, bzw. die Freisetzung schädlicher Metallionen zu reduzieren, können Implantate für den künstlichen Gelenkersatz heute bereits mit anti-allergischen keramischen Beschichtungen wie TiN oder ZrN ausgerüstet werden.

Ein häufiger Grund für das Versagen von künstlichen Gelenken ist die durch Keime verursachte Implantat-assoziierte Infektion. Es wird derzeit intensiv an antimikrobiellen Implantatbeschichtungen geforscht, um dem Auftreten derartiger Infektionen vorzubeugen. Dabei ist die richtige Balance

zwischen der antimikrobiellen Wirkung und den Knochenwachstum fördernden Eigenschaften eine große Herausforderung für die Beschichtung, d.h. die modifizierte Implantatoberfläche soll abtötend auf Bakterien wirken, jedoch nicht schädlich für die Knochenzellen sein, um deren Anwachsen an der Oberfläche bei zementfreier Implantation nicht zu beeinträchtigen.

Generell erfordern die steigende Lebenserwartung, erhöhte Aktivität sowie gestiegene Ansprüche des Patienten nach einem künstlichen Gelenkersatz eine optimierte medizinische Versorgung mit damit verbundenen erhöhten Anforderungen an die Implantatmaterialien. Dabei betragen heute die direkten jährlichen Kosten für die Implantation von künstlichen Gelenken bereits mehrere Milliarden Euro pro Jahr. Um das Gesundheitssystem zukünftig nicht zu überlasten, müssen daher neue Konzepte und verbesserte Materialien für künstliche Gelenke entwickelt werden, um dem Implantatversagen und den damit verbundenen kostenaufwendigen Revisionsoperationen suffizient entgegen wirken zu können.

Abschnitt d: Implantattechnologie

Bioaktive Oberflächen

Gerhard Schmidmaier¹, Arash Moghaddam¹, Britt Wildemann²

¹Department für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie, Universitätsklinik Heidelberg

²Berlin-Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien, Julius Wolff Institut, Centrum für muskuloskeletale Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Trotz verbesserter Implantat-Systeme kommt es noch immer zu Komplikationen, wie einer gestörten Frakturheilung oder Infektionen. Durch eine *Biologisierung* könnten Implantate gleichzeitig zur Stabilisierung und als Wirkstoffträger genutzt werden, und somit die Knochenheilung lokal stimuliert und/oder das Infektionsrisiko verringert werden.

In der Literatur sind zahlreiche Ansätze zur Biologisierung von Implantatoberflächen zu finden. So werden antibakterielle Oberflächen durch eine Silberbeschichtung erreicht. Hydroxylapatit und Calciumphosphatbeschichtungen auf metallischen Implantaten können sowohl Antibiotika als auch Wachstumsfaktoren binden. Weitere Oberflächenoptimierungen werden durch verschiedene Immobilisierungsverfahren von Wirkstoffen auf Metallen erreicht. Aber auch die Verwendung von Trägermaterialien auf Basis von Polymeren sind zahlreich untersucht worden.

In unserer Arbeitsgruppe wurde eine Beschichtung auf Polymerbasis [Poly(D,L-Laktid)] entwickelt, die eine ausreichend hohe mechanische Stabilität in Bezug auf eine Implantation in den Knochen aufweist. Es konnte gezeigt werden, dass auch sensible Proteine wie Wachstumsfaktoren ihre Aktivität in der Beschichtung beibehalten. Modifikationen der Beschichtung erlauben die Steuerung der Freisetzungskinetik und ermöglichen somit eine gezielte Freigabe.

Eine Anwendung bietet sich in folgenden Fällen an:

Beschleunigung der physiologischen Frakturheilung bzw. Unterstützung der Frakturheilung bei Patienten mit einem erhöhten Risiko von knöchernen Heilungsstörungen

Zahlreiche Studien der letzten Jahrzehnte konnten eine Stimulation der Knochenheilung durch spezielle Wachstumsfaktoren nachweisen. Die lokale Applikation ist jedoch besonders bei Wachstumsfaktoren notwendig, da sie nicht nur auf Zellen des Knochens wirken und bei systemischer Gabe zu unerwünschten Nebenwirkungen führen könnten. Entscheidend für die optimale Wirksamkeit von Wachstumsfaktoren sind deren Konzentration und Wirkdauer. Beide Parameter könnten durch die Optimierung von Implantatbeschichtungen für den jeweiligen Faktor eingestellt werden. Die lokale Applikation dieser Faktoren mittels einer Beschichtung des Osteosynthesematerials könnte einerseits die Frakturheilung beschleunigen, andererseits bei Patienten mit einem erhöhten Risiko im Hinblick auf die Frakturheilung (z. B. Raucher oder Diabetes-Patienten) einer Störung dieses Prozesses vorbeugen.

Infektionsprophylaxe

Offene Verletzungen und eine schlechte lokale Blutversorgung oder Diabetes mellitus sind u. a. prädisponierende Faktoren für eine Osteomyelitis. Ebenso ist die Einbringung von Fremdmaterial, im Falle der Frakturstabilisierung dem Implantat, immer mit dem Risiko einer Fremdkörper-assoziierten Infektion verbunden. Besiedeln Keime Implantatoberflächen so kommt es zur Bildung eines Biofilms, wodurch die Bakterien gegen Antibiotika und die körpereigenen Abwehr geschützt werden. Hier können in der Akutphase Antibiotika-beschichtete Implantate eine effektive Infektprophylaxe darstellen, da sie die oben genannte bakterielle Besiedlung verhindern.

Nach intensiven präklinischen in vitro- und in vivo-Studien ist nun der erste Tibia-Nagel mit einer antibakteriellen Implantatbeschichtung zugelassen.

Neben Wachstumsfaktoren und Antibiotika sind zahlreiche andere Wirksubstanzen denkbar, die - lokal von einer Implantatoberfläche appliziert- eine Verbesserung der Knochenregeneration bewirken könnten. Neben der Optimierung von Methoden zur Wirkstofffreisetzung sollte auch auf die Identifikation und Entwicklung von weiteren therapeutisch wirksamen Substanzen fokussiert werden.

Weiterführende Literatur

- [1] Grading, Rainer und Gollwitzer, Hans: Ossäre Integration. Springer Medizin Verlag Heidelberg: 2006. Kapitel 3.3 Oberflächenbeschichtung - Bioaktive Oberflächenbeschichtung (G. Schmidmaier, B. Wildemann)

Abschnitt d: Implantattechnologie

Antiinfektiöse Oberflächen

Hans Gollwitzer

*Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie am Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München und
ATOS Klinik München*

Implantatassoziierte Infektionen in Orthopädie und Unfallchirurgie stellen ein enormes medizinisches und volkswirtschaftliches Problem dar. Nachuntersuchungen aus der Endoprothetik zeigen, dass die Infektionsraten nach Primär- und Revisionsendoprothetik seit ca. 20 Jahren stagnieren bzw. sogar wieder leicht ansteigen. Mittels sensitiver diagnostischer Verfahren konnte weiterhin gezeigt werden, dass sog. low-grade Infektionen in der Hüftendoprothetik zu den häufigsten Revisionsursachen zählen. Ferner ist ein massiver Zuwachs an multiresistenten Erregern zu verzeichnen, weshalb neue Alternativen für Infektprävention und –therapie von wesentlicher Bedeutung sind. Die langen Behandlungsverläufe mit Immobilität sind für betroffene Patienten eine enorme Belastung. Die Behandlung stellt aber auch Arzt und Gesundheitswesen vor enorme Herausforderungen. Alleine die Therapiekosten für implantatassoziierte Infektionen in Orthopädie und Unfallchirurgie werden in den USA auf 2 Mrd. Dollar jährlich geschätzt; hinzu kommen die noch deutlich höheren volkswirtschaftlichen Belastungen für Arbeitsunfähigkeit und Rentenzahlungen. Bei rapide steigenden Implantationszahlen sind vergleichbare Kosten in Deutschland zu erwarten. Zudem erfordern die steigenden Raten multiresistenter Erreger (teilweise > 40%) dringend neue Strategien zur Infektionsprophylaxe, da die Entwicklung neuer Antibiotika nicht mit der Resistenzentwicklung Schritt halten kann!

Antiinfektiöse Oberflächen für orthopädische und unfallchirurgische Implantate sind bisher nicht etabliert. Zwar existieren einzelne Entwicklungen, wie eine resorbierbare antibiotikahaltige Beschichtung von Marknägeln oder die antibakterielle Beschichtung von nicht im Knochen verankerten Tumorprothesenkomponenten, jedoch erfüllen diese die Erwartungen an antiinfektiöse Implantate nur zum Teil.

Die folgenden Ziele sollten daher in der Entwicklung antiinfektiöser Oberflächen angestrebt werden:

- Entwicklung von Oberflächen und Wirkstoffen mit Wirksamkeit gegen antibiotikaresistente Erreger
- Entwicklung von Oberflächen ohne Antibiotika, um neue Resistenzentwicklungen zu vermeiden
- Entwicklung antiinfektiöser und biokompatibler Oberflächen für knöchern verankerte Implantate
- Entwicklung tribologisch hochwertiger antiinfektiöser Oberflächen für Gelenkimplantate
- Maßgeschneiderte Implantate für kombinierte Anwendungen (z. B. antiinfektiös, antiallergisch und osteoanabol / osteogen)

- Förderung der translationalen Forschung, da eine Vielzahl vielversprechender präklinischer Entwicklungen existiert bei (fast) fehlenden klinischen Anwendungen
- Etablierung klinischer Multicenterstudien und Register zum Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis von antiinfektiösen Oberflächen (Wirksamkeitsnachweis nur in großen Multicenterstudien möglich!)

Die Entwicklung antiinfektiöser Oberflächenbeschichtungen besitzt somit ein enormes Entwicklungspotenzial, sowohl im Hinblick auf Wissenschaft, Patientenversorgung, Volkswirtschaft und Medizintechnik. Eine Reduzierung der Infektionsrate durch antiinfektiöse Oberflächen kann die enormen volkswirtschaftlichen Kosten reduzieren und die Lebensqualität der Patienten erhalten. Für die Medizintechnik und medizintechnische Industrie stellen antiinfektiöse Oberflächen ein herausragendes Entwicklungspotenzial dar, da diese Sparte bisher kaum Beachtung gefunden hat. Eine zunehmende Bedeutung ist durch verminderte Antibiotikawirksamkeit und steigende Implantationszahlen von Endoprothesen eine logische und nicht mehr vermeidbare Folge. Durch antiinfektiöse Oberflächen kann der systemische Antibiotikaeinsatz – und damit die Resistenzentwicklung – reduziert werden. Und nicht zuletzt sind neue antiinfektiöse Wirkstoffe gegen antibiotikaresistente Erreger – ähnlich wie die Entwicklung der Antibiotika zu Beginn des letzten Jahrhunderts – ein zentraler aktueller medizinischer Meilenstein.

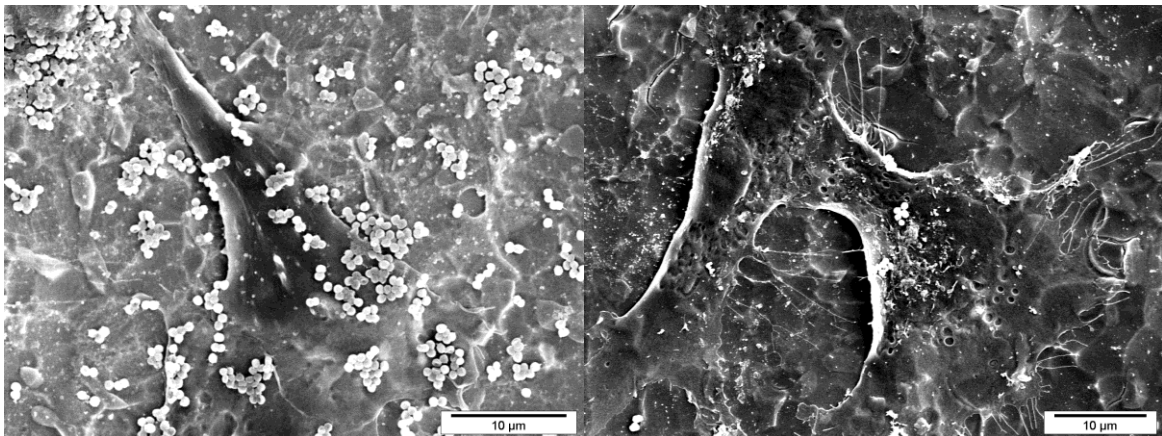


Abbildung 5.12: Verbessertes Osteoblastenwachstum bei vermindertem Bakterienwachstum auf einer antibakteriellen Oberfläche (rechts) im Vergleich zu einem unbeschichteten Implantat (rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen)

Abschnitt d: Implantattechnologie

Tribologie

Jan Philippe Kretzer, Robert Sonntag, Jörn Reinders

*Labor für Biomechanik und Implantatforschung, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum
Heidelberg*

Im Laufe des Lebens erfahren alle Strukturen des Körpers einen natürlichen Alterungsprozess. Dies gilt auch für Gelenkknorpel. Tritt übermäßige Abnutzung des Gelenkknorpels auf, so bedarf dies einer Behandlung, bei der das natürliche Gelenk häufig durch ein künstliches ersetzt wird. Dieser Eingriff ist äußerst erfolgreich: jährlich werden weltweit über 2 Millionen künstliche Gelenke implantiert und bereits kurz nach dem operativen Eingriff erlangen die meisten Patienten eine schmerzfreie Wiederherstellung der Gelenkfunktion.

Jedoch ist auch ein künstliches Gelenk, insbesondere vor dem Hintergrund jüngerer und aktiverer Patienten, nicht vor Abnutzungserscheinungen gefeit: als Folge von Reibung und Verschleiß werden Partikel und Ionen in das umliegende Gewebe freigesetzt. Diese Verschleißprodukte können Gewebereaktionen provozieren, in deren Folge es zu einem Abbau von knöcherner Substanz kommt, welches langfristig zur Lockerung des künstlichen Gelenkes und damit zum Versagen führen kann. Hieraus resultieren aufwendige Revisionseingriffe mit hohen sozioökonomischen und volkswirtschaftlichen Kosten sowie zusätzlichen Belastungen für den Patienten.

In Anbetracht dieser Tatsachen kommt der Tribologie, als Lehre von Reibung, Schmierung und Verschleiß, in der muskuloskelettalen Forschung eine große Bedeutung zu. Bereits in der Vergangenheit konnten tribologische Untersuchungen (Abbildung 5.13) zu einer Verbesserung der Endoprothesen beitragen. Beispiele hierfür sind verschleißarmes, quervernetztes Polyethylene oder auch hochfeste, keramische Werkstoffe.

Trotz ihrer überaus wichtigen Ergebnisse sind tribologische Untersuchungen oft stark vereinfacht und können nicht alle möglichen Probleme vorhersagen. Eine zukünftige Herausforderung der tribologischen Forschung wird ein besseres Verständnis der komplexen und patientenspezifischen Belastungssituation im Gelenk sein. Als bedeutende Faktoren sind hier z. B. der Einfluss muskulärer Dysbalancen oder anatomische Variationen zu nennen. In diesem Zusammenhang spielt auch die Operationstechnik und die damit verbundene Implantatausrichtung eine wichtige Rolle. Ferner werden sich tribologische Untersuchungen näher an der Belastung des jüngeren und aktiveren Patienten orientieren müssen, um eine schnelle und objektive Bewertung von Materialien und Designs zu ermöglichen. Neben der Bewertung neuer Werkstoffe wie z. B. PEEK-Verbundwerkstoffe sind die biologischen und zellulären Mechanismen und Reaktionen auf Verschleißprodukte bis heute nicht vollständig aufgeklärt und bedürfen weiterer Forschung.

Das Hauptziel der tribologisch-muskuloskelettalen Forschung liegt daher im tiefgründigen Verständnis von Einzelmechanismen und deren Zusammenführung zu einem Gesamtsystem, das die individuelle Bewertung eines Implantatsystems ermöglicht und so das „passende“ Implantat für den

„passenden“ Patienten bereitstellt. Im Idealfall könnte somit die Standzeit der Implantate erhöht und damit verbunden eine höhere Lebensqualität der Patienten erreicht werden.



Abbildung 5.13: Beispiel für einen Simulator, der die Belastungen im künstlichen Kniegelenk nachbildet (Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg)

Abschnitt d: Implantattechnologie

Navigation und Imaging

Tobias Renkawitz, Joachim Grifka

Orthopädische Klinik für die Universität Regensburg, Bad Abbach

Die computergestützte Implantation von Knie- und Hüftendoprothesen mit Hilfe von Navigationssystemen erlaubt es dem Operateur, Vorbereitung und Positionierung der Implantate und die damit verbundene Veränderung biomechanisch wichtiger Parameter intraoperativ zu kontrollieren. Zur Anwendung kommen im klinischen Alltag sowohl „bildbasierte“ als auch „bildfreie“ Navigationsmethoden. Bei bildbasierten Systemen werden präoperativ angefertigte Computertomographie oder intraoperative Bildverstärker Aufnahmen als Grundlage geometrischer Basismodelle genutzt. Aufgrund der damit verbundenen erhöhten Strahlenbelastung für Patient/OP Team und einem vergleichsweise hohen Zeit- und Kostenaufwand haben sich bei Standardeingriffen in der Hüft- und Knieendoprothetik bildfreie Navigationssysteme weitestgehend durchgesetzt. Nach dem Grundprinzip der Stereotaxie werden über eine im Operationssaal befindliche Spezialkamera Infrarotsignale emittiert und von am Patienten und Operationswerkzeugen befestigten, reflektierenden Markerkugeln zurückgeworfen (Abbildung 5.14). Zur intraossären Fixierung von Referenzmarkersystemen werden üblicherweise Schanzschrauben oder Kirschnerdrähte mit Gewinde gewählt. Eine neue Entwicklung in diesem Bereich stellt die pinfreie („pinless“) Navigation dar, bei der das knöchern fixierte Referenzmarkersystem durch nicht-invasive Referenzmarker ersetzt wird. Das Koordinatensystem für die Messung von Winkelpositionen und linearen Berechnungen wird in der Abfolge vom Navigationssystem vorgegeben und durch den Operateur über die epikutane oder epioossäre Registrierung anatomischer Strukturen definiert (sogenannte „surgeon defined anatomy“). Anhand dieses Modells können die nachfolgenden Operationsschritte navigationsunterstützt ausgeführt werden und eine intraoperative Kontrolle der Prothesenausrichtung am Monitor erfolgen. Sowohl für die Knie- als auch für die Hüftendoprothetik liegen mittlerweile umfassende Studien mit Anwendung bildbasierter und bildfreier Navigationsverfahren unterschiedlicher Hersteller vor. Weitaus überwiegend zeigen computerassistierte Operationsverfahren im Vergleich mit konventionellen, nicht-navigierten OP-Techniken eine verbesserte Präzision und Genauigkeit bei der Platzierung der künstlichen Gelenkkomponenten in einem definierten Zielbereich. Neben der damit verbundenen Erhöhung der Patientensicherheit erwarten Befürworter computerassistierter Operationsverfahren verbesserte tribologische Eigenschaften und perspektivisch eine verlängerte Haltbarkeit der künstlichen Gelenke. Die Diskussion sozioökonomischer Aspekte bei der Anwendung computerassistierter Verfahren schließt neben den Anschaffungs- und Wartungskosten für die Navigationssysteme auch die etwaige Verlängerung der Operationszeit ein, wobei sich ein Mittelwert von etwa 15-20 Minuten herauskristallisiert. Hier existieren allerdings große Variabilitäten, die mit der gewählten Patientenlagerung, dem Registrierungsablauf, dem verwendeten Software workflow und dem

intraoperativen Arbeitsablauf zusammenhängen. Ohne Zweifel spielen auch Lernkurven und Teamarbeit eine wesentliche Rolle.

Kritiker computerassistierter Operationsverfahren weisen auf die bisher fehlende Evidenz eines eindeutigen, klinischen Vorteils der Technologie hin. Zukünftige Studien in diesem Bereich werden sich deshalb neben der Evaluation von Genauigkeiten auch vermehrt auf den Vergleich des postoperativen Ergebnisses konzentrieren. Das derzeit größte Zukunftspotenzial der Navigationstechnologie in der Endoprothetik liegt in einer nächsten Generation von Systemen, die sich von einem bloßen Messinstrument zu einem integralen Bestandteil des Operationsablaufs wandeln. Ziel ist eine an der patientenindividuellen Anatomie ausgerichtete Implantatpositionierung mit verbesserter postoperativer Funktion und optimierten Bewegungsumfang.

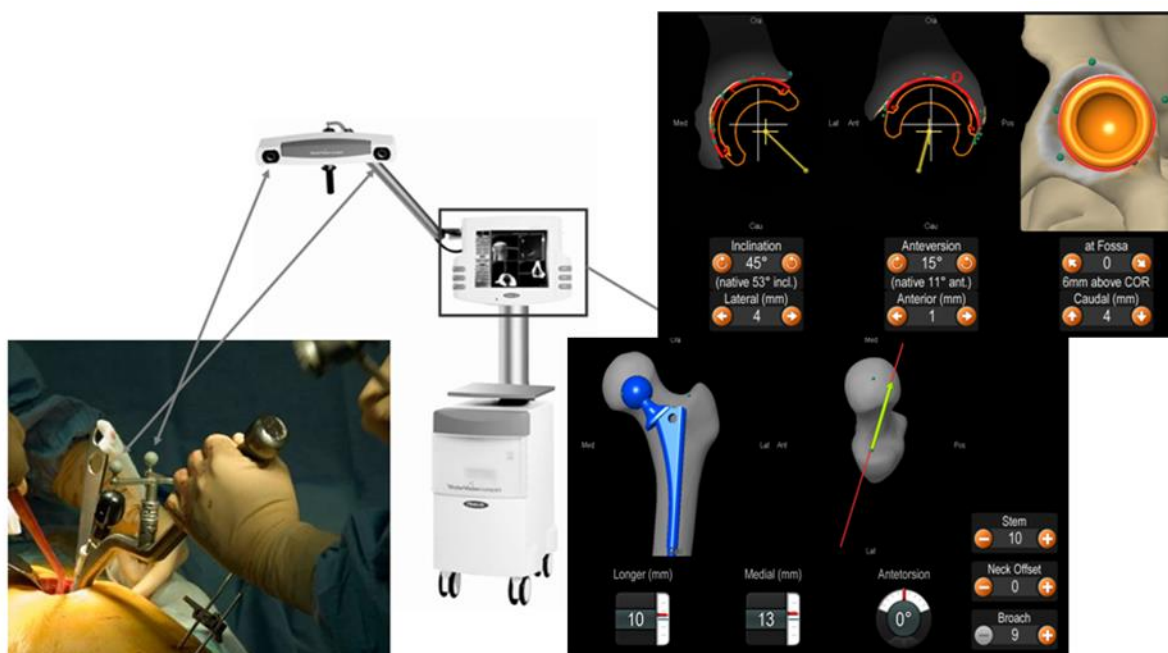


Abbildung 5.14: Prinzip der orthopädischen Navigation. Infrarotstrahlen werden von reflektierenden Markerkugeln an Instrumenten und im Knochen befestigten Referenzmarkersystemen zurückgeworfen. Ein Computer berechnet daraus ein virtuelles, dreidimensionales Modell, das dem Operateur zusammen mit den Endoprothesenkomponenten auf einem Monitor visualisiert wird

Weiterführende Literatur

- [1] Kelley TC, Swank ML (2009). Role of navigation in total hip arthroplasty. J. Bone Joint Surg. [Am.] 91 Suppl 1: 153-8
- [2] Renkawitz T, Tingart M, Sendtner E, Kalteis T, Grifka J (2009). Computer assisted total hip arthroplasty-coding the next generation of navigation systems for orthopaedic surgery. Expert Rev Med Devices 5: 507-14
- [3] Renkawitz T, Schuster T, Grifka J, Kalteis T Sendtner E (2010). Leg Length and Offset Measures with a Pinless Femoral Reference Array during THA. Clin Orthop Relat Res 7: 1862-8
- [4] Gandhi R, Marchie A, Farrokhhyar F, Mahomed N (2009). Computer navigation in total hip replacement: a meta-analysis. Int Orthop. 3: 593-7

Abschnitt d: Implantattechnologie

Schadensanalyse

Michael M. Morlock¹, Gerd Huber¹, Christian Kaddick², Nicholas Bishop¹

¹Institut für Biomechanik, TU Hamburg-Harburg

²EndoLab®, Rosenheim

Die Qualitätssicherung wird ein immer wichtigerer Faktor in der Orthopädie und Unfallchirurgie, da Probleme bzw. Vorfälle, die für Probleme gehalten werden, in der Öffentlichkeit sehr schnell wahrgenommen und durch die Medien meist nicht differenziert thematisiert werden. Wenn sich „Schadensfälle“ auf Implantate oder Endoprothesen beziehen, sind diese meist relativ einfach zu erkennen, die Ursachen für den Schadensfall bzw. der Verursacher jedoch nur in seltenen Fällen ohne aufwändige Analysen zu bestimmen (Abbildungen 5.15-5.19). Die oft benötigten zusätzlichen Informationen sind in vielen Fällen nicht verfügbar (z. B. Röntgenbilder der Primärimplantations-situation) bzw. nicht existent (z. B. die Kräfte, welche zum Einschlagen eines Inlays eingesetzt wurden oder der Zustand des Konus beim Einschlagen des Inlays).

Grundsätzlich kommen bei einem Schadensfall immer 3 Verursacher in Frage: der Hersteller (Implantat), der Anwender (Arzt) und der Patient (Benutzer). Der Hersteller muss Medizinprodukte vor dem In-Verkehr-Bringen grundsätzlich entsprechend dem Stand der Technik prä-klinisch testen wobei Prüfnormen einen wichtigen Leitfaden bieten. Je nach Risikoeinstufung des Produktes ist zudem eine klinische Studie vorgeschrieben, welche die unbedenkliche Nutzung in breiter Anwendung überprüft. Leider wird in vielen Fällen die Durchführung von klinischen Studien vermieden in dem argumentiert wird, dass das neue Produkt einem bereits am Markt eingeführten „entspricht“. Dieses Vorgehen spart dem Hersteller Zeit und Geld und macht es speziell für kleine Firmen möglich, „neue“ Produkte in den Markt zu bringen. Am Ende dieses Prozesses bzw. dieser beiden Prozesse steht dann die CE-Zertifizierung. Danach ist ein In-Verkehr-Bringen im gesamten europäischen Raum uneingeschränkt freigegeben. Allerdings sind beide Prozesse, sowohl die prä-klinische Testung als auch die klinische Studie, in Ihrer Aussagekraft beschränkt. Die Aussagekraft der prä-klinischen Testung ist limitiert, da

- nur Versagensmuster untersucht werden können, die bereits mit anderen Implantaten aufgetreten sind;
- die Kriterien, nach denen getestet wird, eher als durchschnittliche Anforderungen und nicht als Maximalanforderung zu verstehen sind;
- aus Kosten- und Zeitgründen nicht alle klinischen Versagensszenarien in der prä-klinischen Testung abgebildet werden können.

Dies bedeutet, dass selbst wenn ein Implantat die prä-klinische Testung übersteht, dies zwar eine notwendige aber nicht eine hinreichende Voraussetzung für den klinischen Erfolg darstellt. Als Beispiel sei hier nur auf die Problematik der korrosionsbedingten Frakturen von mehrfach modularen Primärschäften in der Hüftendoprothetik hingewiesen: diese Prothesen haben alle die geforderten

Normtestungen bestanden, teilweise sogar mit großen Sicherheitsreserven und versagen trotzdem im Patienten.

Die Aussagekraft von klinischen Studien ist ebenfalls limitiert, da diese meist von erfahrenen spezialisierten Ärzten mit hohem Operationsaufkommen durchgeführt werden. Die Aussagen dieser Studien sind dann aber spezifisch für dieses Kollektiv und können nicht ohne weiteres auf die Gesamtheit der Anwender übertragen werden. Als Beispiel sei hier nur der unterschiedliche operative Zugangsweg genannt. Durch diese Diskrepanz können teilweise die Unterschiede zwischen den Ergebnissen klinischer Studien und den Registerdaten erklärt werden.

Die Limitationen beider Prozesse werden durch die Schadensanalyse „aufgefangen“: Der Hersteller bekommt Aussagen über das Verhalten seines Produktes in der klinischen Realität unter Einbezug der großen Variation in der Anwendung durch den Operateur und der großen Variation in der Beanspruchung durch die unterschiedlichen Patienten. Basierend auf diesen Erfahrungen kann dann – aufbauend auf den Ergebnissen der Schadensanalyse - der nächste Iterationsschritt durchgeführt werden, welcher die unterschiedlichen Aspekte adressieren muss: Die Verbesserung der prä-klinischen Implantatprüfung, die bessere Auslegung der Implantate, die bessere Schulung der Operateure hinsichtlich der kritischen Faktoren bei der Implantation sowie die Richtlinien für den Patienten, welche Aktivitäten nach der Versorgung möglich sind. Es ist offensichtlich, dass ein verpflichtendes Implantatregister einen derartigen Prozess maßgeblich unterstützt und die Anzahl der Iterationsschritte verringert. Die Schadensanalyse kann somit als Grundlage für die Qualitätssicherung nach der CE-Zertifizierung verstanden werden. Es ist unbedingt notwendig, die Schadensanalyse in der Zukunft zu standardisieren und auf Zentren zu konzentrieren, welche in diesem Bereich bereits über Erfahrung verfügen. Besonders wichtig ist hierbei der interdisziplinäre Ansatz. Eine sinnvolle Schadensanalyse ist nur möglich, wenn umfassende Informationen aus allen Fachgebieten verfügbar sind. Das Implantat selber ist nur ein Teil einer derartigen Analyse. Zum besseren Verständnis des Geschehenen müssen ergänzend experimentelle Studien im Labor sowie numerische Modellrechnungen durchgeführt werden. Nur wenn der beobachtete „Schaden“ hierbei reproduziert werden kann sind Schritte zur Verhinderung ähnlicher Schäden in der Zukunft möglich. In diesem Bereich besteht noch ein großer Forschungsbedarf, da manche Schäden, die im klinischen Gebrauch auftreten, bis dato noch nicht in diesem Umfeld reproduziert werden können. Dies zeigt deutlich, dass das Verständnis der Belastungs- und Beanspruchungssituation eines Implantates im Patienten noch bei weitem nicht ausreichend ist.



Abbildung 5.15: Gebrochene Monoblock St. Georg Hüftendoprothese. Die am Schaft erkennbaren Beschädigungen wurden durch die Schrauben einer langen Osteosyntheseplatte nach peri-prothetischer Fraktur herbeigeführt. Die Prothese brach an einer Stelle proximal der ersten erkennbaren Implantatschädigung und nicht – wie zu erwarten – an den Kerben. Inwieweit auch an dieser Stelle durch die Osteosynthese ein Schaden gesetzt wurde oder die Implantatprägung zu einer Kerbspannungskonzentration geführt hat, kann nicht festgestellt werden (Implantat von Fa. Link zur Verfügung gestellt)



Abbildung 5.16: Bruch eines keramischen Inlays. In der Metallpfanne ist das Eindringen des Keramikkopfes in die weiche Titanschale zu erkennen (am oberen Schraubenloch). Folglich hat der Patient nach Fraktur des Inlays das Gelenk über einen längeren Zeitraum weiter belastet. Dieses schlägt sich auch in der Schwarzfärbung des Keramikkopfes nieder. Der Ursache für die Inlayfraktur kann anhand des Explantates nicht bestimmt werden (Implantat von PD Dr.med. Honl zur Verfügung gestellt)

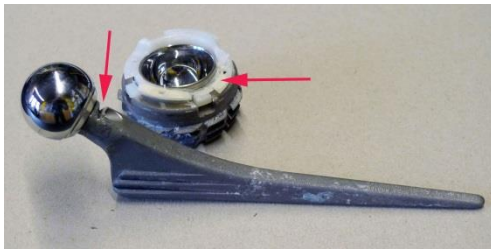


Abbildung 5.17: Gravierende Einkerbung des Schafthalses (Titanlegierung) durch das metallische Pfanneninlay (CoCr-Legierung). Durch wiederholtes Impingement des Prothesenhalses an der Pfanne „grub“ sich das harte CoCr in das weiche Titan. Gleichzeitig wurde das Polyethylen durch den zunehmenden Kontakt mit dem rauhen Schafthals abgerieben und somit das Metallinlay weiter freigelegt. Die Ursache für das Impingement kann von den Explantaten nicht bestimmt werden (Implantat von Dr.med. Bruno Schwieger zur Verfügung gestellt)

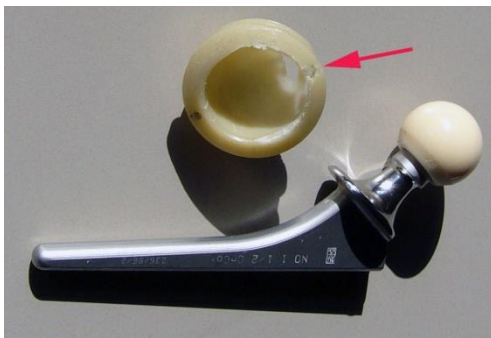


Abbildung 5.18: Durchgeriebene zementierte Polyethylenpfanne. Die Gelbfärbung des Polyethylen lässt auf Oxidation und - damit einhergehend - Versprödung des Materials schließen. Die Ursache hierfür kann basierend auf dem Explantat nicht bestimmt werden (Implantat von MD Dr Dick Van Der Jagt zur Verfügung gestellt)



Abbildung 5.19: Bruch einer Osteosyntheseplatte nach peri-prothetischer Fraktur und verzögerter Knochenheilung. Die peri-prothetische Fraktur trat 4 Wochen post-operativ auf, der Implantatbruch 12 Monate nach Frakturversorgung. Der Plattenbruch weist nicht auf einen Schaden im Implantat hin. Ursache für den Schaden war die verzögerte bzw. nicht stattgefundene Knochenheilung, da diese zur Dauerbelastung des Implantates führte. Knochenplatten sind jedoch nicht für eine hohe Dauerbelastung ausgelegt (Implantat von PD Dr.med. Honl zur Verfügung gestellt)

Kapitel 6

Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Translationale Forschung

Translationale Forschung heute und in Zukunft.....	132
Translationale Forschung am Beispiel der knorpelrekonstruktiven Chirurgie.....	137

Translationale Forschung heute und in Zukunft

Franz Jakob, Ulrich Nöth, Maximilian Rudert

Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Universität Würzburg und Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus

Einleitung und Definition

Translationale Forschung nimmt für sich in Anspruch, sehr kurze Wege zu gehen von der Erkenntnis und der Formulierung klinischer Bedürfnisse über die kausale Erforschung mit grundlagenwissenschaftlichen Methoden, den präklinischen „Proof of Principle“ bis hin zur First-in-man-Studie und Implementierung in die klinische Routine. Im Grunde lässt sich nur so eine problemorientierte kliniknahe Grundlagenforschung im klinischen Setting rechtfertigen. Eine Duplikation der Arbeitsweise und der Arbeitsrichtung analog zu unseren rein grundlagenwissenschaftlichen Großforschungseinrichtungen sollte nicht die Idee einer kliniknahen translationalen Forschung sein, wenngleich sich überschneidende Fragestellungen manchmal nicht vermeiden lassen und die produktive Interaktion unbedingt sinnvoll ist.

Mit diesen Zielen ist die kliniknahe Grundlagenforschung in die 80er Jahre gestartet. Dabei war das Argument, man benötige Forscher, die etwas von Klinik verstehen und vice versa Kliniker, die Grundlagenforschung betreiben können. Die Entwicklung der akademischen Medizin in eine merkantil orientierte Versorgungsmedizin ist etwas später parallel gelaufen und hat eine effiziente Einbindung der akademischen translationalen Forschung in den Ablauf der Routinearbeit wesentlich erschwert. Das Ergebnis ist, dass sich eine Ausbildung zum Klinischen Wissenschaftler (Clinician Scientist) in der Bundesrepublik nur an wenigen Stellen problemlos verwirklichen lässt. Besonders betroffen hiervon sind die operativen Fächer, da die zeitaufwändige Routinearbeit sehr viel Kraft kostet und die Routinetätigkeit zudem ein erhebliches und zeitintensives Training erfordert. Eine überfällige Korrektur in der politischen Umsetzung des Auftrags der akademischen Medizin innerhalb der Trias Patientenversorgung, Forschung und Lehre wäre in der Lage die jetzige Situation wesentlich effektiver zu gestalten und hätte eine Steigerung der internationalen Wettbewerbsfähigkeit zur Folge.

Zeitliche Vorgaben für translationale Forschung

Die Zeitabschnitte, die für eine Translation von der Formulierung des Problems bis hin zur Implementierung der Lösung in die klinische Routine benötigt werden, haben sich in den letzten Dekaden teilweise verkürzt durch die Geschwindigkeit der Grundlagenforschung, teilweise aber auch verlängert aufgrund der Tatsache dass die Erfüllung der Regularien seitens des Gesetzgebers eher komplex geworden sind. Solche zeitlichen Aufwendungen sind in erheblichem Maße abhängig von der Länge der für einen effektiven Wirknachweis benötigten Zeiträume sowie von den regulatorischen Rahmenbedingungen die entweder durch das Arzneimittelgesetz, das Gewebegesetz oder das Medizinproduktegesetz vorgegeben sind. Extrem kurze Wege der Translation kennen wir aus der Onkologie, wo beispielsweise die molekulare Aufklärung der Ursache der promyelozytären Leukämie in 1991 (Entstehung eines Fusionsproteins aus dem Zinkfingerprotein Zfp145 und dem

Retinsäure-Rezeptor alpha) bereits im gleichen Jahr mehrere klinische Studien der Behandlung dieser Unterform der Leukämie mit Retinsäure zeitigte, wobei allerdings entsprechende Hypothesen bereits seit einem knappen Jahrzehnt die molekularen Hypothesen bearbeitet hatten [1,2,3]. Das Erreichen einer klinischen Remission bei solchen Krankheitsbildern ist in der Regel auch innerhalb weniger Monate zu beobachten. Hingegen ist der Nachweis der Veränderung von klinischen Endpunkten im Bereich der muskuloskelettalen Forschung vielfach im klinischen Setting erst nach einem Zeitraum von Jahren zu erbringen, was zur Folge hat, dass selbst nach theoretischer und präklinischer Problemlösung die Dauer der notwendigen Studien auf mindestens fünf bis acht Jahre verlängert wird. Vielfach ist es sogar so, dass auch nach 20 Jahren die entsprechenden Technologien noch nicht in die Klinik gelangt sind, wobei die Gründe oft komplex sind. So gesehen sind die Zyklen der translationalen Forschung sehr häufig auch nicht von einzelnen Personen im Rahmen ihrer Ausbildungszyklen ausschöpfbar. Es ist somit unbedingt notwendig, durch die Etablierung entsprechender Abteilungen und Studieneinheiten die Nachhaltigkeit und Effizienz angestoßener Forschung und klinischer Implementierung zu gewährleisten. Auch muss die Struktur einer akademischen Einrichtung solche von einer unmittelbar ökonomischen Messbarkeit ausgeschlossenen Vorgehensweisen erlauben und fördern, was sie letztlich auch von den Versorgungskliniken der höchsten Versorgungsstufe erheblich unterscheidet. Dem muss folgerichtig im Personalschlüssel und in der Finanzierungsstruktur Rechnung getragen werden.

Anspruch und Realität

Translationale Forschung im wahren Sinne würde erfordern, dass man hochdifferenzierte Studien durchführen kann, die neue Produkte auch in so genannten „First in man“ Studien einsetzen können. Hierfür wird aber – wie bereits angedeutet – eine sehr weitreichende Erfahrung in der Durchführung von Studien ebenso benötigt wie es eine therapeutische Einheit braucht (Abb. 6.1), die sehr gut organisiert ist und von der Möglichkeit des akutmedizinischen Eingreifens bis hin zu ggf. GMP-fähigen Räumlichkeiten eine spezielle Ausrüstung besitzt. In der Regel lässt sich jedoch aufgrund der Komplexität der Verfahren das notwendige Know-How nicht an einem Standort ausreichend bündeln, so dass oftmals externe Kooperationen eingegangen werden müssen.

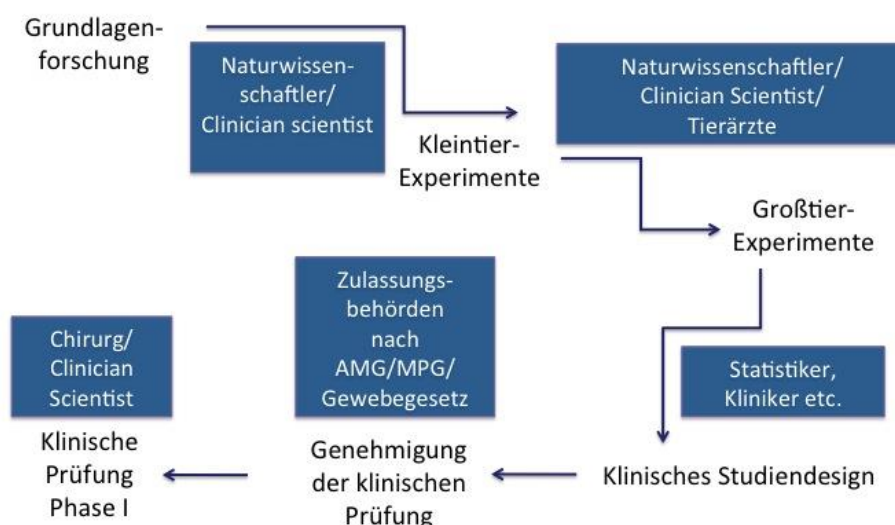


Abbildung 6.1: Therapeutische Einheit - Der Pfad zur klinischen Applikation

Erstrebenswert ist in jedem Fall, dass muskuloskelettale Zentren entstehen, die am Standort Partner aus der Grundlagenwissenschaft, der Regenerativen Medizin, den Materialwissenschaften und der Pharmazeutik ansiedeln, mit denen sie sehr eng kooperieren (www.mcw.medizin.uni-wuerzburg.de). In einer solchen Zusammenstellung lassen sich die geschilderten translationalen Entwicklungen umsetzen.

Gewöhnlich muss eine solche Vorgehensweise auch durch eine entsprechende finanzielle Ausstattung gestützt werden, da sich naturgemäß Verfahren nicht zum primären Geldverdienen eignen, deren Durchführung mit einem sehr hohen Aufwand verbunden ist. Die Schaffung solcher Voraussetzungen erfordert in vielen Universitätskliniken in Zusammenarbeit mit den Kostenträgern und den politisch verantwortlichen Ministerien auf Länderebene und Bundesebene eine umfassende Neustrukturierung, die bislang nur in wenigen Standorten begonnen wurde.

Zellbasierte Verfahren als Beispiel translationaler Forschung in den operativen Fächern

Die Hoffnung, unter Verwendung von Zellen mit regenerativer Kapazität eine schnelle und effiziente Heilung von Verletzungen und Regeneration funktionsgestörter und degenerativ veränderter Gewebe zu erreichen hat dazu geführt, dass eine breit über die Fächer verteilte Bewegung entstanden ist. Diese beschäftigt sich mit Stammzellen und deren regenerativem Potenzial und ihrer klinischen Einsetzbarkeit in vielen unterschiedlichen Situationen. Eine Besonderheit im Bereich der klinischen Stammzellforschung ist die, dass man hier zum Teil den klassischen Weg der Funktionsaufklärung und des präklinischen „Proof of Principle“ verlassen hat und Verfahren klinisch angewendet hat, deren Wirksamkeit und Wirkmechanismus nun im Nachhinein erforscht und bewiesen werden muss. Eines der herausragenden Beispiele in diesem Bereich ist die Anwendung mesenchymaler Stammzellen zur Förderung der Geweberegeneration nach Herzinfarkt [4].

Im Bereich der Therapie degenerativer Erkrankungen des Muskuloskelettalen Systems sind die wichtigsten Beispiele, für die gute Aussichten auf Erfolg bestehen, die verschiedenen Verfahren der Knorpel- und Knochenregeneration [5,6,7,8].

Bei den zellbasierten Verfahren stehen jedoch als Barrieren weniger die wissenschaftlichen und technischen Aspekte im Vordergrund als vielmehr der hohe multidisziplinäre Charakter, die Karriereplanung der Wissenschaftler, die regulatorischen Rahmenbedingungen und die schwierige Finanzierung des Projektes. Um solche Studien durchzuführen ist wie bereits diskutiert ein Zusammenschluss von Forschern notwendig, die sich mit den verschiedensten Aspekten der Regenerativen Medizin beschäftigen, von der Stammzellbiologie über die Stammzellalterung und die Sicherheit im Interface zur Krebsentstehung bis hin zur Verwendung von Bioreaktoren und intelligenten Materialien für das Tissue Engineering sowohl in situ als auch ex vivo mit nachfolgender Transplantation. Nur wenige Einrichtungen in der Bundesrepublik haben bislang klinisch und wissenschaftlich die Voraussetzungen geschaffen, in diesem Bereich erfolgreich therapieren zu können und neue Entwicklungen voranzutreiben, nachdem in kasuistischen Anwendungen der „Proof of Principle“ erbracht wurde [9,10,11]. Auch ist der Finanzierungsrahmen für solche Studien schwierig zu etablieren. Eine gangbare Möglichkeit ist hier die Förderung durch die Forschungsprogramme der EU, in denen derzeit zwei klinische Studien gefördert werden zur

zellbasierten Therapie der Kniegelenksarthrose¹ und der Avaskulären Femurkopfnekrose². Die Regularien der FDA, der EMA und des Paul-Ehrlich-Instituts erschweren zwar in einigen Fällen die Vorgehensweisen erheblich, bieten jedoch in der Summe mehr Sicherheit für den Patienten [12,13].

Zusammenfassung und Zukunftsperspektiven

Translationale Forschung erfordert eine Form der Kombination von Grundlagenforschung und nachfolgender Übersetzung in die Klinik, die unter den derzeit laufenden Rahmenbedingungen schwierig ist. Eine der wichtigsten Ursachen hierfür ist das sich ändernde Bild der akademischen wissenschaftlichen Medizin, das in ein rein monetär ergebnis-gesteuertes System abzudriften droht. Investitionen in die Zukunft erfordern aber Strategien, die darüber hinausgehen. Hier beginnt die Zukunft an den Standorten, die auf der Basis Drittmittel-geförderter Projekte geeignete Strukturen etablieren und sie in eine Verstetigung hineinbringen, die degressiv fremd-gefördert letztlich auch wieder Gewinne für die Weiterentwicklung des Solidarsystems erwirtschaften können. Dass wir hier nicht nur die visionären Aktivitäten von Wissenschaftlern brauchen, sondern auch die Einsichten und die kraftvolle Unterstützung aus der Politik und von den Kostenträgern, ist offensichtlich. Die inhaltlichen Voraussetzungen im Sinne der Ausbildung von Clinician Scientists und die Erarbeitung der Expertise können wir als Wissenschaftler erbringen.

Literatur

- [1] Kakizuka, A., Miller, W.H., Jr., Umesono, K., Warrell, R.P., Jr., Frankel, S.R., Murty, V.V., Dmitrovsky, E., and Evans, R.M. (1991). Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with a novel putative transcription factor, PML. *Cell* 66, 663-674.
- [2] Suliman, B.A., Xu, D., and Williams, B.R. (2012). The promyelocytic leukemia zinc finger protein: two decades of molecular oncology. *Frontiers in Oncology* 2, 74.
- [3] Warrell, R.P., Jr., Frankel, S.R., Miller, W.H., Jr., Scheinberg, D.A., Itri, L.M., Hittelman, W.N., Vyas, R., Andreeff, M., Tafuri, A., Jakubowski, A., et al. (1991). Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *The New England Journal of Medicine* 324, 1385-1393.
- [4] Feng, Y., Wang, Y., Cao, N., Yang, H., Wang, Y. (2012). Progenitor/stem cell transplantation for repair of myocardial infarction: Hype or hope? *Ann Palliat Med* 1(1), 65-77.
- [5] Holzapfel, B.M., Reichert, J.C., Schantz, J.T., Gbureck, U., Rackwitz, L., Noth, U., Jakob, F., Rudert, M., Groll, J., and Hutmacher, D.W. (2012). How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Advanced drug delivery reviews*.
- [6] Jakob, F., Ebert, R., Rudert, M., Noth, U., Walles, H., Docheva, D., Schieker, M., Meinel, L., and Groll, J. (2012). In situ guided tissue regeneration in musculoskeletal diseases and aging : Implementing pathology into tailored tissue engineering strategies. *Cell and tissue research* 347, 725-735.
- [7] Noth, U., Rackwitz, L., Steinert, A.F., and Tuan, R.S. (2010). Cell delivery therapeutics for musculoskeletal regeneration. *Advanced drug delivery reviews* 62, 765-783.
- [8] Rackwitz, L., Eden, L., Reppenhagen, S., Reichert, J.C., Jakob, F., Walles, H., Pullig, O., Tuan, R.S., Rudert, M., and Noth, U. (2012a). Stem cell- and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head. *Stem cell research & therapy* 3, 7.
- [9] Noth, U., Reichert, J., Reppenhagen, S., Steinert, A., Rackwitz, L., Eulert, J., Beckmann, J., and Tingart, M. (2007). [Cell based therapy for the treatment of femoral head necrosis]. *Der Orthopäde* 36, 466-471.
- [10] Rackwitz, L., Schneider, U., Andereya, S., Siebenlist, S., Reichert, J.C., Fensky, F., Arnholdt, J., Loer, I., Grossstuck, R., Zinser, W., et al. (2012b). [Reconstruction of osteochondral defects with a collagen I hydrogel. Results of a prospective multicenter study]. *Der Orthopäde* 41, 268-279.

¹ ADIPOA, www.chu-montpellier.fr/fr/ADIPOA/gb/index_gb.html

² Vascubone, www.vascubone.fraunhofer.eu

- [11] Reppenhagen, S., Kenn, W., Reichert, J., Raab, P., Eulert, J., and Noth, U. (2007). [Imaging of avascular necrosis of the femoral head in adults]. *Der Orthopäde* 36, 430, 432-434, 436-440.
- [12] European Medicines Agency, CAT Secretariat & US Food and Drug Administration. *Regenerative Medicine* 6, 90-96.
- [13] Lysaght, T., and Campbell, A.V. (2011). Regulating autologous adult stem cells: the FDA steps up. *Cell stem cell* 9, 393-396.

Translationale Forschung am Beispiel der knorpelrekonstruktiven Chirurgie

Peter C. Kreuz¹, Peter Angele², Andreas Lahm³

¹Orthopädische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

²Abteilung für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

³Kliniken Maria Hilf GmbH, Mönchengladbach

Die Entwicklung von neuen Produkten im Bereich der konservativen und operativen Orthopädie ist in den letzten Jahren rasant fortgeschritten. Trotzdem bleiben viele Fragen nach der Qualität und Effizienz der verschiedenen Produkte offen. Dies soll am Beispiel der knorpelrekonstruktiven Chirurgie genauer dargestellt werden, da gerade in diesem Forschungssektor die Entwicklung in den letzten Jahren einen enormen Fortschritt, aber auch einen Wandel erfahren hat: Dabei werden auf dem Markt ständig neue Produkte eingeführt, bevor die Effizienz bestehender Techniken überhaupt nachgewiesen worden ist. Für den Laien wird dadurch vieles inzwischen völlig undurchsichtig.

Die Aufarbeitung dieser Probleme wird klinisch bereits in randomisierten kontrollierten Multicenterstudien mit verschiedenen Verfahren der autologen Chondrozytentransplantation begonnen. Fragen der Biomechanik, der Regeneration und Gewebeherkunft bleiben dabei ungelöst und müssen mit labor- und tierexperimentellen Studien aufgearbeitet werden. Die von der EMEA geforderten Großtiermodelle wie die Ziege, das Schaf und das Pferd mit einem längeren postoperativen Beobachtungszeitraum gewinnen dabei zunehmend an Bedeutung. Die Kooperation mit Tierärzten, Spezialisten im Bereich der Biomechanik und Laborassistenten wird hier unerlässlich. Gleichzeitig wird die Erforschung von kostengünstigeren einzeitigen Knorpelersatzverfahren in Zukunft zunehmen. Die Grundlage der meisten Verfahren bilden dabei nach wie vor „Marrow Stimulation Techniken“, die z. B. durch Mikrofrakturierung einen Stammzellpool in das präparierte Defektbett transportieren, aus dem durch Differenzierungsprozesse ein Ersatzregenerat entsteht. Auch wenn bereits verschiedene Biomaterialien zur Verfügung stehen, die den Stammzellclot schützen und eine Differenzierung induzieren sollen, ist immer noch nicht geklärt, welches Verfahren zur Stammzellgewinnung die besten Voraussetzungen für eine optimale Geweberegeneration bietet. Selbst bei der Mikrofrakturierung sind Fragen nach der Dichte, Tiefe, dem Durchmesser und der Anzahl der Knochenperforationen noch offen. Dabei zeigen inzwischen einige Studien, dass auch alternative Verfahren wie Bohrungen oder die Stammzellgewinnung aus dem Beckenkamm Potenzial für eine Geweberegeneration bieten. Die meisten mesenchymalen Stammzellen lassen sich allerdings nicht einfach mit dem Blut aus dem Beckenkamm aspirieren, sondern sind knochenadhärent, so dass trabekulärer Knochen nach wie vor die optimale Quelle für die Stammzellgewinnung bietet. Ob die gewonnene Zellmenge für die Geweberegeneration ausreicht, ist allerdings noch unklar, weshalb in vielen Tiermodellen das Aspirat mit einer „Marrow Stimulation Technik“ kombiniert wird. Von welchen Zellen das Ersatzregenerat dann primär gebildet wird, ist noch unklar und erfordert weitere Studien zum „Zell-Tracking“.

Die Quelle für den Gewebeersatz reicht von Progenitorzellen, differenzierten Zellen bis zu autologen, allo- oder xenogenen Zellen. Die in vitro Kultivierung von allogenen Zellen erlaubt dabei eine sorgfältige Bestimmung der Histokompatibilität und der Antigene, so dass der Einsatz im Vergleich zu

einer Organtransplantation sicherer wird. Der Einsatz von differenzierten Knorpelzellen bietet im Vergleich zu mesenchymalen Progenitorzellen einen bekannten Differenzierungsgrad, so dass die Forschung einfacher durchgeführt werden kann. Die Aufarbeitung dieses Themenkomplexes erfordert spezialisierte Stammzellforscher, die neben einer ausgewiesenen Expertise in diesem Bereich auch internationale Erfahrung mitbringen und einen engen Kontakt zum Kliniker pflegen.

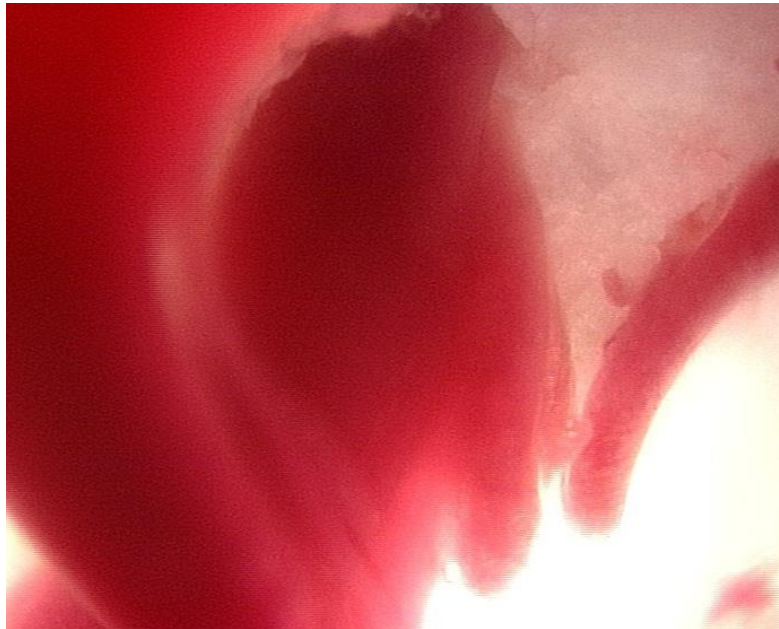


Abbildung 6.2: Arthroskopie eines Kniegelenks mit Mikrofrakturierung eines Knorpelschadens an der medialen Femurkondyle. Nach Reduktion des intraartikulären Druckes kommt es zum Red out – dem Austritt von Stammzellblut – aus dem lokal eröffneten subchondralen Knochen

Die gezielte Differenzierung mesenchymaler Stammzellen und ihre phänotypische Langzeitstabilität ist dabei eine wichtige Grundlage für den klinischen Einsatz zur regenerativen Therapie von Knorpelschäden. Die Forschung mit „Wachstumsfaktor-cocktails“ wie sie im PRP vorliegen, bleibt die Erklärung nach den Mechanismen der Zelldifferenzierung schuldig. Im Gegensatz dazu bietet der alleinige Zellkontakt mit verschiedenen Biomaterialien einen wichtigen Differenzierungsreiz. Diese Mechanismen werden umso wichtiger, wenn neben der Knorpelschicht auch der subchondrale Knochen geschädigt ist und rekonstruiert werden muss. Ein intakter Knochen ist dabei eine entscheidende Voraussetzung für einen erfolgreichen Knorpelersatz, so dass bei der Regeneration von osteochondralen Defekten zunehmend biphasische Materialien eingesetzt werden, die die gewebespezifische Rekonstruktion erleichtern sollen. Ob eine Funktionalisierung mit Wachstumsfaktoren, Drug-release Systemen, chemotaktischen Substanzen oder gentechnischen Verfahren eine Verbesserung bringt, bleibt weiter ein wichtiger Bestandteil der Grundlagenforschung.

Für den Kliniker sind diese Fragen schon längst nicht mehr alleine zu beantworten. Eine Kooperation mit zahlreichen Spezialisten wie z. B. Biologen und Biochemikern ist notwendig. Die Spezialisierungen in den einzelnen Sektoren sind dabei oft schon so detailliert, dass viele Verbundprojekte die Zusammenarbeit mehrerer Universitäten erforderlich machen. Die notwendigen Organisationsstrukturen müssen dabei in den Sektionen und Arbeitskreisen der einzelnen Gesellschaften geschaffen, gefördert und finanziell unterstützt werden. Um Kontakte und

die notwendigen Einblicke in andere Fachdisziplinen zu bekommen, die für Innovationen, neue Ideen und fächerübergreifende Teambildungen notwendig sind, sollten bereits die verschiedenen Themenbereiche der muskuloskelettalen Forschung in großen Kongressen durch verschiedene Fachspezialisten beleuchtet werden. Trotzdem bleibt die Grundlage für alle klinikübergreifenden Kooperationen ein Lehrstuhl für Forschung, der an eine enge Zusammenarbeit mit den Klinikern geknüpft ist und für den ausreichend Haushaltsgelder zur Verfügung gestellt werden müssen.

Auch wenn viele kleine Detailfragen von großem Interesse sind, muss die Beantwortung zentraler Grundlagen, auf die viele andere Forschungsprojekte aufbauen, primäres Ziel bleiben. Dies ist oft nur über ein Stufenmodell vom Klein- zum Großtierprojekt bis hin zur klinischen Studie zu realisieren. Die Anschaffung der notwendigen Mittel darf dabei aber keine unüberwindbare Hürde durch Bürokratie darstellen. Leider wird für viele Fragestellungen nicht das passende Tiermodell gewählt, weil entweder die notwendige Infrastruktur oder die finanziellen Mittel fehlen. Entsprechend sind die Aussagen vieler kleiner Studien nicht aussagekräftig, oft widersprüchlich und für den Laien missverständlich. Durch die Konsultation spezialisierter Fachkräfte und durch eine gezielte Planung unter Einbezug eines Statistikers können viele Probleme bereits im Vorfeld verhindert werden. Damit ist Translation der Austausch von hochspezialisiertem Wissen mit dem Ziel einer harmonischen Kooperation vieler Fachdisziplinen aus der Medizin, Forschung, Statistik, Industrie sowie Gesellschaften und Ämtern für ein schnelles und profundes Wachstum an Wissen zum Wohl der Menschheit.

Weiterführende Literatur

- [1] Angele P, Müller R, Schumann D, Englert C, Zellner J, Johnstone B, Yoo T, Hammer J, Fierlbeck J, Angele MK, Nerlich M, Kujat R. Characterization of esterified hyaluronan-gelatin polymer composites suitable for chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A* 2009; 91(2):416-427
- [2] Kreuz PC, Müller S, Freymann U, Erggele C, Niemeyer P, Kaps C, Hirschmüller A. Repair of focal cartilage defects with scaffold-assisted autologous chondrocyte grafts: clinical and biomechanical results 48 months after transplantation. *Am J Sports Med* 2011; 39(8):1697-1705
- [3] Lahm A, Kasch R, Mrosek E, Spank H, Erggelet C, Esser J, Merk H. Semiquantitative analysis of ECM molecules in the different cartilage layers in early and advanced osteoarthritis of the knee joint. *Histol Histopathol* 2012; 27(5):609-615

Kapitel 7

Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Klinische Forschung allgemein

Bildgebende und Labordiagnostik	142
Prävention	144
Konservative Therapie	146
Rehabilitationsforschung	147
Osteosynthesen	149
Endoprothetik primär	152
Endoprothetik Revision - besondere Herausforderung	154
Wirbelsäule	156
Computerunterstützte Verfahren	158
Telemedizin	160
Gesundheitsökonomie	162
Qualitätssicherung	165

Bildgebende und Labordiagnostik

Ralf Skripitz

Orthopädische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

Die Arthrose gilt als die häufigste chronische Gelenkerkrankung. Ein wesentlicher Pfeiler für eine erfolgreiche Therapie ist eine suffiziente bildgebende und Labordiagnostik. Aktuell stehen an bildgebender Diagnostik neben der konventionellen Röntgendiagnostik CT, Ultraschall und MRT zur Verfügung.

Die Standardisierung von Röntgenaufnahmen ist ein entscheidender Schritt in der Reproduzierbarkeit der röntgenologischen Untersuchung. Nur so kann eine Verbesserung der Relation zwischen klinischen und radiologischen Veränderungen geschaffen werden. Hier besteht durch neue Computertechniken ein erhebliches Entwicklungspotenzial.

Der Vorteil der CT-Untersuchung liegt in der Möglichkeit, dreidimensionale Bilder zu produzieren und mittels kontrastverstärktem CT auch Knorpelstrukturen zu visualisieren. Hier bedarf es neben der Weiterentwicklung dieser Möglichkeiten auch der zusätzlichen Option durch spezielle Kontrastmittel periprothetischer Lysesäume darzustellen, um so auch Implantatlockerungen diagnostizieren zu können.

Der Einsatz von Power-, Doppler-Signalen, um die Vaskularisierung zu visualisieren und mittels spezieller integrierter Techniken die Knorpeldicke zu beurteilen, verbessert aktuell schon die Anwendung von Ultraschalluntersuchungen. Obwohl der Einsatz von Ultraschall zur Erkennung von osteoarthrotischen pathologischen Veränderungen speziell den Gelenken der Hand zunimmt, ist ihre Rolle bei der Arthrosediagnostik nicht sicher und bedarf weiterer Entwicklungen.

Die Magnetresonanztomographie liefert aktuell die Möglichkeit zur objektiven quantitativen Bewertung von Morphologie und Integrität (Qualität) des Gelenkknorpels. Die Verfügbarkeit von höheren Feldstärken, bis zu 7 Tesla, machen diese Messung noch genauer. Komplexe Sequenzen mit Fokussierung auf die Knorpelqualität sind entwickelt worden.

Die T2 MRT-Relaxationszeit steht in Bezug zur Kollagen-Orientierung und Knorpeldichte. Hier konnte ein möglicher Zusammenhang mit Knorpeldegeneration festgestellt werden. Die T1 MRT-Technik liefert Informationen, welche die Verteilung von Proteoglykanen im Knorpel darstellt. In der Zukunft könnten MRT-Untersuchungen einen Standard bei großen klinischen Studien darstellen. Eine mögliche Weiterentwicklung wäre ein In-vivo-MRT, in dem sich Bewegungsabläufe mittels Magnetresonanztomographie darstellen ließen.

Die Knochendichtemessung mittels DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie) stellt eine ideale Ergänzung zu den bildgebenden Diagnostiken bezüglich eines osteoarthrotischen oder periprothetischen Knochenverlustes dar. Auch hier ist ein großes Entwicklungspotenzial zu sehen.

Biochemische Marker könnten helfen, das Verständnis der Pathophysiologie der Arthrose zu verbessern und strukturelle Veränderungen vorherzusagen. Durchbrüche waren diesbezüglich bis dato jedoch nur spärlich und es bestehen weiterhin Zweifel an der klinischen Verwendung dieser Marker, so dass intensive Forschungsarbeiten notwendig sind.

Grade Marker des Knochenabbaus wie CTXII im Urin und im Serum COMT wurden bereits ausführlich untersucht und zeigen eine relativ gute Beziehung zu klinischen und radiologischen Variablen der Osteoarthritis.

Biomarker des Synovialgewebes sind aktuell wenig untersucht, zeigen aber positive Ergebnisse zur Identifizierung inflammatorischer Prozesse bei Arthritis.

Wesentlich sind eine Homogenität der untersuchten Population sowie eine Standardisierung der Probensammlung, um eine Verbesserung der Beziehung zwischen einem Biomarker und klinischen oder radiologischen Eigenschaften zu erlangen. Es muss definitiv ein tieferes Verständnis für biochemische Marker der Diagnostik entwickelt werden, so dass einzelne Kombinationen von den bereits bekannten Markern Einzug in die allgemeine klinische Praxis erhalten können.

Weiterführende Literatur

- [1] Bekkers JE, Creemers L, Dhert WJ, Saris DB. Diagnostic modalities for diseased articular cartilage – from defect to degeneration: a review. *Cartilage* 2010; 1: 157-64
- [2] Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefebvre FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18; 377 (9783): 2115-26
- [3] Gold SL, Burge AJ, Potter, HG. MRI of Hip Cartilage: Joint Morphology, Structure and Composition. *Clin.Orthop.Relat.Res.* 2012 Jun 22
- [4] Van Spil WE, de Groot J, Lems WF, Oostveen JC, Lefebvre FP. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis; a systemic review applying the consensus BIPED criteria. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 605-12

Prävention

Thomas Tischer¹, Reinhard Deinfelder²

¹Orthopädische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

²Orthopädische Praxis Deinfelder, Donzdorf

Im Bereich der Prävention von Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems und der Präventionsforschung existieren erhebliche Potenziale. So waren 2010 26,6 % aller Arbeitsunfähigkeitstage auf Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems zurückzuführen (BKK 2010), zudem fallen jährliche direkte Krankenkosten für die Kassen in Höhe von 28,6 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt 2008 / Abbildung 7.1) an. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung bei gleichzeitig gestiegenem Aktivitätsanspruch ist ein funktionstüchtiger Stütz- und Bewegungsapparat zudem Voraussetzung für den Erhalt der Selbständigkeit im Alter und der Vermeidung von Pflegebedürftigkeit.

Ein wesentliches Problem ist die steigende Inzidenz der Osteoporose mit Ihren negativen Folgen für das Individuum aber auch die Volkswirtschaft im Gesamten (jährlich 5,4 Mrd. Euro volkswirtschaftlicher Schaden laut BONE-EVA-Studie / Abbildung 7.2). Dennoch existiert kein generelles Screening-Programm (analog z. B. zur Säuglingssonographie), erst bei eingetretener Fraktur wird die Knochendichtemessung von den Kassen übernommen. Ziel wäre es, Personen mit einem erhöhten Risiko gezielt einer Knochendichtemessung zuzuführen, um eine rechtzeitige Therapie zu ermöglichen und somit das Frakturrisiko landesweit deutlich zu reduzieren.

Ein weiterer volkswirtschaftlich bedeutender Ansatz ist die Prävention von Gelenkverschleißerkrankungen, v.a. des Knie- und Hüftgelenkes. Zunehmende Adipositas und Bewegungsmangel, aber auch vermehrte Risikosportarten führen zu einer stark steigenden Inzidenz an Verschleißerkrankungen der großen Gelenke und entsprechender Zunahme der Implantation von Kunstgelenken. Hier sollten vermehrt Präventionsprogramme (auch schon im Kindesalter) der Bevölkerung gefördert werden, ebenso wie eine frühzeitige Therapie bei beginnendem Gelenkverschleiß.

Aufgrund der hohen Inzidenz von Rückenschmerzen sollte ein Screening von orthopädischer Seite gefordert und installiert werden, bei dem Kinder bei Einschulung und ggf. Schulwechsel und vor der Berufswahl auf Haltungsschäden, Skoliosen und Fußdeformitäten untersucht werden, da die Präventionsleistungen der Krankenkassen nicht ausreichend suffizient erscheinen. Es existieren dazu aber keine ausreichend großen Studien, so dass hier Forschungsdefizite bestehen.

Außerdem müsste vermehrt die Validität von Präventionsprogrammen für das muskuloskelettale System (v.a. in der Jugend) im Hinblick auf Spontanverlauf oder therapeutische Interventionen überprüft werden. Dies könnte durch Längsschnittuntersuchungen über einen längeren Zeitraum (>20 Jahre) verifiziert werden. Die Kosten für diese Studien ließen sich dadurch relativieren, dass nach Studienende entsprechende Therapien und evidenzbasierte Leitlinien erstellt werden könnten.

Sehr wichtig ist es auch, die Gestaltung der Lebensräume zur Prävention und Gesundheitsförderung für die Bevölkerung zu unterstützen und ebenso frühzeitige Therapien zu fördern. So müssen jeder Bürgerin und Bürger Prävention und Gesundheitsförderung zugänglich gemacht werden und Anreize

dafür geschaffen werden. Durch konsequente Verstärkung der Aktivitäten im Bereich der Prävention könnten so bundesweit Mittel eingespart werden und zur nachhaltigeren Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung beitragen.

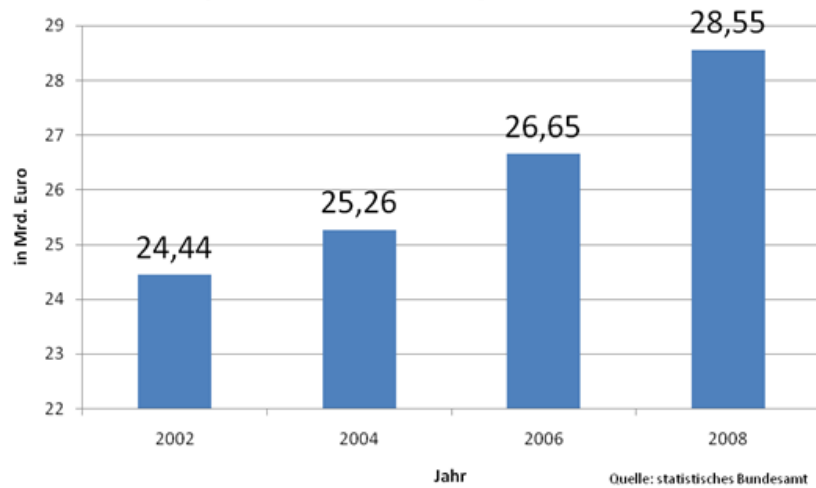


Abbildung 7.1: Krankheitskosten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes nach ICD10 in Deutschland

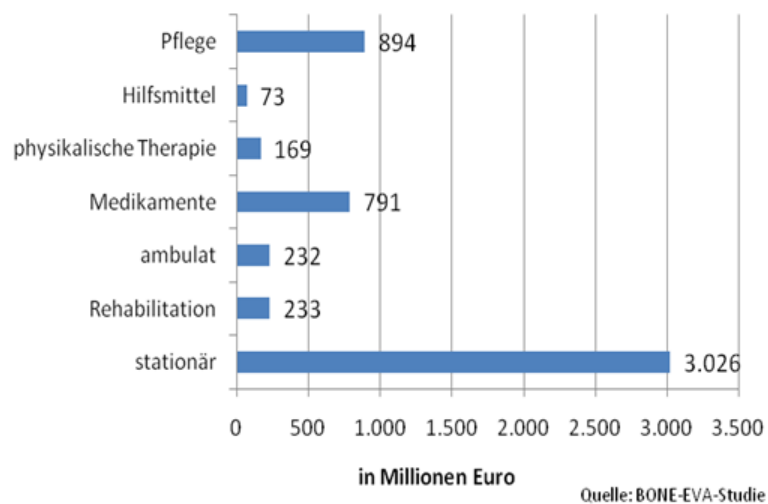


Abbildung 7.2: Die Kosten der Osteoporose betrugen in Deutschland 5,4 Mrd. Euro (2003)

Konservative Therapie

Bernd Kladny

Orthopädie/Unfallchirurgie, m&i-Fachklinik Herzogenaurach

Die nicht-operative Therapie ist fester und nicht weg zu diskutierender Bestandteil des Fachgebietes Orthopädie und Unfallchirurgie. Es gibt zahlreiche Belege und Hinweise für die Wirksamkeit konservativer Verfahren.

In Leitlinien zur Behandlung der Arthrose sind die nicht-operativen Verfahren mit einem hohen Empfehlungsgrad und hoher Evidenz beschrieben. Allerdings müssen bei wissenschaftlichen Arbeiten aus dem Bereich der konservativen Therapie immer wieder methodische Mängel konstatiert werden. Dies hat dazu geführt, dass in der nationalen Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz mit Ausnahme der medikamentösen Behandlung und der Manuellen Medizin nahezu keine Empfehlungen für einzelne konservative Behandlungsmaßnahmen abgegeben werden konnten. Die nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz weist ganz klar Forschungsbedarf nach.

Aktuell wird die Frage nach einem zu viel an Operationen von den Medien und den Kostenträgern vorschnell bejaht. Der Stellenwert der konservativen Verfahren ist unbestritten. Allerdings gilt es, Art und Intensität der erforderlichen Maßnahmen nicht nur an der Grenze zur Indikationsstellung für operative Verfahren zu definieren. Das Fachgebiet Orthopädie und Unfallchirurgie setzt in der Behandlung der fachspezifischen Krankheitsbilder Verfahren ein, die Gegenstand zusätzlicher Weiterbildungsinhalte geworden sind. Diesbezüglich sind insbesondere Akupunktur, Manuelle Medizin, Osteopathie, Osteologie, Rheumatologie, Technische Orthopädie, Physikalische Medizin und die Schmerztherapie zu nennen, deren Wirksamkeit für die fachspezifischen Inhalte unter Berücksichtigung translationaler Forschungsergebnisse zu evaluieren sind. Dies erfordert die interdisziplinäre Einbeziehung von Forschungen im Bereich der Grundlagen sowie anderen Fachdisziplinen und den sich zunehmend akademisierenden Berufsgruppen der Pflege, Ergotherapie und Physiotherapie. Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Nachhaltigkeit sind ebenso zu untersuchen wie Kosten-Nutzen-Verhältnis und Nebenwirkungspotenzial.

In der Forschung im Bereich der konservativen Therapie sind die Besonderheiten des sich vor dem Hintergrund der demographischen Veränderung in unserer Gesellschaft wandelnden Patientengutes zu berücksichtigen. Typische altersbedingte Veränderungen und Multimorbidität bedingen wahrscheinlich einen differenzierten Einsatz der konservativen Behandlungsmaßnahmen.

Mit Ausnahme der medikamentösen Behandlung besteht in der konservativen Therapie unverändert häufig das prinzipielle Problem der doppelten Verblindung, die die Voraussetzung für als hochrangig zu wertende wissenschaftliche Studien anzusehen ist. Die Versorgungsforschung liefert hier Möglichkeiten und Ansätze für alternative Herangehensweisen. Die Inhalte der konservativen Behandlungsverfahren sind an universitären Einrichtungen routinemäßig und flächendeckend zu etablieren. Dies setzt aber voraus, dass auch die Möglichkeit der Behandlung eines entsprechenden Patientenkontingents an universitären Einrichtungen und orthopädisch-unfallchirurgischen Kliniken sinnvoll gegeben sein muss.

Rehabilitationsforschung

Bernd Kladny, Wolfgang F. Beyer, Hartmut Bork, Volker Bühren, Karsten Dreinhöfer, Bernhard Greitemann, Hans-Jürgen Hesselschwerdt, Stefan Middeldorf

Sektion Rehabilitation der DGOU

Das statistische Bundesamt prognostizierte im Jahr 2011 für das Jahr 2030 einen deutlichen Rückgang der Personen im erwerbsfähigen Alter zwischen 20 und 65 Jahren um ca. 15 % [1]. Dieser sich bereits jetzt abzeichnende Arbeitskräftemangel [2] bedingt zusammen mit den durch den demographischen Wandel erhöhten Anforderungen an unser Rentenversicherungssystem eine verlängerte Lebensarbeitszeit. Damit kommt der Entwicklung und Evaluation von Konzepten der Prävention eine besondere Bedeutung zu. Es gilt auch, Arbeitnehmer nach Erkrankungen und Verletzungen entsprechend dem im Sozialgesetzbuch definierten Auftrag „Rehabilitation vor Rente“ schnellstmöglich wieder in den Arbeitsprozess zu integrieren und sie länger im Erwerbsleben zu halten. Die medizinisch-berufliche Orientierung in der Rehabilitation wird vor diesem Hintergrund auch im Hinblick auf Flexibilisierung und berufsbegleitende und -unterstützende Maßnahmen ein wichtiges Forschungsgebiet sein. Besondere Aufmerksamkeit muss ökonomisch bedeutsamen Krankheitsbildern wie wirbelsäulenbezogenen Erkrankungen und chronischen, nicht spezifischen Rückenschmerzen gewidmet werden. Die Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz verweist diesbezüglich auf umfangreichen Forschungsbedarf [3]. Es muss hinterfragt werden, ob die zunehmende „Psychologisierung“ orthopädischer Krankheitsbilder gerechtfertigt ist. Die Bedürfnisse von Zuwanderern und Migranten im Hinblick auf rehabilitative Maßnahmen sind zu analysieren und die vorhandenen Angebote daraufhin zu überprüfen, weiter zu entwickeln und für dieses Patientengut zu evaluieren.

Es gibt zahlreiche Belege über die Wirksamkeit von Rehabilitation. Allerdings sind die Kenntnisse über die Nachhaltigkeit der Maßnahmen unzureichend. Deshalb muss auch die Nachsorge vermehrt in den Fokus rücken. Die Kenntnisse von Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind noch gering. Hinsichtlich der Schnittstellenproblematik besteht unvermindert Forschungsbedarf. Die Berücksichtigung in der Versorgungsforschung und die Einbeziehung in Register (Traumanetzwerk, Endoprothesenregister EPRD) können wertvolle Daten liefern. Dies setzt verbindliche Messinstrumente und Assessmentverfahren voraus, die es zu evaluieren gilt. Die individuelle Zielvereinbarung mit dem Patienten im therapeutischen Sinn in Anlehnung an die Dimensionen der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) stellt hierbei einen weiteren wichtigen Gesichtspunkt zukünftiger Forschungsaktivitäten dar. Eine weitere Aufgabe wird die Weiterentwicklung und Implementierung von Leitlinien in der medizinischen Rehabilitation sein. Leitlinien im Bereich der Rehabilitation stehen bezüglich der Evidenzbasis den akutmedizinischen Leitlinien nicht nach, wobei in Bezug auf die methodischen Gütekriterien noch ein deutlicher Verbesserungsbedarf zu konstatieren ist.

Die Altersgruppe der 65-Jährigen und Älteren wird um 33 % von 16,7 Millionen im Jahr 2008 auf 22,3 Millionen Personen im Jahr 2030 ansteigen. Die Zahl der Hochbetagten über 80 Jahre verdreifachte sich von 1970 von 1,53 Millionen Menschen auf 4,1 Millionen im Jahr 2009. Prognosen gehen davon

aus, dass im Jahr 2050 bereits mehr als 10 Millionen Menschen über 80 Jahre unter uns leben und einen Bevölkerungsanteil von ca. 15 % ausmachen. Die Anzahl pflegebedürftiger Menschen wird für das Jahr 2020 mit 2,91 Millionen prognostiziert und im Jahr 2030 3,36 Millionen Menschen ausmachen. Entsprechend dem im Sozialgesetzbuch verankerten Grundsatz „Reha vor Pflege“ bedeutet dies eine Zunahme der Patientenzahl und der Aufgaben, die einen entsprechenden Forschungsbedarf nach sich ziehen. Orthopädisch-unfallchirurgische Erkrankungen und Verletzungen im fortgeschrittenen Lebensalter müssen adressiert werden. Es ist mit einer Zunahme an Frakturen im Alter und der Notwendigkeit einer weiterführenden Rehabilitation zu rechnen. Osteoporose und degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen nehmen zu, ebenso wie der Ersatz von Gelenken durch Endoprothesen und folgende Wechseloperationen.

Fachspezifische Rehabilitation und nicht-operative konservative Verfahren in Orthopädie und Unfallchirurgie sind unzureichend an Hochschulen und Universitäten vertreten. Entsprechend sind Strukturverbesserungen zu fordern, damit diese fachimmanenten Elemente eine entsprechende Repräsentanz in Forschung und Lehre finden. Interdisziplinarität und Interprofessionalität sind ein Charakteristikum der Rehabilitation. Aus diesem Blickfeld sollte eine Vernetzung von Forschungsstrukturen mit einer sich zunehmend akademisierenden Physiotherapie und Pflege erwogen werden.

Literatur

- [1] Demographischer Wandel in Deutschland, Heft 1, Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern, Statistische Ämter des Bundes und der Länder (Hrsg.), Ausgabe 2011
- [2] Arbeitslandschaft 2030, Projektion von Arbeitskräfteangebot und -nachfrage nach Tätigkeit und Qualifikationsniveaus - Kurzfassung; eine Studie der Prognos AG Basel; vbw - Vereinigung der Bayerischen Wirtschaft e. V. Ausgabe 01/2008
- [3] http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz/pdf/nvl_kreuzschmerz_lang.pdf (Zugriff 09.02.12)

Osteosynthesen

Stefan Döbele, Thomas Freude, Ulrich Stöckle

Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen

Die Osteosynthese ist definiert als die operative Versorgung von Knochenbrüchen unter Verwendung von Implantaten. Laut Statistischem Bundesamt erfolgten 2010 in Deutschland 711.874 Osteosynthesen [1]. Osteosynthesen gehören zu den 50 häufigsten Operationsprozeduren. Ziel der Osteosynthese ist es eine Achs-, Längen- und Rotationsgerechte Wiederherstellung der anatomischen Verhältnisse über die Dauer der Knochenbruchheilung zu erreichen. Das wichtigste Argument für die Osteosynthese ist die frühzeitige Beübung der angrenzenden Gelenke (übungsstabil) oder sogar die frühzeitige Mobilisation des Patienten (belastungsstabil). Es sind die unterschiedlichsten Osteosyntheseverfahren im Einsatz beginnend mit einfachen Schraubenosteosynthesen über die Verwendung von Drahtcerclagen und Zuggurtungsosteosynthesen bis hin zu hochentwickelten intramedullären Kraftträgern (Nagelosteosynthesen/TENS) und extramedullären Kraftträgern (Plattenosteosynthesen). Die Weiterentwicklung der verschiedensten Osteosyntheseverfahren ist nach wie vor ein zentrales Thema der medizinischen Forschung. Ziel aller Verfahren ist es die Voraussetzungen für eine unkomplizierte Knochenheilung zu schaffen und durch Innovationen bekannte Komplikationen wie Infektionen, Repositionsverlust, Materialversagen oder Pseudarthrosen zu vermindern. Hierbei gilt es auch, neue Fragestellungen zu beantworten, die sich im Zusammenhang mit dem demographischen Wandel und der damit verbundenen Zunahme osteoporotischer Frakturen ergeben. Anhand der Oberschenkelhalsfraktur ist diese Problematik mit am deutlichsten darzulegen. Die Oberschenkelhalsfraktur ist eine der häufigsten osteoporotischen Frakturen. Die Inzidenz ist seit Jahren steigend und beträgt derzeit in Deutschland 90/100.000 Einwohner, bei den über 65-Jährigen 600 bis 900/100.000 Einwohner/Jahr.

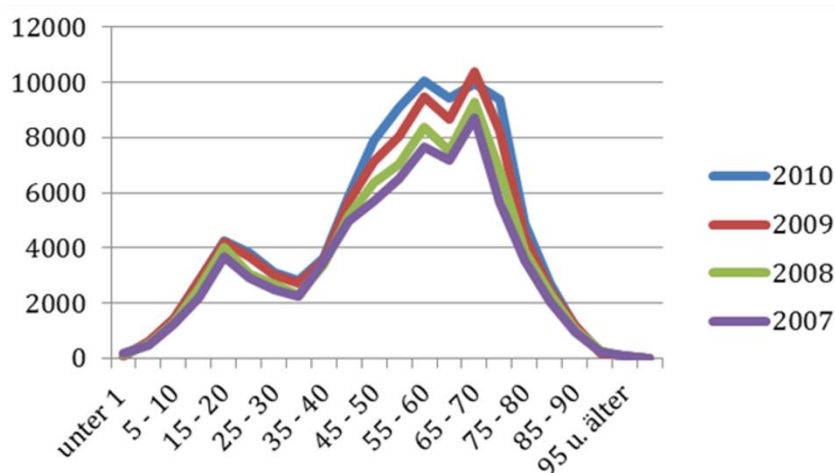


Abbildung 7.3: Altersverteilung aller Osteosynthesen für die Jahre 2007 - 2010. Zu sehen ist eine deutliche Zunahme der Operationen (Osteosynthesen) in der Altersgruppe 60-65Jahre um 30% innerhalb von 4 Jahren. Quelle: Statistisches Bundesamt Aug. 2012. Die Erhebung erstreckt sich auf alle Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 KHEntgG unterliegen

Das Lebenszeitrisko, eine Fraktur des koxalen Femurs zu erleiden, beträgt etwa 11 bis 23 % bei Frauen und 5 bis 11 % bei Männern. Bei derzeit etwa 100.000 Schenkelhalsfrakturen und

Behandlungskosten von circa 2,5 Milliarden Euro pro Jahr in Deutschland stellt dies ein zunehmendes sozioökonomisches Problem dar [2]. Der Schwerpunkt der Forschung hat sich in den letzten Jahren auf die intramedullären und extramedullären Kraftträger fokussiert. Zu nennen sind hier die Plattenosteosynthese als extramedullärer Kraftträger und die Marknagelosteosynthese als intramedullärer Kraftträger. Beide Osteosyntheseverfahren gelten als „Standardverfahren“ der heutigen operativen Frakturversorgung und wurden bzw. werden stetig weiterentwickelt.

1. Plattenosteosynthesen: Hier zeigt sich eine Entwicklung vom einfachen Platten-Schrauben-Konstrukt über die „Limited contact dynamic compression plate“ - mit dem Ziel die Durchblutung zu schonen - und das „Less Invasive Stabilization System“ - welches bereits minimalinvasiv eingebracht werden konnte [3] - bis zu den heutigen anatomisch präformierten winkelstabilen bzw. polyaxial winkelstabilen Implantaten. Die Einführung der winkelstabilen Verschraubung stellte einen Meilenstein in der Implantatentwicklung dar. Diese Schlüsseltechnologie war Voraussetzung für weitere Entwicklungen, die zur heutigen sogenannten biologischen (Platten-) Osteosynthese führten. Der Begriff „Biologische Osteosynthese“ [4, 5] etablierte sich in den letzten Jahren zunehmend und beschreibt den Prozess weg von einer offenen, direkten Reposition der Frakturfragmente - mit der Notwendigkeit von großen Zugängen und Ablösung der umgebenden Weichteile - hin zur indirekten Reposition mit minimalinvasiver, frakturferner Einbringung des Osteosynthesematerials. Dadurch gelingt die Schonung der für die Frakturheilung essentiellen Strukturen [5].

2. Intramedulläre Kraftträger: Die intramedulläre Osteosynthese stellt im Bereich der langen Röhrenknochen eine ideale Form der Frakturüberbrückung dar. Es werden nahezu alle Anforderungen an ein „biologisches“ Implantat erfüllt. Durch die zentrale Lage des Implantats, entsprechend der Hauptlastachse der Extremität, kann zumeist eine frühe Belastungsstabilität erreicht werden. Darüber hinaus ist über Zielbügelssysteme eine Implantation in minimal-invasiver Technik möglich, was einer weichteilschonenden OP-Technik zugute kommt. Über frei wählbare Verriegelungsmöglichkeiten kann eine primäre oder sekundäre Dynamisierung im Bereich der Frakturzone hergestellt werden.

Anatomisch angepasste intramedulläre Kraftträger z. B. im Bereich des Femurs erleichtern das Einbringen des Nagels und erlangen durch die enge Anformung an den Knochen hohe Reibkräfte die zu einer hohen Primärstabilität führen. Das Aufbohren des Markraumes rückt damit, trotz moderner, schonender Techniken (RIA) etwas in den Hintergrund. Neuste Entwicklungsschritte der Nagelosteosynthese sind die Möglichkeit auf eine winkelstabile Fixierung des Nagels (ASLS), spezielle Verriegelungstechniken in osteoporotischen Knochen (multilocking nail) oder Implantate, deren Oberfläche mit topisch aktiven Wirkstoffen beschichtet sind z. B. mit lokal wirksamen Antibiotika. Trotz all der geschilderten Vorteile eines intramedullären Kraftträgers ist deren Anwendung bei gelenknahen oder intraartikulären Frakturen noch limitiert.

Die Grundlage dieser und auch zukünftiger Entwicklungen ist das zunehmende Verständnis der Frakturheilung sowohl auf zellulärer/biologischer als auch auf biomechanischer Ebene.

Zukünftige Forschungsschwerpunkte werden darauf beruhen, die Implantate hinsichtlich einer der Biologie konformen Behandlung weiter zu optimieren. Der noch bestehende Steifigkeits-Sprung vom Knochen zum Implantat beispielsweise kann durch neue Materialien oder neue Geometrien weiter angenähert werden ohne die Primärfestigkeit der Osteosynthese negativ zu beeinflussen. Bereits heute besteht die Tendenz, Implantate mit einer dynamischen Komponente zu versehen, um die

Steifigkeit der Osteosynthesen kontrolliert zu beeinflussen und im Sinne einer biologischen Osteosynthese eine adäquate Mikrobewegung der Frakturfragmente zu ermöglichen. Die Anpassung der Steifigkeit von Implantaten spielt im Kontext der durch Osteoporose bedingten Frakturen ebenfalls eine wesentliche Rolle. Dies zeigt sich am Beispiel der Kyphoplastien von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen, bei denen es im Verlauf oft zu Anschlussfrakturen in den benachbarten Wirbelkörpern kommt.

Die Wahl des Materials für Implantate ist eine wichtige und bislang nicht endgültig gelöste Frage. Während auf dem amerikanischen Markt Stahlimplantate bevorzugt zum Einsatz kommen sind es auf dem europäischen und asiatischen Markt Titanimplantate. Neue Materialien wie Kunststoffe, die in der radiologischen Diagnostik keine Artefakte erzeugen, sowie resorbierbare Implantate werden in Zukunft weiter erforscht werden.

Es besteht ein hohes Entwicklungspotenzial für sogenannte „Smart Implants“. Durch solche Implantate wird es möglich sein, Informationen zum Heilungsverlauf einer Fraktur zu erhalten ohne wiederholte Röntgenaufnahmen durchführen zu müssen.

Weiter ist es denkbar, elektronische Systeme zu entwickeln, die dem Patient eine Hilfestellung geben, um beispielsweise eine Teilbelastung besser einhalten zu können. Patienten, die den ganzen Tag im Büro sitzen, könnten durch Ihre Implantate aufgefordert werden, Übungen durchzuführen, um Durchblutung und Knochenheilung zu stimulieren.

Die Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen wie Medizin, Maschinenwesen, Informatik und Biologie und der damit verbundene Technologietransfer wird in Zukunft der Schlüssel für zahlreiche Weiterentwicklungen sein.

Literatur

- [1] Statistisches Bundesamt. Aug. 2012.
- [2] Stöckle U, Lucke M, Haas NP. Der Oberschenkelhalsbruch. Dtsch Arztebl, 2005(49)
- [3] Schütz M, Müller M, Krettek C, Höntzsch D, Regazzoni P, Ganz R, Haas N. Minimally invasive fracture stabilization of distal femoral fractures with the LISS: a prospective multicenter study. Results of a clinical study with special emphasis on difficult cases. Injury, 2001. 32 Suppl 3: SC48-54
- [4] Perren SM, Perren T, Schneider E. [Are the terms "biology" and "osteosynthesis" contradictory?]. Ther Umsch, 2003. 60(12): 713-21
- [5] Schmal H, Strohm PC, Jaeger M, Südkamp NP. Flexible fixation and fracture healing: do locked plating 'internal fixators' resemble external fixators? J Orthop Trauma, 2011. 25 Suppl 1: S15-20

Endoprothetik primär

Volker Ewerbeck, Rudi G. Bitsch, Jan Philippe Kretzer

Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg

Der Ersatz eines Gelenkes ist heutzutage ein sehr gut beherrschter und äußerst erfolgreicher Routineeingriff in der modernen Medizin [1]. Der Patient erlangt innerhalb weniger Wochen Schmerzlinderung und seine Gelenkfunktionalität zurück.

In der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 2010 neben Versorgungen an kleineren Gelenken über 200.000 Primärversorgungen des Hüftgelenkes und annähernd 150.000 Primärversorgungen des Kniegelenkes durchgeführt [2].

Bedingt durch den demographischen Wandel in der Bevölkerung und der Tendenz, auch jüngere Patienten mit einem Kunstgelenk zu versorgen, dürften die Versorgungszahlen generell weiter zunehmen. Studien prognostizieren allein für den US-amerikanischen Markt Wachstumsraten in der Knieendoprothetik von etwa 25% pro Jahr und in der Hüftendoprothetik von etwa 7 % pro Jahr [3]. Auch wenn für einzelne Implantatdesigns hervorragende Langzeitergebnisse vorliegen, zeigt die Auswertung weltweiter Registerdaten, dass der Gelenkersatz mit einer Häufigkeit von ca. 13 % nach 10 Jahren funktionell versagt [4], woraus aufwendige Revisionseingriffe mit hohen sozioökonomischen und volkswirtschaftlichen Kosten entstehen.

In den vergangenen Jahren hat sich die endoprothetische Forschung bewährt und sowohl durch klinische Studien als auch experimentelle biomechanische und molekularbiologische Untersuchungen kontinuierlich zu einer Verbesserung der Patientenversorgung beigetragen. Dies wird z. B. anhand der Entwicklung von hochquervernetztem Polyethylen zur Reduktion des Abriebs oder porösen Metallimplantaten mit hoher Primärstabilität und guter Osteointegration deutlich, die aus dem Labor in die Klinik transferiert wurden und heute erfolgreich eingesetzt werden.

Zukünftig werden Forschungsschwerpunkte im grundlegenden Verständnis für physiologische, biologische und biomechanische Wirkmechanismen und deren Zusammenhänge liegen. Materialwissenschaftlich könnten die Funktionalisierung der Oberflächen, die Entwicklung neuer Materialien oder bioaktiver Beschichtungen im Fokus stehen. Die präklinische Untersuchung von Endoprothesen wird sich näher an der Belastung des jüngeren und aktiveren Patienten orientieren müssen. Auf klinischer Seite wird Potenzial in der Optimierung der Operationsplanung und Operationstechnik sowie der Vermeidung von Komplikationen erwartet. Alle Entwicklungen und neuen Ansätze müssen in hochwertigen klinischen Studien und Endoprothesenregistern nachverfolgt werden, um langfristig den funktionellen Benefit, eine verbesserte Endoprothesenstandzeit und Patientenzufriedenheit zu belegen.

Die Zukunftsvision der endoprothetischen Forschung liegt in einem auf den Patienten abgestimmten, optimal implantierten und beschwerdefreien Kunstgelenk, das dauerhaft eine hohe Lebensqualität der Patienten nicht zuletzt durch die Vermeidung von Revisionseingriffen sicherstellt.

Literatur

- [1] Learmonth, I.D., Young, C. & Rorabeck, C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet*. 2007 Oct;370, 1508-1519.
- [2] Kaufmann-Kolle, P. & Willms, G. Qualitätsreport 2010. Gemeinsamer Bundesausschuss Berlin. AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. 28. Aug 2011.
- [3] Kurtz, S., Ong, K., Lau, E., Mowat, F. & Halpern, M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Apr;89, 780-785.
- [4] Labek, G., Thaler, M., Janda, W., Agreiter, M. & Stockl, B. Revision rates after total joint replacement: cumulative results from worldwide joint register datasets. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Mar;93, 293-297.

Endoprothetik Revision – besondere Herausforderung

Matthias Lerch, Henning Windhagen

Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover im Annastift e.V.

Ein weltweiter Trend zeigt eine deutliche Verschiebung der Alterspyramide zu Gunsten älterer Menschen. Diese Veränderung wird einen zunehmenden ökonomischen Druck auf das Gesundheitssystem ausüben. In der Endoprothetik konnte man diesen Trend bereits an den steigenden Revisionseingriffen spüren. Allein im letzten Jahrzehnt konnte eine Zunahme um 79 % in den USA verzeichnet werden [1].

In Zukunft wird die Revisionsendoprothetik noch stärker ökonomisch wie auch klinisch in den Vordergrund rücken. Die Zunahme primärer Endoprothetik, eine steigende Prävalenz der Adipositas sowie die Zunahme von Patienten mit schweren Komorbiditäten wird eine Herausforderung darstellen [1-4]. Ziel muss es sein, bereits bei der Primärimplantation an die Revision von morgen zu denken und komplexe Wechseloperationen in speziellen, interdisziplinär ausgerichteten Zentren durchzuführen. Somit könnte in Zukunft sowohl bei der Primär- als auch in der Wechseloperation eine erhöhte Standzeit erreicht werden.

In den vergangenen Jahren wurden große Fortschritte bei der Entwicklung effektiver Revisionsimplantate mit einem hohen Maß an Modularität sowie einer hohen primären Stabilität erzielt. Zukünftige Forschung wird sich mit dem Transfer von experimentell bereits weit entwickelten osteoconductiven und -induktiven Biomaterialien in die klinische Anwendung beschäftigen. Auf dem biomechanischen Sektor werden vermehrt Arbeiten über die Veränderung und Abstimmung der Lasteinleitung in das Femur durchgeführt, ähnlich wie dies in den letzten Jahren zur Weiterentwicklung von Kurzschäften führte.

Auf der acetabulären Seite werden insbesondere neue allogene- wie auch autogene Knochentransplantationstechniken in Zusammenspiel mit augmentierten Revisionspfannen Anwendung finden.

Auf Grund der höheren Kosten von Individualimplantaten wurden diese in den letzten Jahren weniger implantiert. Hier könnten in Zukunft kostengünstigere und effektivere Fertigungstechniken zu einer verbesserten Patientenversorgung bei großen Knochendefekten in der Revisionsendoprothetik führen. Maßgebliche Erfolge und Vorarbeiten wurden bereits im Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ in Hannover geleistet.

Weiterhin wird die Beherrschung des Infektes in der septischen Endoprothetik eine große Rolle spielen. Die jährlichen Kosten der Infektbehandlung haben laut einer US-amerikanischen Studie aus 2012 von 320 Million \$ auf 566 Million \$ zugenommen. In 2020 sollen sie 1,62 Milliarden \$ übersteigen [5]. Viel experimentelles Wissen wurde bereits im Bereich der Biofilmforschung gesammelt. In Zukunft wird dieses theoretische Wissen in den klinischen Alltag Einzug halten müssen. Eine besondere Herausforderung stellt die rapide Resistenzentwicklung der Keime dar. Hier forschen bereits interdisziplinäre Forscherteams aus Chirurgen, Mikrobiologen und Pharmakologen. Fortschritte wurden bereits bei den Blutmarkern gemacht. Nachdem die Bestimmung des

Procalcitonins schon in vielen Kliniken zur Routinediagnostik bei Infektverdacht gehört, werden nun Seromarker wie Interleukin-6 zur präoperativen Diagnostik weiter untersucht [6].

Literatur

- [1] Kurtz S, Mowat F, Ong K, Chan N, Lau E, Halpern M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1487-1497
- [2] Dunbar MJ, Howard A, Bogoch ER, Parvizi J, Kreder HJ. Orthopaedics in 2020: predictors of musculoskeletal need. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 2276-2286
- [3] Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 780-785
- [4] Ong KL, Mowat FS, Chan N, Lau E, Halpern MT, Kurtz SM. Economic burden of revision hip and knee arthroplasty in Medicare enrollees. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 446: 22-28
- [5] Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. *J Arthroplasty* 2012;
- [6] Huo MH, Dumont GD, Knight JR, Mont MA. What's new in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1944-1950

Wirbelsäule

Marcus Richter

Wirbelsäulenzentrum, St.-Josefs Hospital Wiesbaden

In den letzten 20 Jahren haben sich die Implantate und Operationstechniken in der Wirbelsäulenchirurgie rasant weiterentwickelt. Als Beispiele für neue Implantate seien Pedikelschrauben, Wirbelkörperersatzimplantate und intersomatische Cages genannt. Zu einer wesentlichen Verbesserung der OP-Verfahren hat z. B. die Computernavigation geführt. Durch diese Technik konnten die Fehlplatzierungsraten von Implantaten wesentlich reduziert werden und die Verbreitung komplexer Techniken, wie z. B. zervikale Pedikelschrauben wurde erst ermöglicht.

Um die möglichen Nachteile von Versteifungen, wie Einschränkung der Beweglichkeit und Mehrbelastung der Anschlusssegmente zu vermeiden bzw. zu reduzieren wurden in den letzten Jahren aber auch vermehrt dynamische Stabilisierungsverfahren entwickelt und in den Markt eingeführt. Neu entwickelte dynamische Systeme sind Bandscheibenprothesen, dynamische Schrauben-Stab-Systeme und auch interspinöse Spacer. Auch wenn diese Systeme von den Wirbelsäulenchirurgen teilweise euphorisch aufgenommen wurden, haben die Ergebnisse in vielen Fällen nicht überzeugt. Bisher konnte die Überlegenheit dynamischer Systeme nicht wissenschaftlich nachgewiesen werden. Ein Grund für die teilweise ernüchternden Ergebnisse ist sicherlich die Ausweitung der Indikationen für dynamische Systeme, die zum Einen dem Patientenwunsch aber zum Anderen auch der in vielen Fällen geringeren Morbidität verglichen mit einer Versteifung geschuldet sind.

Ein wichtiges Ziel der klinischen Forschung in den nächsten Jahren wird die Evaluation der dynamischen Systeme im Vergleich zum derzeitigen Goldstandard der Versteifung sein. Dafür sind randomisierte Multicenterstudien mit mittel- bis langfristigen Follow-up zu fordern. Wichtige, zu beantwortende Fragen sind dabei neben den klinischen Ergebnissen Parameter wie Komplikations- und Implantatversagensraten. Nur auf diesem Wege können geeignete Indikationen für dynamische Systeme festgelegt werden. Dies ist auch aus volkswirtschaftlicher Sicht wichtig, da die Entwicklung dynamischer Verfahren auch zu einer Ausweitung der OP-Zahlen geführt hat. Insbesondere bei den interspinösen Spacern ist dieses Phänomen zu beobachten. Hier wurden in den letzten Jahren in vielen Fällen in Kombination mit einer Dekompression interspinöse Spacer implantiert um das dekomprimierte Segment zu stabilisieren. Aktuelle klinische Studien konnten jetzt aber belegen, dass die zusätzliche Implantation des Spacers keinerlei Einfluss auf das klinische Ergebnis hat und somit nicht notwendig ist. Dadurch wird eine Kostenersparnis möglich. Aktuell sind einige Multicenterstudien in Planung bzw. schon gestartet. Die Ergebnisse werden in einigen Jahren helfen, die Patientenversorgung zu verbessern und Kosten zu sparen.

Schwerpunkte der Implantatforschung werden in den nächsten Jahren dynamische Implantate und minimal-invasive Systeme und OP-Verfahren sein. Bei den dynamischen Systemen wäre eine weitere Annäherung an die normale Kinematik der Bewegungssegmente wünschenswert, um die klinischen Ergebnisse zu verbessern sowie eine Optimierung der Osteointegration und Dauerbelastbarkeit der Implantate, um die Rate von Implantatversagen zu reduzieren.

Die Weiterentwicklung minimal-invasiver OP-Techniken und Implantate wird eine weitere Reduktion der Morbidität von stabilisierenden Wirbelsäulenoperationen erlauben. Auch vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung mit einer starken Zunahme älterer Patienten mit Frakturen und degenerativen Erkrankungen werden OP-Verfahren mit reduzierter Morbidität immer wichtiger. Reduzierte Komplikationsraten und Krankenhausverweildauern können zu Kostenreduktionen führen.

Computerunterstützte Verfahren

Jörg Böhme, Christph Josten

Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig

Computerunterstützte Verfahren werden in der Orthopädie und Unfallchirurgie auf vielen Gebieten eingesetzt. Neben Navigation und Imaging geraten zunehmend biomechanische Simulationen in den Fokus des klinischen Interesses, die folgende, bisher noch nicht beachtete Problemfelder zu lösen in der Lage erscheinen:

1. Identifikation von Frakturmechanismen und resultierenden Instabilitäten bei komplexen Fraktursituationen
2. Abschätzung der biomechanischen Stabilität von Osteosynthesen und Prothesen.

Numerische Computersimulationen an virtuellen Körpermodellen werden seit längerem in biomechanischen Laboren benutzt, um biologische Prozesse z. B. der Knochenbruchheilung und biomechanische Stabilitätszustände z. B. nach Frakturierung und Osteosynthese abzuschätzen. Dazu wird hauptsächlich ein Verfahren aus dem Automobil- und Flugzeugbau eingesetzt, das als Finite Elemente (FE) Methode bezeichnet wird. Durch die Auflösung von Körpern in eine endliche Anzahl von Elementen mit definierten Materialeigenschaften können realistische Anstrengungszustände des abgebildeten Körpers numerisch berechnet werden.

In den folgenden Abschnitten werden potenzielle Einsatzgebiete dieser Technologie beschrieben.

1. Identifikation von Frakturmechanismen und resultierenden Instabilitäten bei komplexen Fraktursituationen

Bei vielen Unfallsituationen können keine Angaben zum Unfallhergang durch die verletzten Personen gemacht werden. Jedoch ist die Identifikation des Unfallmechanismus wichtig, um die Krafrichtung und daraus die resultierende Instabilität komplexer Organsysteme und Körperregionen abzuschätzen. In der Verkehrssicherheits- und Unfallforschung sowie der Rechtsmedizin wurden Ganzkörpermodelle entwickelt, die grobe Schätzungen diesbezüglich zuließen. Durch gezielte Kooperationen zwischen diesen Einrichtungen und orthopädisch-unfallchirurgischen Forschungslaboren wurden und wird an der klinischen Umsetzung in der Orthopädie und Unfallchirurgie gearbeitet. Das Hauptziel dieser Kooperationen besteht allgemein in der Verbesserung der klinischen Diagnostik schwerverletzter Patienten. Dabei liegt der Schwerpunkt eindeutig auf der Abschätzung biomechanischer Instabilitäten zur Planung optimierter patientenspezifischer Osteosynthesen.

2. Abschätzung der biomechanischen Stabilität von Osteosynthesen und Endoprothesen

Die Entscheidung, welches Implantat zur Osteosynthese oder zum Gelenk- und Knochenersatz benutzt wird, obliegt dem behandelnden Orthopäden und Unfallchirurgen. Über die häufigsten Verfahren existieren Langzeitstudien, die das biomechanische Implantatverhalten untersuchen und Unterschiede zwischen einzelnen Implantaten offenbaren. Bei selteneren und komplizierteren Verfahren sind meistens Einzelerfahrungen ausschlaggebend, die die Wahl eines Implantates

bedingen. Um auch in diesen Fällen dem behandelnden Orthopäden und Unfallchirurgen eine Abschätzung des biomechanischen Implantatverhaltens zu Verfügung zu stellen, wird die Anwendung der FE Methode in den klinischen Alltag vorbereitet [1]. Auf der Basis von patientenspezifischen FE Computermodellen wird die Stabilität von Osteosynthesen und Prothesen numerisch simuliert und erlaubt eine auf den Patienten zugeschnittene Verfahrenswahl, was helfen soll, implantatassoziierte Komplikationen zu vermeiden.

Literatur

- [1] Böhme J, Shim V, Höch A, Müller C, Josten C. Clinical implementation of finite element models in pelvic ring surgery - prediction of implant behaviour, accepted in Clin Biomech 2012.

Telemedizin

Antonio Ernstberger¹, Uli Schmucker², Johannes Sturm²

¹Abteilung für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

²Akademie der Unfallchirurgie (AUC)

Im letzten Jahrzehnt sind die technischen Möglichkeiten der radiologischen Bildübertragung in Befundungsqualität (DICOM-Standard = Digital Imaging and Communications in Medicine) ausgereift, die Teleradiologie nach Röntgenverordnung (RöV [1]) hat Einzug gehalten in den Alltag vieler Krankenhäuser und Arztpraxen.

Die bildgebende radiologische Diagnostik stellt das zentrale Element der technischen Untersuchungen in Orthopädie und Unfallchirurgie dar. Ohne Bildgebung sind eine exakte Diagnosestellung, Therapieplanung und Behandlung nicht möglich. Eine enge Vernetzung ist insbesondere bei der zeitkritischen Notfallverlegung eines Schwerst- oder Mehrfachverletzten erforderlich, da ein Behandlungsplan vor Ankunft des Patienten in der Zielklinik erstellt und hierdurch wertvolle Zeit gewonnen werden kann („Golden Hour of Shock“ [2]). Weiterhin erscheint ein solches System sinnvoll für die Einholung von Zweitmeinungen. Unnötige Verlegungen, Doppeluntersuchungen oder Taxifahrten zur Übermittlung von Bildern können vermieden werden [3].

Trotz der technischen Möglichkeiten existiert gegenwärtig keine flächendeckende Vernetzung der orthopädischen und traumatologischen Einrichtungen von Krankenhäusern, und genau so wenig mit Zuweisern und Nachbehandlern. Lediglich in Baden-Württemberg findet sich seit Ende 2011 auf Initiative der Landesregierung eine annähernd flächendeckende Vernetzung von Krankenhäusern per DICOM-MAIL Standard. In Ostbayern existiert seit 2010 eine teleradiologische Vernetzung der unfallchirurgischen Kliniken im TraumaNetzwerk Ostbayern. Weiterhin finden sich zahlreiche Insellösungen von Kleinstnetzwerken, welche jedoch nicht in der Lage sind, größere Versorgergemeinschaften (z. B. alle Krankenhäuser eines TraumaNetzwerks) anzuschließen, und andererseits oftmals sternförmige Punkt-zu-Punkt Anbindungen an ein Zentrum darstellen, ohne dass die peripheren Kliniken untereinander Bilder austauschen können. Die Netzwerke der Teleradiologie nach RöV sind ausgelegt auf die Befundung von Röntgenbildern und leisten meist keinen Beitrag zur Vernetzung von Orthopäden/Traumatologen. Die etablierten Schlaganfallnetzwerke (z. B. TEMPiS [4]) bieten aufgrund ihrer hohen Spezialisierung praktisch keine Möglichkeit, den Anforderungen der Orthopädie/Traumatologie gerecht zu werden und sind ebenfalls als sternförmige Netzwerke konzipiert.

Potenziale

Im Hinblick auf die weitere Verbesserung der Versorgungsqualität für orthopädisch-traumatologische Patienten besteht in Deutschland ein erheblicher Bedarf für flächendeckende Netzwerke zur Einholung einer Zweitmeinung bzw. zur Notfallverlegung (und damit weniger im Sinne einer Vernetzung nach der Teleradiologie nach RöV). Auch die Einbindung der Nachbehandler kann die Versorgungsqualität nachhaltig positiv beeinflussen. Die TeleKooperation TNW®, eine vom TraumaNetzwerk DGU® ausgehende Initiative, bietet nun ein offenes, webbasiertes System mit

einem deutlichen Mehrwehrt an Funktionalität im Vergleich zum DICOM-MAIL-Standard [5,6]. Das bundesweite Netzwerk TeleKooperation TNW® operiert mit einer innovativen Sicherheits- und Systemarchitektur, mit der alle gesetzlichen, aber auch die aus klinischer Sicht wichtigen Aspekte der Datensicherheit erfüllt werden [7]. Damit wird einerseits die schnelle Bildübermittlung von großen Datenmengen (Polytrauma-Multislice-Ganzkörper-CT) gesichert und andererseits die Möglichkeit zum Transfer von zusätzlichen Patientendaten (Nicht-Bilddaten) gegeben. Einzigartiges Merkmal ist die Möglichkeit der Vernetzung aller medizinischen Versorger, also krankenhaus-, fach- und sektorenübergreifend. Weiterhin ist das System offen für bestehende Teleradiologienetze, welche bei Compliance mit den Sicherheits- und Technologiestandards einfach angebunden werden können.

Ziele

Aufgrund des großen Potenzials für eine nachhaltige Verbesserung der Versorgungsqualität gilt als Ziel, die flächendeckende Vernetzung vorrangig für (Notfall-) Konsile und Zweitmeinungen auszubauen. Eine wissenschaftliche prä-post-Evaluation ist notwendig.

Mögliche Bedeutung für die Patientenversorgung und die Volkswirtschaft

Durch Minimierung der Zeit bis zur Einleitung der Therapie bei einer Notfallverlegung und Ermöglichung einer alltagstauglichen Einholung von Zweitmeinungen, bei der die Expertise von Zentren in die Peripherie getragen wird, darf eine unmittelbare Verbesserung der Versorgungsqualität in unserem Fachbereich erwartet werden. Dazu trägt auch die Verbesserung der Informationsbereitstellung an Nachbehandler (z. B. Reha, Praxis, Physiotherapie) bei. Durch die Vermeidung unnötiger Transporte, unnötiger Verlegungen und Bildtaxifahrten sind Einspareffekte zu erwarten. Die valide Erfassung möglicher Effekte durch die beschriebene Intervention – z. B. Verringerung der Mortalität bei schweren Mehrfachverletzungen, Verbesserung der Versorgung von Monoverletzungen, schnellere Versorgung von degenerativen Erkrankungen, Kosteneffekte – ist das Ziel der begleitenden Evaluation.

Literatur

- [1] Bundesministerium der Justiz. Bundesgesetzblatt; Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenbestrahlung (Röntgenverordnung – RöV). 2011
- [2] Cowley RA. The resuscitation and stabilization of major multiple trauma patients in a trauma center environment. Clin Med 1976;83:14-22
- [3] Stieglitz SP, Gnann W, Schachinger U, Maghsudie M, Nerlich M. Telekommunikation in der Unfallchirurgie. Chirurg 1998;69:1123-1128
- [4] www.tempis.de, Stand 23.03.2012
- [5] www.telekooperation-tnw.de, Stand 23.03.2012
- [6] Sturm J, Staemmler M, Walz M, Weisser G, Ernstberger A. Kommunikation - Grundlage der Zusammenarbeit im TraumaNetzwerk DGU®. Das bundesweite Projekt TeleKooperation TNW®. Download unter <http://www.telekooperation-tnw.de/downloads.html>, Stand 23.03.2012
- [7] Staemmler M, Walz M, Weisser G, Sturm J. Bundesweites Netzwerk für die Telekooperation in TraumaNetzwerken. In: Duesberg F (Hrsg.) e-Health 2012, Solingen, 2011: 148-154

Gesundheitsökonomie

Rainer Riedel, Verena Hendricks

Institut für Medizin-Ökonomie & Medizinische Versorgungsforschung (iMÖV), Rheinische Fachhochschule Köln

Erkrankungen und Verletzungen der Haltungs- und Bewegungsorgane haben eine große medizinökonomische Bedeutung. Weltweit stellen sie die führende Ursache von chronischen Schmerzen, körperlichen Funktionseinschränkungen sowie für den Verlust an Lebensqualität dar [1,2]. In Deutschland zählen sie mittlerweile zu den häufigsten und kostenträchtigsten Krankheiten [3]. Die Gesundheitsausgaben für muskuloskelettale Erkrankungen belaufen sich auf 28,6 Mrd. € [4]. Hinzuzurechnen sind noch die sekundären Kosten für Arbeitsausfälle und frühzeitige Berentung, denn Krankheiten des Bewegungsapparats verursachen die meisten Arbeitsunfähigkeitstage und sind der zweithäufigste Grund für gesundheitsbedingte Frühberentung [5]. Obwohl Erkrankungen wie „Chronischer Rückenschmerz“, „Osteoporose“ oder „Arthrose“ als Volkskrankheiten angesehen werden, gibt es derzeit nur wenige verlässliche Angaben zur Häufigkeit und Versorgungssituation in Deutschland [3,6]. Nach den Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2005 bis 2010) zu Operationen und Prozeduren vollstationärer Patienten ist in den letzten Jahren eine Zunahme der Operationen an den Bewegungsorganen (OPS-Kodierung 5-78...5-86) von rd. 35 % zu verzeichnen [7]. Vor allem im Alter ist das Krankheitsspektrum durch Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates gekennzeichnet, so dass aufgrund der demographischen Entwicklung in den kommenden Jahren mit einem weiteren Anstieg muskuloskelettaler Erkrankungen zu rechnen ist [8] (Vgl. Tabelle 7.1). Grundsätzlich nehmen mit steigendem Alter besonders Erkrankungen wie Osteoporose, rheumatoide Arthritis und Arthrose zu. Beispielsweise geht man für die folgenden Krankheiten von der nachstehenden Entwicklung bis zum Jahre 2030 aus: Osteoporose plus 26 %, Arthrose plus 15 % und rheumatoide Arthritis plus 18 % [9,10].

Erkrankung	2007	2030	2050
Osteoporose	8,3 Mio.	10,2 Mio. (+23 %)	10,4 Mio. (+ 26 %)
Oberschenkelhalsfraktur	117.000	166.000 (+ 42 %)	221.000 (+ 88 %)
Arthrose	13,6 Mio.	15,6 Mio. (+ 15 %)	14,9 Mio. (+ 9 %)
Rheumatoide Arthritis	623.000	733.000 (+ 18 %)	732.000 (+ 18 %)
Chronische Rückenschmerzen	12,7 Mio.	13,0 Mio. (+ 2 %)	12,1 Mio. (- 5 %)

Tabelle 7.1: Muskuloskelettale Erkrankungen in Deutschland 2007, 2030, 2050 absolut und prozentuale Veränderung zu 2007 [9]

Aufgrund der bekannten medizinökonomischen Rahmenbedingungen, der geschätzten Morbiditätsentwicklung und einer unzureichenden Datenlage zur Häufigkeit, Prävalenz und medizinischem Outcome muskuloskelettaler Erkrankungen ist es dringend erforderlich, die Voraussetzungen für eine morbiditätsorientierte Versorgungsforschung zu schaffen, um geeignete

Präventions- und innovative patientenzentrierte Behandlungskonzepte entwickeln, evaluieren und bewerten zu können.

Erst auf diese Weise wird eine schnelle Übertragbarkeit der Forschungsergebnisse in die klinische Praxis gelingen. Innovative evidenz-basierte Therapiekonzepte sollen zukünftig nicht nur eine verbesserte patientenzentrierte Behandlung ermöglichen, sondern zugleich der Chronifizierung muskuloskelettaler Erkrankungen vorbeugen. Hiermit einhergehend lassen sich zusätzlich eine Vielzahl weiterer relevanter Co-Faktoren einvernehmlich lösen:

- eine Verbesserung der Patientenzufriedenheit und Lebensqualität,
- eine Reduzierung der Krankenhausaufenthalte und muskuloskelettaler Operationen,
- eine Reduzierung der Arbeitsunfähigkeitszeiträume sowie der Frühberentungen,
- eine morbiditätsbezogene Ausgabensteuerung der Kostenträger sowie
- eine leistungsorientierte, adäquate Vergütung.

Den hohen Stellenwert präventiver Konzepte unterstreicht auch die Gründung der „*Bone and Joint Decade 2000 – 2010*“, einer weltweiten Öffentlichkeitskampagne mit dem Ziel, „das Bewusstsein für die wachsende Krankheitslast von muskuloskelettalen Erkrankungen in der Gesellschaft zu stärken, Patienten zu unterstützen, an ihrer eigenen Versorgung teilzunehmen, kosten- und nutzeneffektive Prävention und Behandlung sowie das Verständnis muskuloskelettaler Erkrankungen zu fördern“ [11,12]. Weltweit haben mehr als 750 wissenschaftliche Gesellschaften und Patientenorganisationen die Ziele unterstützt, welche vor allem darauf fokussiert waren, die Lebensqualität der Menschen mit muskuloskelettalen Erkrankungen und Verletzungen zu verbessern [13,14].

Neben der Konzeption präventiver Maßnahmen gewinnen zudem Instrumente des Prozessmanagements sowie die Implementierung von Qualitäts- und Risikomanagementsystemen in der medizinischen Versorgung zunehmend an Bedeutung. So eignet sich z. B. das Klinische Prozessmanagement sehr gut als effizientes, medizinökonomisches Steuerungsinstrument, um in einem Klinikalltag, der durch zunehmende Leistungsverdichtung geprägt ist, die Behandlungsabläufe transparent abzubilden. Ziel dieser innovativen Prozessmanagementinstrumente ist es, dem Patienten trotz einer Kürzung der Verweildauer und des anhaltenden Kostendrucks in den Krankenhäusern die erforderliche Qualität und Sicherheit in der Patientenversorgung zu gewährleisten. Dazu ist es notwendig, leitlinienbasierte klinische Behandlungspfade in kollektiver Abstimmung durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam zu entwickeln und in den Alltag zu implementieren [15; 16]. Nur auf diese Weise lassen sich die heute zu erwartenden Ausgabensteigerungen für muskuloskelettale Erkrankungen auch noch morgen finanzieren.

Literatur

- [1] WHO. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium. Geneva: Report of the World Health Organization, 2003.
- [2] Breivik H, Collet B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe. *Eur J Pain*. 10:287-333, 2006.
- [3] Robert-Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin, 2006.
- [4] Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten 2002, 2004, 2006, 2008, Fachserie 12, Reihe 7.1.2. Wiesbaden, 2010.
- [5] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Betriebsinfo Arbeitsschutz - Gesundheitsschutz in Zahlen. 2008.

- [6] Senn E, Offenbächer M, Plenk A et al. Häufigkeit und Krankheitslast degenerativer Gelenkerkrankungen und Schmerzzustände des Hüft- und Kniegelenks in Deutschland - Ergebnisse der Definitionsphase einer multizentrischen, epidemiologischen Studie. *Z Rheumatol.* 57:258-261, 1998.
- [7] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern für die Jahre 2005 bis 2010. 2012. [www.gbe-bund.de].
- [8] Robert-Koch-Institut. Gesundheit und Krankheit im Alter, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin, 2009. [www.gbe-bund.de].
- [9] Beske F, Alexander P, Pritzkeleit R. Morbiditätsprognose 2050 - Ausgewählte Krankheiten für Deutschland, Brandenburg und Schleswig-Holstein, Schriftenreihe Band 114. Kiel: Fritz Beske Insitut für Gesundheits-System-Forschung, 2009.
- [10] Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland, 2006. [www.gbe-bund.de].
- [11] Genth E. The Bone and Joint Decade 2000-2010 - zur Verhütung und Behandlung muskuloskelettaler Krankheiten. *Z Rheumatol* 58:331–332. 1999, Steinkopff Verlag.
- [12] The bone and joint decade 2000-2010. The bone and joint decade 2000–2010 for prevention and treatment of musculoskeletal disorders. *Acta Orthop Scand.* Lund, Schweden, April 17– 18, 1998.
- [13] Dreinhöfer K E. Die Bone and Joint Decade – Chancen für Orthopädie und Unfallchirurgie. *Z Orthop Unfall.* 145: 399–402, 2007.
- [14] Lidgren L. Looking back at the start of the bone and joint decade what have we learnt?. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 26(2):169-71, 2012.
- [15] Ronellenfitch U, Vargas-Hein O, Uerlich M, Dahmen A, Tuschy S, Schwarzbach M. Klinische Pfade als Instrument zur Qualitätsverbesserung in der perioperativen Medizin. *Perioperative Medizin* . 1:164-172, 2009.
- [16] Ronellenfitch U, Rössner E, Jakob J, Post S, Hohenberger P, Schwarzbach M. Clinical Pathways in surgery: should we introduce them into clinical routine? A review article. *Langenbecks Arch Surg.* 393(4):449-57, 2008.

Qualitätssicherung

Thoralf R. Liebs, Joachim Hassenpflug

Klinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Da muskuloskelettale Erkrankungen eine außerordentliche gesundheitspolitische und gesellschaftliche Bedeutung haben, ist schon vor Jahren für den Bereich Endoprothetik eine bundesweite externe Qualitätssicherung implementiert worden. Diese umfasst neben der Prozess- und Strukturqualität auch die kurzfristige Ergebnisqualität, deren Erfassung jedoch mit der Entlassung aus der stationären Behandlung endet.

Viel bedeutsamer für den Patienten, aber auch für die Volkswirtschaft, ist jedoch die längerfristige Ergebnisqualität. Diese wird bislang jedoch nicht systematisch erfasst.

Demzufolge sind auch die Einflussfaktoren auf die längerfristige Ergebnisqualität bislang weitgehend unbekannt. So ist der Einfluss von patientenspezifischen Faktoren bislang ebenso ungeklärt wie beispielsweise der Einfluss des Implantates, der Operationstechniken, oder der Nachbehandlung. Dieses darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass auch der Einfluss der Parameter der Prozess- und Strukturqualität, welche seit Jahren mit erheblichem Aufwand von den operierenden Kliniken erhoben werden, bislang ebenso unbekannt ist.

Bislang gibt es keinen Konsens, wie die längerfristige Ergebnisqualität zu bestimmen ist. Prinzipiell kommen dafür die Standzeit der Prothese, aber auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität und letztendlich die Patientenzufriedenheit in Betracht.

Während es zwar sehr effektiv wäre, sämtliche dieser Parameter für alle Patienten zur erheben, so wäre es doch nicht effizient. So ist es aufgrund des hohen logistischen Aufwandes in der Regel nur in klinischen Studien möglich, die klassischen Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erheben.

Während klinische Studien sehr gut geeignet sind, eng umgrenzte Fragestellungen zu beantworten, spiegeln klinische Studien aufgrund vielfältiger Selektionskriterien und demzufolge geringer externer Validität jedoch nicht die Versorgung in der breiten Anwendung wieder. Daher ist es erforderlich, eine Erfassung der tatsächlichen Versorgung durchzuführen.

Mit jährlich fast 400.000 implantierten Hüft- und Knieendoprothesen gehört die Endoprothetik zu den häufigsten Operationen, welche in Deutschland durchgeführt werden. Leider werden aber auch jedes Jahr allein in Deutschland bereits über 35.000 Wechseloperationen durchgeführt. Die Gründe, welche zu einer vorzeitigen Wechseloperation führen, sind trotz der langjährigen Erfassung der Prozess- und Strukturqualität bislang weitgehend unbekannt.

Aus vergleichbaren Gründen wurden schon vor über 20 Jahren in einigen skandinavischen Ländern Endoprothesenregister eingeführt. Hierbei werden die Krankenhäuser aufgefordert, Details über die Patienten und die Prothese auf einem separaten Bogen zu erfassen, welcher im jeweiligen nationalen Register ausgewertet wird. Dieses Vorgehen hat beispielsweise in Schweden zu einer Halbierung der Revisionsrate der Hüftendoprothesen auf aktuell 11,2 % geführt.

Wenn es auch in Deutschland möglich wäre, die Revisionsrate in der Endoprothetik zu halbieren, ergäbe sich ein jährliches Einsparpotenzial bis zu einem dreistelligen Millionenbereich.

In Deutschland liegen wesentlich bessere Ausgangsvoraussetzungen für ein Endoprothesenregister vor. So werden für Abrechnungszwecke bereits alle OPS- (Prozeduren) und ICD- (Diagnosen) Codes von den Kliniken bereitgestellt und bei den Kostenträgern gesammelt. Ebenso werden auch bereits Daten aus der gesetzlichen Qualitätssicherung nach §137 Sozialgesetzbuch V von den Kliniken erhoben. Diese Routinedaten sind manipulationsresistent, eine systematische Validierung findet durch die Kostenträger / MDK statt und es findet sich kein Bias, wie er in klinischen Studien zu finden ist.

Es fehlt also nur noch die Verknüpfung zu den Details der implantierten Prothese. Dank einer Implantatdatenbank, welche von der Industrie erstellt wird, und der Möglichkeit, die Barcodes der verwendeten Implantate einzuscannen, ist im Endoprothesenregister Deutschland eine praktikable und höchst effiziente Lösung gefunden worden, diese Lücke schließen zu können.

Dadurch wird das Endoprothesenregister Deutschland in der Lage sein, Revisionen und verkürzte Standzeiten frühzeitig zu erfassen, und gleichzeitig einen Bezug zum Implantat oder anderen Aspekten der Versorgung herzustellen.

Während die Qualität der tatsächlichen Versorgung im Endoprothesenregister fortlaufend evaluiert wird, kann gleichzeitig der Effekt von Innovationen hinsichtlich der längerfristigen Ergebnisqualität begleitend evaluiert werden.

Durch die Anbindung des Endoprothesenregisters Deutschland an die Fachgesellschaft besteht auch das Potenzial, den Verlauf von Teilnehmern klinischer Studien umfassend darzustellen. Derartige Studien sind nicht auf Implantate begrenzt, sondern es sind auch andere Aspekte der Patientenversorgung, wie patientenspezifische Faktoren, Operationstechniken oder das gesamte Gebiet der bislang unzureichend erforschten Nachbehandlung zu untersuchen. Derartige Analysen und Studien sind erforderlich, um eine Datengrundlage für die optimale Versorgung dieser wachsenden Patientengruppe zu schaffen und diesen Patienten die evidenzbasierte optimale Qualität der Versorgung zukommen zu lassen.

Kapitel 8

Zukunftsperspektiven muskuloskelettaler Forschung: Klinische Forschung speziell

Wundheilung.....	168
Weichteiltrauma und Verbrennung.....	169
Sicherheit im Straßenverkehr.....	171
Schockforschung.....	173
Osteitis.....	176
Orthopädische Rheumatologie.....	177
Kinderorthopädie.....	179
Tumoren.....	181
Aktuelle wissenschaftliche Aspekte in der arthroskopischen Knie- und Schulterchirurgie.....	185

Wundheilung

Hans Zwipp

Klinik und Poliklinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Dresden

Hintergrund

Die steigende Inzidenz der chronischen Wundheilungsstörungen stellt bei gleichzeitig zunehmendem Altersdurchschnitt ein Hauptproblem der Gesundheitsversorgung dar. Etwa 3 % der Bevölkerung leidet an chronischen Wundheilungsstörungen. Die Ursachen hierfür sind vielfältig, bspw. Infektionen, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Welche Potenziale bestehen?

- Erforschen der molekularen Grundlagen der Wundheilung
- Analyse des zeitlichen Verlaufes der spontanen Wundheilung im Vergleich zur chronischen Wundheilungsstörung insbesondere der Zell-Zell-Verbindungen, des Zytoskeletts, der Angiogenese, der Mikrozirkulation und der Zellmigration
- Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren, Zytokine, Wundauflagen auf Wundheilung mit Testen von Substanzen oder Wundauflagen in Zellkulturen und Hautorgan-Kulturmodellen

Welches Ziel soll erreicht werden?

- Wunddokumentation und leitliniengerechte Pflege von chronischen Problemwunden durch professionell ausgebildetes Personal, bspw. zertifizierte Wundtherapeuten
- Entwickeln von therapeutischen Strategien auf dem Gebiet der Regenerativen Medizin, um bspw. das Potenzial der körpereigenen Stammzellen für die Revitalisierung zu optimieren
- weitere Verbesserung der Transplantation autologer Keratinozyten, u. a. unter Einbeziehen adulter autologer Stammzellen
- Erweiterung des Verständnisses der Pathophysiologie bei chronischer Wundheilung, bspw. der Mikrozirkulationsstörung

Mögliche Bedeutung für die Patientenversorgung und Volkswirtschaft?

- breite Anwendung von neuen Therapiemethoden (Wundauflagen etc.)
- verbesserte Prävention und raschere Heilung
- sozio-ökonomische Entlastung der Versicherungsträger

Weichteiltrauma und Verbrennung

Holger Engel, Marcus Lehnhardt

*BG Unfallklinik Ludwigshafen; Klinik für Hand, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie,
Schwerbrandverletzentzentrum; Klinik für Plastische Chirurgie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg*

Die Mortalität und Morbidität Brandverletzter wird außer eines suffizienten Debridement der betroffenen Körperoberfläche entscheidend von einer zeitnahen temporären bzw. endgültigen Weichteilbedeckung beeinflusst. Um den Mangel an unversehrter Eigenhaut temporär zu überbrücken werden Fremdhaut- oder Schweinehauttransplantate verwendet. Körpereigene Keratinozyten können in einem Spray-Verfahren auf die Haut verbracht oder nach einer Zuchtungsphase über 3-4 Wochen als Sheets transplantiert werden. Forschungspotenziale bestehen insbesondere in der Weiterentwicklung der Eigenhautzüchtung um schnellere Verfahren zu entwickeln welche der Eigenhaut insbesondere hinsichtlich der mechanischen Belastbarkeit zumindest ebenbürtig sein sollten. Die Erforschung und Weiterentwicklung dermalen Matrices, welche sich einzeitig mit Eigenhaut als Epidermis bedecken lassen, könnten ev. ausgeprägte Narbenkontrakturen vermindern und eine verbesserte mechanische Belastung gewährleisten. Mit diesen Verfahren könnten Schwerbrandverletzte schneller einer kompletten Weichteildefektdeckung zugeführt werden, welches die Mortalität, Morbidität und die Gesamtkosten für die Volkswirtschaft senken.

Ausgedehnte und komplexe Weichteildefekte nach Trauma oder Tumorextirpation können durch autologe Gewebetransplantationen gedeckt werden. Die Entwicklung der Perforator-Dissektionstechnik sowie der Supermikrochirurgie führt zu einer signifikanten und stetigen Ausweitung der vorhandenen autologen Transplantate und senkt die Hebedefektmorbidität deutlich. Theoretisch können an jedem Perforator des Körpers „free-style“ freie Transplantate gewonnen bzw. gehoben werden. Forschungspotenziale bestehen in der kompletten „Kartografie“ aller vorhandenen Perforatoren des Menschen. Des Weiteren ist bisher unbekannt wie ausgedehnt diese Perforatoren Weichteilgewebe mit Blut versorgen. Daten über die anatomischen sog. „Perforasome“ des menschlichen Körpers könnten Informationen darüber liefern wie groß einzelne Transplantate gehoben werden können ohne Nekroseareale zu entwickeln. Weitere Studien müssten zeigen, ob „Perforator- zu - Perforator“ Anastomosen in der Trauma Zone als Empfängergefäße sicher sind. Dies würde den Präparationsaufwand des Transplantats und der Empfängergefäße und den dadurch verursachten Gewebeschaden deutlich reduzieren. Durch diese Entwicklungen vergrößert sich das Armamentarium des Mikrochirurgen deutlich. Die Erfolgsrate durchgeführter Transplantate würde weiter ansteigen und somit Folgeoperationen für den Patienten sowie Gesamtkosten des stationären Aufenthaltes senken.

Allogene Gewebetransplantationen könnten das Problem des limitiert vorhandenen Eigengewebes sowie der Hebedefektmorbidität lösen. „Composite Tissue Allotransplantations“ werden in den vergangenen Jahren zunehmend zur Rekonstruktion kompletter Gesichtsanteile, Hände und ganzer Extremitäten verwendet. Aktuell bedarf es jedoch einer lebenslangen Immunsuppression transplanterter Patienten mit den daraus folgenden Komplikationen wie z. B. Infektionen und

Tumoren. Forschungspotenziale liegen in der Entwicklung ausgefeilter Immunsuppression-Schemata bzw. ultimativ in der ausbleibenden „Graft-versus Host“ Krankheit.

Die Züchtung autologen Gewebes aus Stammzellen in vitro und die Transferierung in vivo im Sinne des „Tissue Engineering“ würde theoretisch eine unlimitierte Anzahl unterschiedlichster Gewebetypen zur Verfügung stellen. Bisher existieren nur experimentelle Ansätze in der Klinik mit einem limitierten Gewebevolumen. Eines der Hauptprobleme liegt in der suffizienten Vaskularisierung größerer Matrices, sog. Scaffolds bzw. Gewebevolumen. Forschungspotenziale liegen in der Entwicklung von „3D-“Neovaskularisationen um Gewebe klinisch relevanter Größe zu versorgen. Zusätzliche Studien müssten die genaueren Mechanismen sog. pluripotenter Stammzellen und deren Entdifferenzierung entschlüsseln.

Sicherheit im Straßenverkehr

Uli Schmucker

Sektion Prävention (DGOU), AG Prävention von Verletzungen (DGU)

AUC - Akademie der Unfallchirurgie GmbH

Unfallforschung Greifswald

Welche Potenziale bestehen:

Gegenwärtig versterben jährlich mehr als 1,3 Millionen Menschen im Straßenverkehr, Tendenz steigend. In Deutschland war nach dem Allzeithoch mit über 21.000 Getöteten im Jahr 1970 Jahre ein kontinuierlicher Rückgang der Getötetenlast zu verzeichnen. Dem Allzeittief in 2010 mit 3.648 Getöteten folgte allerdings ein erneuter Anstieg um 10% auf über 4.000 Getötete in 2011. Dies führt vor Augen, dass global wie national ein ungebrochener Bedarf für weitere Anstrengungen besteht. Vielfach wird von einer „verkannten Epidemie“ gesprochen, wissend, dass Verkehrsunfälle nach wie vor die häufigste Todesursache der produktiven Bevölkerung unter 45 Jahren darstellen. Der volkswirtschaftliche Verlust liegt je nach Schätzung bei 30-80 Milliarden Euro pro Jahr.

Seit einigen Jahren gilt „Vision Zero“ als Leitmotiv der deutschen und europäischen Verkehrssicherheitsarbeit. Vision Zero unterstreicht, dass jeder einzelne Unfall prinzipiell vermeidbar und damit jeder Unfallverletzte einer zu viel ist. Vision Zeronerkennt aber auch die naturgegebene Fehlerhaftigkeit menschlichen Handelns an. Gegenmaßnahmen sind folglich darauf auszurichten, dass Unfälle vermieden werden und im Falle eines Fehlers (mit der Konsequenz eines Unfalls) die daraus resultierenden Konsequenzen möglichst gering sind. Auch die „Verkehrssicherheitsdekade 2011-2020“ von UN und WHO bietet vielfältige Potenziale. So adressiert die Dekade das Thema „Post crash care“ als einen von fünf Schwerpunkten der Dekade. Hier sind DGOU, DGU und die universitären Unfallforschungen sehr gut aufgestellt. Es gilt nun, diese Expertise in konkrete Aktivitäten zu überführen.

Welches Ziel erreicht werden sollte:

BMVBS und EU haben in Ihren jeweiligen Verkehrssicherheitsprogrammen eine Reduktion der Getöteten von 2010-2020 um 40 - 50% als Ziel ausgegeben. Diese Zielvorgabe muss bereits jetzt – in Kenntnis des außergewöhnlich niedrigen Referenzwertes 2010 sowie der gestiegenen Getötetenlast 2011 und im Frühjahr 2012 als große Herausforderung angesehen werden.

Forschungsbedarf besteht in verschiedenen Bereichen. Für die überproportional häufig verunglückenden und verletzten älteren Verkehrsteilnehmer müssen spezifische Präventionsmaßnahmen entwickelt werden, wobei insbesondere der Sinn und Zweck verkehrsmedizinischer Untersuchungen (und deren Konsequenzen) untersucht werden müssen. Vor dem Hintergrund eines sich wandelnden Mobilitätsverhaltens und -marktes stehen auch die innerstädtischen Unfälle von Fußgängern und Radfahrern im Vordergrund, verbunden mit Fragen zur Fahrradhelmpflicht, zu Alkoholgrenzwerten und Pedelecs. Unfälle im motorisierten Individualverkehr werden weiterhin auf junge Fahrer und die Landstraße fokussieren, welche beide unverändert die Unfallstatistik dominieren. Ein in jüngerer Zeit auch innerhalb unserer Fachgesellschaft

aufgegriffenes Thema ist die nach wie vor hohe Dunkelziffer von Verletzten aus Verkehrsunfällen (geschätzt > 50 % der schwerverletzten Radfahrer sind nicht in der amtlichen Unfallstatistik registriert). In den gleichen Kontext fällt die Frage, ob gegenwärtige Statistiken nicht zu sehr auf „Getötete“ fokussieren, obwohl eine detailliertere Dokumentation nach Verletzungskategorien für die Beurteilung der medizinischen Versorgungsqualität vermutlich eine größere Bedeutung hätte. Veränderungen in den Verletzungskategorien gehen gegenwärtig als „statistisches Rauschen“ in der weit gefassten Kategorie der „Schwerverletzten“ (=alle Verletzten mit mindestens 24 h stationärer Behandlung) unter. Daraus ergeben sich zwei Ziele, an denen bereits mit Hochdruck gearbeitet wird: Erstens sollte auf eine Neudefinition der Unfallfolgekategorien mit der neuen Kategorie des „Lebensgefährlich Verletzten“ hingewirkt werden. Zweitens sollte die Möglichkeit der Nutzung von Daten aus dem TraumaRegister DGU® für detaillierte Analysen des Verkehrsunfallgeschehens weiter untersucht werden.

Weiterführende Literatur

- [1] World Health Organisation (2004) World Report on Road Traffic Injury Prevention. World Health Organisation, Genf
- [2] Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung (2011) Verkehrssicherheitsprogramm 2011. BMVBS, Berlin

Schockforschung

Sebastian Wutzler, Mark Lehnert

Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universität Frankfurt

Ein integraler Bestandteil der ärztlichen Tätigkeit als Unfallchirurg besteht in der Behandlung polytraumatisierter Patienten, bei denen Einzelverletzungen oder die Kombination der Verletzungen potenziell lebensbedrohlich sind. Die Letalität ist hier aufgrund des verbesserten klinischen Managements, z. B. der Einführung des Advanced Trauma Life Support (ATLS®)-Konzeptes und der Etablierung regionaler Traumanetzwerke, aber auch aufgrund des besseren Verständnisses der pathophysiologischen Vorgänge über die letzten Jahrzehnte deutlich gesunken. Das Versterben nach Polytrauma zeigt eine zeitliche trimodale Verteilung, wobei dem Multi-Organversagen als Ursache mit zunehmendem Abstand zum Unfallereignis die höchste Bedeutung zukommt. Der hämorrhagische Schock in der Akutphase nach Trauma durch unkontrollierte Blutungen stellt neben dem schweren Schädel-Hirn-Trauma nach wie vor die Haupttodesursache dar. In diesem Zusammenhang ist nicht nur die akute lokale und systemische Hypoperfusion und Oxygenierung von wissenschaftlichem Interesse, sondern auch die subsequente Immunantwort und dysfunktionale Gewebsreaktion. Die Entwicklung der Schock- und Traumaforschung hat hier direkten Einfluss auf die Management- und Behandlungsebene sowohl für die initiale Schockraumversorgung wie auch für die nachfolgende Intensiv- und operative Therapie.

Insbesondere die Pathophysiologie des Organversagens inklusive der Bedeutung des hämorrhagischen Schocks und das weitere Monitoring der posttraumatischen Immundefunktion sind für das Stufenkonzept der Polytraumaversorgung von hoher Relevanz. So führt ein akutes Trauma mit Frakturen, Weichteilverletzungen, entsprechendem Blutverlust und Organminderperfusion zu einer lokalen und systemischen Inflamationsreaktion. Diese ist „physiologischerweise“ zweiphasig mit einer initialen Hyperinflammation, gefolgt von einer kompensatorischen Phase der Hypoinflammation. Beide Phasen können durch eine überschießende Reaktion bzw. Immunsuppression maßgeblich an der Entwicklung eines Multi-Organversagens beteiligt sein und starten nach neuesten Erkenntnissen offenbar zeitgleich in unterschiedlichem Ausmaß. Da sowohl die intensivmedizinische Therapie, wie auch der Zeitpunkt notwendiger operativer Versorgungen als weiterer iatrogener „second hit“ an den individuellen systemischen Inflamationsstatus angepasst werden muss, ist eine adäquate Abbildung nötig. Durch Analyse auf zellulärer, humoraler und Organebene wächst das Verständnis der Pathophysiologie einer überschießenden Immunreaktion und zukünftig könnte die Terminierung operativer Maßnahmen nicht mehr alleine durch den zeitlichen Abstand zum Unfall, sondern durch zirkulierende Biomarker oder Analyse der zelluläre in vitro-Stimulation erfolgen. Exemplarisch scheint das Interleukin-6 (IL-6) die systemische Inflammation verlässlich widerzuspiegeln, aber auch das Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP) und Procalcitonin (PCT) werden als valide Marker angesehen. In neueren Studien konnten einzelne Biomarker mit dem klinischen Auftreten einer lokalen Verletzung, Organdysfunktion oder Komplikation assoziiert werden, so z. B. das Clara Cell Protein 16 (CC16) für den Respirationstrakt (Abbildung 8.1) und das Fatty Acid Binding Protein (FABP) für der Gastrointestinaltrakt. In weiteren

prospektiven Studien gilt es, diese Ergebnisse zu validieren und auf ihre direkte klinische Anwendbarkeit zur Therapiesteuerung zu überprüfen.

Durch den Umstand, dass zur Therapie der Hypotension beim hämorrhagischen Schock in der letzten Dekade eine immer differenziertere Volumentherapie zur Anwendung kommt und mitunter eine restriktive Applikation bevorzugt wird, konnten interstitielle Ödeme vermindert und Organversagensraten wie die des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) gesenkt werden. Noch höheres Augenmerk wirft die aktuelle Fachliteratur der letzten Jahre auf die ideale Kombination von Blut- und Gerinnungsprodukten bei notwendiger Massivtransfusion. Hier zeigt sich, dass ein Verhältnis von Erythrozytenkonzentraten (EKs) zur Fresh Frozen Plasma (FFPs) zumindest im Verhältnis 3:2 mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. Weitere internationale Guidelines zur Gerinnungsoptimierung z. B. durch Thrombozytenkonzentrate (TKs), rekombinanten Faktor VIIa, Tranexamsäure oder Calcium wurden erstellt und stehen zur Validierung an. Die Sektion Trauma der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin führt derzeit eine bundesweite Analyse zu Transfusionsprotokollen bei polytraumatisierten Patienten durch, um auf lange Sicht einen optimalen und einheitlichen Standard zu etablieren.

Da das Kollektiv polytraumatisierter Patienten ein relativ junges Durchschnittsalter aufweist (Jahresbericht 2011 Traumaregister DGU 45,9 Jahre) und ein hoher Verlust an Arbeitsjahren droht, steht auch aus gesundheitsökonomischen Aspekten eine optimierte Therapie und Rehabilitation mit Wiedereingliederung in das Berufsleben im Vordergrund.

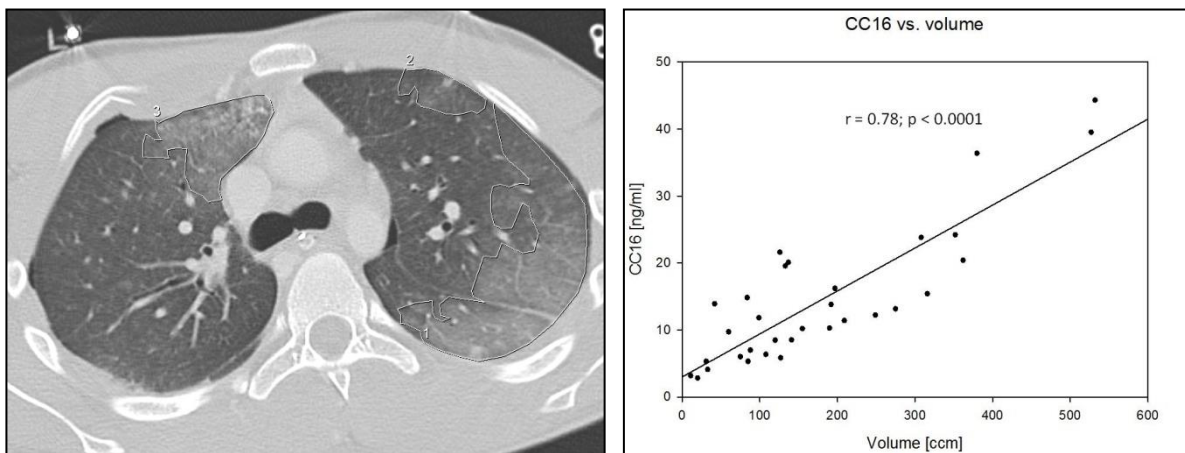


Abbildung 8.1: Korrelation zwischen dem Volumen der Lungenkontusion im initialen CT-Traumascan (links) und den Serumwerten von Clara Cell Protein 16 (rechts) aus [10]

Weiterführende Literatur

- [1] Flohe S, Flohe SB, Schade FU, Waydhas C. Immune response of severely injured patients--influence of surgical intervention and therapeutic impact. *Langenbecks Arch Surg.* Sep 2007;392(5):639-648.
- [2] Giannoudis PV, Pape HC. Trauma and immune reactivity: too much, or too little immune response? *Injury.* Dec 2007;38(12):1333-1335
- [3] Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury.* Jun 2005;36(6):691-709.
- [4] Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Vox Sang.* Aug 2008;95(2):112-119

- [5] Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. Mar 2007;38(3):298-304.
- [6] Maier B, Lefering R, Lehnert M, et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock*. Dec 2007;28(6):668-674.
- [7] Pape HC, Tsukamoto T, Kobbe P, Tarkin I, Katsoulis S, Peitzman A. Assessment of the clinical course with inflammatory parameters. *Injury*. Dec 2007;38(12):1358-1364.
- [8] Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma*. Jun 2001;50(6):989-1000.
- [9] Wafaisade A, Wutzler S, Lefering R, et al. Drivers of acute coagulopathy after severe trauma: a multivariate analysis of 1987 patients. *Emerg Med J*. Dec 2010;27(12):934-939.
- [10] Wutzler S, Lehnert T, Laurer H, et al. Circulating levels of Clara cell protein 16 but not surfactant protein D identify and quantify lung damage in patients with multiple injuries. *J Trauma*. Aug 2011;71(2):E31-36.
- [11] Wutzler S, Maier M, Lehnert M, et al. Suppression and recovery of LPS-stimulated monocyte activity after trauma is correlated with increasing injury severity: a prospective clinical study. *J Trauma*. May 2009;66(5):1273-1280.

Osteitis

Andreas H. Tiemann¹, Steffen Langwald¹, Guido Heyne³, Gunther O. Hofmann², Ulrich Sack⁴

¹ Abteilung für Septische und Rekonstruktive Chirurgie, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, BG-Kliniken Bergmannstrost Halle

² Klinik für Unfall – und Wiederherstellungschirurgie, BG-Kliniken Bergmannstrost Halle

³ Klinik für Anästhesiologie, Intensiv - und Notfallmedizin sowie Schmerztherapie, BG-Kliniken Bergmannstrost Halle

⁴ Institut für klinische Immunologie, Medizinische Fakultät der Universität Leipzig & Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM), Universität Leipzig

Hintergrund:

Die Behandlung der Osteitis beruht auf der chirurgischen Herdsanierung und der adjuvanten Applikation von Antibiotika (lokal / systemisch). Im Rahmen der Therapie kommt es mitunter zu prolongierten Krankheitsverläufen, ohne dass Therapieregime, Virulenz und / oder Spezies der Keime oder spezifische Komorbiditäten dafür ursächlich zu sein scheinen.

Die Analyse des Verhaltens der T-Zell-Reihe insbesondere bei Patienten mit chronischer Osteitis zeigt bei Patienten mit unerwartet prolongiertem Krankheitsverlauf signifikante Veränderungen. Diese können nach ersten Ergebnissen möglicherweise zur Risikostratifizierung bei der Therapie der Knocheninfektion dienen.

Welche Potenziale bestehen:

- Stringente Planung des Therapiekonzeptes
- Ausmaß und Dauer der chirurgischen Behandlung
- Ausmaß und Dauer der adjuvanten Behandlung (insbes. Einsatz von Antibiotika)
- Frühzeitiges Erkennen eines drohenden Therapieversagens mit der Möglichkeit zur Änderung des Therapieplans

Mögliche Bedeutung für die Patientenversorgung und die Volkswirtschaft:

- Maßgeschneiderte Ressourcenplanung für Diagnostik und postoperative Betreuung
- Verringerung der Behandlungszeiten
- Schnellere Rückführung der Patienten in ihr reguläres Umfeld
- Soziale Reintegration
- Rückkehr an den Arbeitsplatz

Die von uns durchgeführten Studien sind Teil des Projektes "MISSinG" (Studienkonsortium: managing of Infections of the Skeletal System in Germany) und werden vom BMBF unterstützt.

Orthopädische Rheumatologie

Wolfgang Rütter

Klinik für Orthopädie und Orthopädische Rheumatologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Entzündliche Arthropathien (primäre Synovialkrankheiten):

Diese Systemkrankheiten mit ihren Hauptvertretern der Rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Ankylosierenden Spondyloarthritis haben in den letzten Jahren sowohl bezüglich der Diagnostik wie auch der therapeutischen Möglichkeiten einen tiefgreifenden Wandel erfahren. Die medikamentöse Therapie erlaubt es, jetzt ein Therapieziel „Remission“ zu formulieren. Die Frequenzen orthopädisch operativer Interventionen sind vor allem bezüglich der Früh- und Spätsynovialektomien erheblich zurückgegangen. Die operativen Gelenkrekonstruktionen bei eingetretenen schweren Gelenkzerstörungen interferieren mit der modernen Medikation insofern, als hierunter teilweise schwere Wundheilungsstörungen, aber auch gehäuft Infektionen beobachtet werden. Die bestehenden nationalen und internationalen Leitlinien warnen vor der perioperativen Verwendung von Biologika und Leflunomiden, allerdings mit dem Hinweis, dass aussagekräftige Daten nicht in ausreichendem Umfang zur Verfügung stehen. Es ist erforderlich, ein Komplikationenregister bei operativen Maßnahmen einzurichten, das sich vor allem mit dem Einfluss der Medikation auf die Operationsergebnisse befasst. Ein derartiges Zentralregister wird umso umfangreicher sein müssen, als die aktuelle Leitlinien gerechte Medikation eine perioperative Medikamentenpause verlangt.

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie dokumentiert in ihrem Memorandum 2008 eine gravierende Unterversorgung für entzündliche Gelenkkrankheiten. Die konservative Therapie dieser Patienten wird teilweise von Orthopädischen Rheumatologen und teilweise von Orthopäden durchgeführt. Der Umfang dieses Versorgungsanteils ist nicht klar beziffert. Erreichbare Daten sind zu dieser Frage nicht aussagekräftig. In einem Forschungsansatz zur Versorgung sollten sowohl die Anteile orthopädischer und orthopädisch-rheumatologischer Behandlung bei entzündlichen Gelenkkrankheiten erlassen oder zumindest abgeschätzt werden. Die Forschungsergebnisse sind die Grundlage für eine Weichenstellung in der Versorgungsstruktur für diese Krankheitsbilder.

Kristallarthropathien: Die Calciumphosphat-Kristallarthropathien (Chondrokalzinose) sind Begleiterscheinungen, Folgen oder auch Ursachen von Arthrosen. Das Ausmaß der Mineralablagerungen korreliert mit dem Ausmaß der geklagten Beschwerden. Damit rücken die Kristallablagerungen, die so gut wie bei 100% operationsbedürftiger Arthrosen vorhanden sind, als therapeutisches Target in das Interesse.

Derzeit sind keine ausreichenden Daten über die Epidemiologie der Calciumphosphat-Kristallarthrosen bekannt, die Beziehung zur Arthrose liegt weitgehend im Spekulativen, therapeutische Ansätze sind vorstellbar, aber nicht etabliert.

Degenerative Arthropathien (Arthrosen):

Arthrosen sind derart häufig, dass ihnen die Bedeutung einer Volkskrankheit zugeschrieben wird. Dennoch werden degenerative Gelenkkrankheiten in Deutschland nicht als zentrales medizinisches und wissenschaftliches Problem wahrgenommen. Thematisch konzentrierten sich die Forschungsaktivitäten zur Arthrose in den orthopädischen und unfallchirurgischen wissenschaftlichen Gesellschaften auf die Probleme der Endoprothetik. Dabei handelt es sich nicht um Arthroseforschung im engeren Sinne, weil sie eine Therapieform darstellt, die durch Resektion betroffener Gelenkanteile einen kurativen Ansatz nicht verfolgt. Die Forschung um Knorpelrekonstruktionen durch Transplantate, Implantate und Tissue Engineering fokussieren den Therapieansatz auf eine lokale, eng umschriebene Störung. Die Forschungslandschaft in Deutschland erscheint sehr heterogen, wenn nicht gar zersplittert. Die Forschung zu den degenerativen Gelenkkrankheiten wird innerhalb sehr verschiedener wissenschaftlicher Fachgesellschaften vorangetrieben, an der sich Mediziner, besonders Rheumatologen, auch Orthopäden und Unfallchirurgen beteiligen, aber auch Grundlagenforscher verschiedener Disziplinen wie der Biochemie. Auch wenn größere leistungsfähigere und wissenschaftlich exzellente Arbeitsgruppen bestehen, fehlt es in Deutschland an einer überregionalen Koordinierung und Repräsentanz des Forschungsgebietes „Arthrose“. Dem entsprechend ist die Forschungsförderung zu diesem Thema im internationalen Vergleich unzureichend. Auf diesem Hintergrund ist die aktuelle Initiative begrüßenswert, die aus mehreren großen Forschungsinstitutionen in Deutschland hervorgegangen ist und die sich zum Ziel gesetzt hat, Arthroseforschung in Deutschland sichtbarer zu machen, sowohl in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit wie auf der politischen Ebene. Verbunden wird damit auch die Absicht, das Forschungsförderungsvolumen in Deutschland deutlich erhöhen zu können.

Kinderorthopädie

Thomas Wirth

Vereinigung für Kinderorthopädie, Sektion der DGOU

Angeborene und im Wachstumsalter erworbene Fehlstellungen der Knochen und Gelenke des muskuloskelettalen Systems sind für viele im späteren Leben behandlungsbedürftige degenerative Erkrankungen verantwortlich. Die Aufgabe der Kinder- und Jugendorthopädie ist es, die Entstehung von Fehlstellungen zu vermeiden, vorhandene oder sich entwickelnde Deformierungen zu beseitigen und im Idealfall in eine physiologische Normalstellung unter Erhaltung oder Wiederherstellung der vollen Funktionalität zu überführen. Wie erfolgreich dieser präventive Ansatz sein kann, ist in der Vergangenheit durch die Einführung des sonografischen Neugeborenencreening nachgewiesen worden, das zu einem drastischen Rückgang schwerer Hüft dysplasien geführt hat [1].

Die zukünftigen Forschungsschwerpunkte der Kinder- und Jugendorthopädie werden sich auf vier wesentliche Bereiche konzentrieren: technische Weiterentwicklung von Implantaten zur Wachstumssteuerung und Extremitätenrekonstruktion, Entwicklung und Evaluation chirurgischer Verfahren zum Gelenkerhalt und Verbesserung der Funktion, Gelenkflächenrekonstruktion, medikamentöse Therapien. Die Bedeutung dieser Forschungsbereiche wird im Folgenden exemplarisch erläutert.

Mit den heutigen Verfahren können bereits die komplexesten angeborenen und erworbenen Fehlstellungen der Extremitäten, beispielsweise longitudinale Reduktionsdefekte oder schwere posttraumatische Knochenverluste, rekonstruiert werden. Technische Weiterentwicklungen der Hexapoden-Fixateursysteme mit präziserer und einfacherer computergestützter Planung und Durchführung der Prozedur werden immer bessere Ergebnisse hervorbringen. Auf diese Weise werden dauerhaft belastbare und funktionale Extremitäten und Gelenke geschaffen. Insbesondere die Übertragung der für den Fixateur externe gefundenen Erkenntnisse auf intramedulläre motorgetriebene Verlängerungssysteme wird optimierte patienten- und vor allem kindgerechte Verfahren ermöglichen [2]. In diesem Bereich wird auch die Grundlagenforschung zur besseren und zuverlässigeren Knochenregeneratbildung und auf dem Gebiet der Osteogenese zu weiteren Verbesserungen führen.

Das Schicksal eines Gelenkes, dessen Oberfläche durch destruierende oder deformierende Prozesse in jungen Jahren bedroht ist, hängt von den Möglichkeiten der Gelenkoberflächenrekonstruktion einerseits und der Wiederherstellung physiologisch belastbarer Strukturen andererseits ab. In den letzten zehn Jahren sind bereits Verfahren verbreitet worden, die sich mit der Impingementproblematik des Hüftgelenks befasst und ganz neue operative Therapieansätze verbreitet haben. In der Kinder- und Jugendorthopädie sind vor allem zwei Hüftgelenkerkrankungen im Fokus, die Langzeitprobleme und Früharthrosen verursachen: der M. Perthes und die Epiphyseolysis capitis femoris. Ausgehend von den zitierten Forschungen wird zu klären sein, inwieweit die Anwendung dieser Prinzipien auch die Langzeitergebnisse bei beiden Krankheitsbildern verbessert. Es wird multizentrische Studien geben, die sich beim Morbus Perthes mit der Frage der Bedeutung der uneingeschränkten Gelenkfunktion auf der mehr konservativen Seite und des

bedingungslosen Containment als chirurgisches Prinzip als Langzeitstudien befassen. Für die Epiphyseolysis capitis femoris wird zu klären sein, welche zusätzlichen chirurgischen Schritte erforderlich sind, um neben der Fixierung der instabilen Epiphyse die entstandenen Deformierungen akut mit der Erstbehandlung zu beseitigen, um die Folgeschäden zu minimieren [3]. Die Vereinigung für Kinderorthopädie sieht hier ihre Verantwortung und hat eine entsprechende wissenschaftliche Studie angeschoben. Darüber hinaus wird die Grundlagenforschung, insbesondere das Gebiet des Tissue Engineering, für verbesserte Methoden zur Rekonstruktion von Gelenkoberflächen mit dem Ziel der Schaffung eines voll belastbaren hyalinen Gelenkknorpels auch für Kinder und Jugendliche sorgen.

Die definitive operative Therapie in der Behandlung von Wirbelsäulendeformitäten, wie beispielsweise der Skoliose, ist durch versteifende Verfahren geprägt. Damit können zwar hervorragende Korrekturen der Deformität erzielt werden, der funktionelle Aspekt ist aber völlig sekundär. In diesem Bereich wird der Fokus zukünftig auf die Entwicklung nicht versteifender Korrekturverfahren liegen, die einerseits eine Begradigung der verkrümmten Wirbelsäule, andererseits eine Erhaltung der Flexibilität ermöglichen. Fortschritte im Bereich der Verfahren mit den „growing rods“ deuten aktuell die Möglichkeiten bereits an.

Die Ursache vieler pädiatrisch-orthopädischer Krankheitsbilder ist völlig unklar. Der M. Perthes ist hier der Modellfall einer avaskulären Osteonekrose im Wachstumsalter, bei dem zwar eine multifaktorielle Genese vermutet wird, aber unklar ist, wie die einzelnen Faktoren zusammenhängen, um die Osteonekrose auszulösen. Im Rahmen der Weiterführung der Ursachenforschung wird man sich interdisziplinär mit der Frage beschäftigen, welche medikamentösen Therapieansätze einen M. Perthes aus seinem stadienhaften Verlauf herausholen und die Folgen verhindern können. Die bisherigen therapeutischen medikamentösen Trials mit durchblutungsfördernden Substanzen und mit Bisphosphonaten haben sich beim Menschen als nicht erfolgreich erwiesen, obwohl im Tierversuch vielversprechende Resultate erreicht worden waren [4]. Im Bereich der generalisierten Skeletterkrankungen, die zu einer Osteopenie führen und die Frakturinzidenz und Knochendeformierungsrate erhöhen, werden ähnlich gelagerte Therapiemöglichkeiten bereits evaluiert oder entwickelt.

Literatur

- [1] von Kries R, Ihme N, Altenhofen L, Niethard FU, Krauspe R, Rückinger S. General ultrasound screening reduces the rate of first operative procedures for developmental dysplasia of the hip: a case-control study. *J Pediatr.* 2012; 160: 271-5
- [2] Sabharwal S, Green S, McCarthy J, Hamdy RC. What's New in Limb Lengthening and Deformity Correction. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 213-21
- [3] Leunig M, Horowitz K, Manner H, Ganz R. In situ pinning with arthroscopic osteoplasty for mild SCFE: A preliminary technical report. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 3160-7
- [4] Young ML, Little DG, Kim HK. Evidence for Using Bisphosphonate to Treat Legg-Calvé-Perthes Disease. *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Jan 24. [Epub ahead of print]

Tumoren

Hans Roland Dürr

Schwerpunkt Tumororthopädie, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München, Campus Grosshadern

Weichteilsarkome sind mit einer Inzidenz von 2-3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner sehr selten (Abbildung 8.2). Für Deutschland sind dies aber immerhin ca. 2.500 Patienten pro Jahr. Primär bösartige Knochentumoren (Knochensarkome) sind noch einmal um 50% seltener. 2/3 der Tumoren überschreiten allerdings schon bei der Diagnose die Kompartimentgrenzen, ein klares Zeichen, dass die Ausbildung zur Erkennung und Frühdiagnostik der muskuloskelettalen Tumoren optimierbar ist [1,2].

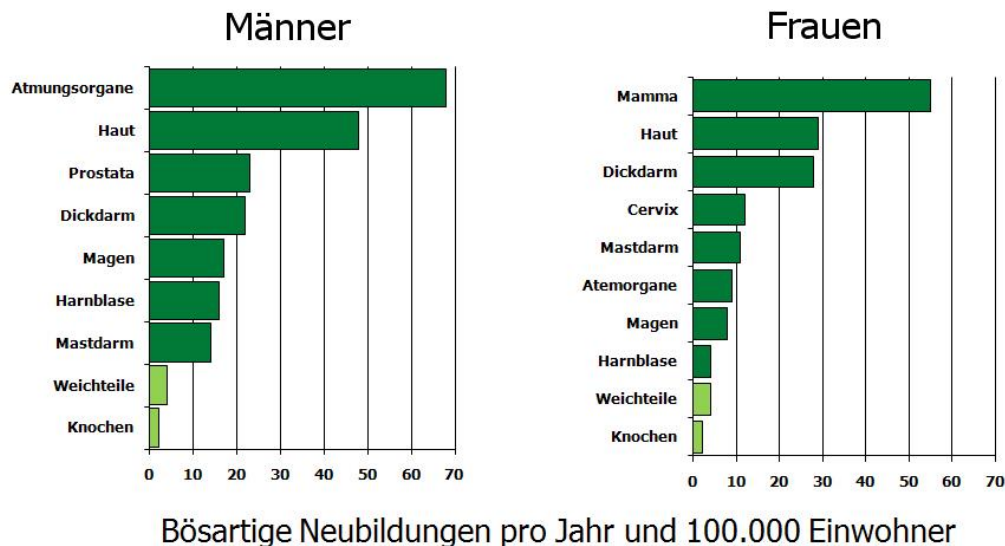


Abbildung 8.2: Inzidenz typischer Krebsarten in der Bundesrepublik (Aus: Krebsregister des Saarlandes)

Durch die hochentwickelten onkologischen Therapieansätze nimmt die Überlebenszeit der Tumorpatienten insgesamt in den letzten Jahren kontinuierlich zu. Eine Folge dieser Entwicklung ist daher auch eine gestiegene Anzahl an Patienten mit Tochtergeschwülsten (Metastasen) im Skelettbereich.

Tumore des Bewegungssystems stellen insgesamt eines der schwierigsten Erkrankungsbilder sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht dar. Durch moderne diagnostische Verfahren, wie die hochauflösende Magnetresonanztomographie, neuere Implantate, wie die mehrachsigen modularen Tumorprothesen, Weiterentwicklungen der operativen Technik insbesondere im Bereich der gefäßgestielten Knochentransplantation und der minimalinvasiven CT-gesteuerten Tumorablationen, lässt sich in der Regel nicht nur eine weite Entfernung des Tumors erreichen, sondern, anders als in früheren Jahren, der Erhalt und die Funktionsfähigkeit der Extremität sichern. Die Amputation, die noch bis in die 80er Jahre hinein das häufigste Therapieverfahren bei bösartigen Knochentumoren war, ist heute nur noch in Einzelfällen (< 10 %) notwendig. Der Erhalt der

Extremität in ihrer Funktion ist deshalb neben der Heilung eines der wichtigsten Ziele der Behandlung [3,4].

Knochensarkome

Knochentumoren sind mit etwa 0,2 % aller Tumoren vergleichsweise selten. Die jährliche Inzidenz aller primär malignen Knochentumoren liegt bei ca. ein bis zwei Fällen/100.000 Einwohner. Beim mit etwa 35 % häufigsten Tumor, dem Osteosarkom, ist mit einer Neuerkrankungsrate von weniger als 200 Fällen/Jahr in der Bundesrepublik zu rechnen. Das Chondrosarkom findet sich mit etwa 25 %, das Ewing-Sarkom mit ca. 16 % noch deutlich seltener. Gerade bei den chemosensiblen Tumoren, wie dem Osteo- und dem Ewing-Sarkom, ist das interdisziplinäre Vorgehen unumstrittene Notwendigkeit. Das Osteosarkom, auch wenn es augenscheinlich nur in einer lokalisierten Form der Extremitäten auftritt, ist eine systemische Erkrankung. Etwa 80 % der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose eine hämatogene Metastasierung auf. So betrug die Überlebenschance trotz oft amputierender Therapie in den 80er Jahren vor Einführung der Chemotherapie nur ca. 20 %. Mehrheitlich handelt es sich um eine Mikrometastasierung. Klinisch-radiologisch manifeste Metastasen sind bei Diagnosestellung bei ca. 10-20 % der Patienten vorhanden, in 80-90 % in Form von Lungenmetastasen [5].

Die Chemotherapie hoch maligner Osteosarkome erfolgt international im Rahmen von Therapiestudien und soll -wie die gesamte Therapie dieser Tumoren- nur an erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Hier hat die Entwicklung der vergangenen Jahrzehnte eine klare Konzentrierung gezeigt, die zur Optimierung von Forschung und Therapie bei diesen seltenen Erkrankungen weiter verfolgt werden muss. Die bisherigen Ergebnisse der im deutschsprachigen Raum abgeschlossenen COSS-Studien zeigten einen Extremitätenerhalt bei 70-80 % aller Patienten. Bei 1.491 Patienten mit primär nicht metastasiertem Osteosarkom betrug das Gesamtüberleben (10 Jahre) 64 % [6]. Immer mehr Patienten aus den Anfangsjahren der Chemotherapie bis heute werden deshalb kurativ therapiert und stellen die behandelnden Tumororthopäden aufgrund des meist jungen Patientenalters und der erheblichen Defektgröße langfristig vor erhebliche technische Herausforderungen. Insbesondere die Etablierung moderner, modularer, multiaxialer Prothesensysteme, die Erkenntnis der hohen Bedeutung der suffizienten Weichteildeckung und die Behandlung in Zentren haben in den letzten Jahrzehnten die Revisionsrate und sekundäre Amputationsrate wesentlich sinken lassen.

Weichteilsarkome

Von ca. 300 operierten Weichteiltumoren ist nur einer maligne. Dieses ungleiche Verhältnis lässt einerseits das Weichgewebssarkom leicht in der Differentialdiagnose vergessen und macht andererseits die Primärdiagnostik umso schwerer. Prinzipiell sollte bei der Therapie von nicht metastasierten Weichteilsarkomen eine vollständige Entfernung im Gesunden angestrebt werden. Vorhergehende oder nachfolgende Therapieformen – wie Radiotherapie, systemische Chemotherapie mit oder ohne regionaler Hyperthermie (RHT) und die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (ILP) – können dabei durch eine lokale Tumorverkleinerung Amputationen vermeiden helfen. Plastisch rekonstruktive Techniken sind trotz allem bei etwa 25 % der Patienten indiziert. Die Prognose von Patienten mit Weichteilsarkomen ist von einer Reihe von Faktoren, wie

Bösartigkeitsgrad (Grading) des Tumors, Vorhandensein von Metastasen, Tumorgroße, Operabilität etc. abhängig. Bei primär nicht metastasierten Patienten gelingt eine Heilung bei fast allen gut differenzierten Tumoren (G1), in 67 % aller mittelgradig differenzierten Tumoren (G2) und in 33 % aller schlecht differenzierten Tumoren (G3) [7].

Knochenmetastasen

Mehr als 80 % aller malignen Knochentumoren sind metastatische Läsionen. Mehr als 16 % aller Karzinome metastasieren klinisch in das Skelett. Metastasen des Knochens zählen so zu den häufigsten knochendestruktiven Prozessen überhaupt. Die typischen Indikationen für die operative Therapie der Skelettmetastasierung sind dabei die Biopsie zur Klärung der Ätiologie, die Versorgung drohender oder eingetretener pathologischer Frakturen oder Instabilitäten der Wirbelsäule, der konservativ nicht beherrschbare Schmerz, neurologische Ausfälle bis hin zum Querschnittssyndrom oder in Einzelfällen, gerade beim Nierenzellkarzinom, auch eine kurative Chance. Viele der Patienten befinden sich erkrankungs- und therapiebedingt in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand, entsprechend ist die perioperative Komplikationsdichte und Mortalität deutlich höher als bei anderen Patientenkollektiven. Entsprechend stellt sich die in jedem einzelnen Fall individuell zu beurteilende Frage des operativen Vorgehens. In Einzelfällen (z. B. beim Nierenzellkarzinom) kann durch die Wahl eines eher aggressiven operativen Vorgehens nicht nur das Lokalrezidiv vermieden, sondern teilweise eine jahrelange Tumorfreiheit erzielt werden [8,9].

Zusammenfassung

Knochen- und Weichteiltumoren sind selten, ihre Therapie ist komplex und fordert die enge Zusammenarbeit vieler verschiedener Disziplinen. In den letzten Jahrzehnten ließen sich gerade durch die Etablierung hochspezialisierte Zentren erhebliche Fortschritte in Diagnose und Therapie erzielen. Diese Entwicklung bedarf auch zukünftig der weiteren Förderung, insbesondere sollten diese hochspezialisierten Tumoreingriffe aus den allgemeinen Operationskatalogen chirurgischer Fachärzte herausgenommen werden. Die Heilungschance klassischer Tumorpatienten, insbesondere von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde durch die multimodale Therapie von z. B. 20 % beim nicht-metastasierten Osteosarkom auf 70 % gesteigert. Wesentlicher Grund hierfür ist vor allem die Einführung effizienter Chemotherapien. Wurde früher die Mehrheit aller Sarkompatienten amputiert, so ist die Amputation heute aufgrund der multimodalen Therapie und der die Planung wesentlich vereinfachenden modernen bildgebenden Diagnostik eher eine Ausnahme und wenn, dann in der Mehrheit durch Komplikationen des Extremitätenerhaltes bedingt. Seitens der zahlenmäßig häufigen Metastasenpatienten ist die ursprünglich rein palliative Haltung mittlerweile durch ein sehr viel differenzierteres Vorgehen, mit sogar der Option auf Heilung bei bestimmten Patientengruppen, ersetzt worden. Dieses Wissen hat sich allerdings noch nicht in der Breite der chirurgischen Versorgung in Deutschland durchgesetzt und bedarf deshalb der intensiven weiteren klinischen Forschung und verstärkten Einbindung in die ärztliche Weiterbildung.

In der Konsequenz muss die Tumororthopädie sich mehr denn je der „Problematik“ der langen Überlebenszeiten der Patienten widmen. Die Weiterentwicklung von über Jahrzehnte stabilen Tumorprothesensysteme der Gelenke, oder wo immer es geht, biologischer Rekonstruktionen, sind

ein wesentlicher Faktor für eine über die „lediglich“ heilende Versorgung hinausgehende auch die Lebensqualität langfristig erhaltende Rekonstruktion.

Literatur

- [1] Ries, L.K., CL; Hankey, BF. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996. in National Cancer Institute: Bethesda, MD.
- [2] Rydholm, A., Berg, N.O., Gullberg, B., Thorngren, K.G. & Persson, B.M. Epidemiology of soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based study of the inter-relationships between clinical and morphologic variables. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 92, 363-374 (1984).
- [3] Dürr, H.S., M; Wilkowski, R; Tunn, PU. Aktuelle Perspektiven in der Therapie primär maligner Knochentumoren. *Arthritis und Rheuma* 27, 141-150 (2007).
- [4] Tunn, P.D., HR. Diagnostik und Therapie von Weichgewebssarkomen im Erwachsenenalter. *Arthritis und Rheuma* 27, 153-161 (2007).
- [5] Bielack, S.S., et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 20, 776-790 (2002).
- [6] Bielack, S.S. Osteosarcoma: time to move on? *Eur J Cancer* 46, 1942-1945 (2010).
- [7] Tunn, P.U., Kettelhack, C. & Dürr, H.R. Standardized approach to the treatment of adult soft tissue sarcoma of the extremities. *Recent Results Cancer Res* 179, 211-228 (2009).
- [8] Utzschneider, S., et al. Prognoseadaptierte operative Behandlung von Knochenmetastasen. *Orthopade* 38, 308, 310-312, 314-305 (2009).
- [9] Fottner, A., et al. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskelet Disord* 11, 145 (2010).

Aktuelle wissenschaftliche Aspekte in der arthroskopischen Knie- und Schulterchirurgie

Olaf Lorbach, Dieter Kohn

Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

Die Rekonstruktion von Rupturen der Rotatorenmanschette im Bereich der Schulterchirurgie und die Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes gehören weiterhin zu den Bereichen, in denen die meisten wissenschaftlichen Arbeiten erscheinen. Beide Gebiete haben miteinander gemeinsam, dass der Fokus der letzten Zeit auf einer „anatomischen“ Wiederherstellung liegt.

Im Bereich der Rotatorenmanschette bedeutet das, die Ansatzfläche der Sehne am Knochen, den so genannten „Footprint“ vollständig wiederherzustellen, welcher auch zunehmend in biomechanischen Arbeiten berücksichtigt wird. Von der Einführung der Doppelreihen -Rekonstruktion hat man zunächst bessere biomechanische Ergebnisse in Bezug auf die maximale Versagenslast und Elongation unter zyklischer Belastung gesehen. Diese konnten jedoch in klinischen Arbeiten keinen Vorteil im Vergleich zu Einreihenrekonstruktionen bringen. Darüber hinaus erhöhen sie die OP-Zeiten und Implantatkosten signifikant und sind daher in vielen deutschen Kliniken schwierig einzusetzen. Neuere Arbeiten zeigen zusätzlich eine signifikant erhöhte Rate so genannter „medial-row-failures“ in der heute gängigen „Suturebridge“ Doppelreihen - Fixation, in denen die Sehne im muskulären Anteil reißt, was eine erneute Refixation sehr schwierig macht.

Ein anderer Ansatz ist daher der Einsatz von Einreihen-Rekonstruktionen, in denen für die Rekonstruktion modifizierte Nahttechniken eingesetzt werden. Da die Sehnen-Faden Verbindung das schwächste Glied der Kette ist, können diese im Vergleich zu einfachen Nahttechniken die biomechanischen Eigenschaften signifikant verbessern und erreichen bei geringeren Implantatkosten vergleichbare Ergebnisse wie die gängigen Doppelreihenrekonstruktionen. Auch die Wiederherstellung des „Footprintes“ kann durch eine Modifizierung der Nahttechnik verbessert werden. Hier haben die Doppelreihenrekonstruktionen durch ihre 4-Punkt Fixierung sicherlich einen theoretischen Vorteil, Inwieweit dieser jedoch zu einer Verbesserung der Ergebnisse in vivo führt ist unklar. Langzeitergebnisse stehen hier sicherlich noch aus.

In der Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes entstand in der Literatur eine ähnliche Diskussion. Mit der Einführung der Doppelbündelrekonstruktion wurde versucht die Anatomie des vorderen Kreuzbandes, welches aus zwei Hauptbündeln besteht, besser wiederherzustellen. Biomechanische Arbeiten konnten zeigen, dass insbesondere die Rotationsstabilität durch eine Rekonstruktion des anteromedialen und posterolateralen Bündels besser im Vergleich zum nativen vorderen Kreuzband wiederhergestellt werden kann. Die Diskussion hat jedoch auch die Einbündel-Rekonstruktion verbessert, da die in vielen Arbeiten häufig durch eine transtibiale Bohrtechnik zu hohe Bohrrkanallage des femoralen Tunnels zunehmend tiefer über ein anteromediales Portal in den Ansatz des nativen vorderen Kreuzbandes gesetzt wird. Diese „anatomische“ Einbündel-Rekonstruktion konnte in vielen biomechanischen Arbeiten vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Stabilität wie eine Doppelbündel-Rekonstruktion bringen. Darüber hinaus konnte auch im Vergleich

der klinischen Ergebnisse in den meisten Arbeiten kein signifikanter Unterschied weder in den klinischen Scores, noch in der Stabilität ermittelt werden. Problematisch ist zusätzlich die schwierigere Operationstechnik, die doppelten Implantatkosten und das damit verbundene deutlich größere Komplikationspotenzial, welches eine Doppelrekonstruktion insbesondere in der Hand vieler Orthopäden oder Unfallchirurgen mit einer niedrigen Frequenz der Operation (<10/Jahr) mit sich bringen könnte.

Zukünftige Arbeiten werden sich zunehmend nicht mehr darauf konzentrieren, ob eine Einbündel- oder Doppelbündelrekonstruktion durchgeführt werden muss, sondern wann eine Einbündel-Technik ausreicht und wann eine Doppelbündel-Technik möglicherweise Vorteile bringen könnte.

Kapitel 9

Zukunftsperspektiven
muskuloskelettaler Forschung:
Versorgungsforschung

Versorgungsforschung

Karsten Dreinhöfer^{1,2}, Dirk Stengel³, Stephan Kirschner⁴

¹Professur für muskuloskeletale Rehabilitation, Prävention und Versorgungsforschung, Centrum für Sportwissenschaften und Sportmedizin (CSSB), Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC), Charité Universitätsmedizin Berlin

²Abt. Orthopädie und Unfallchirurgie, Medical Park Berlin Humboldtmühle

³Zentrum für Klinische Forschung, Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Unfallkrankenhaus Berlin

⁴Orthopädische Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Die Versorgungsforschung hat sich in Deutschland in den letzten zehn Jahren zu einem eigenständigen interdisziplinären Forschungsgebiet entwickelt. Ihr komplexer Gegenstand ist die medizinische Versorgung unserer Bevölkerung, ihre Planung, Organisation, Regulierung, Finanzierung, Evaluation und Optimierung [1].

Die Versorgungsforschung ist neben der Grundlagenforschung, der translationalen und der klinischen Forschung die vierte Säule des Forschungsgebäudes (Tabelle 9.1). International werden die Begriffe „health services research“ und „outcomes research“ verwendet [2].

Sie untersucht vor allem die Umsetzung der Ergebnisse klinischer Studien unter Alltagsbedingungen und den Effekt, der tatsächlich beim einzelnen Patienten in der Routineversorgung ankommt. In klinischen Studien werden aufgrund strenger Ein- und Ausschlusskriterien viele Patienten nicht berücksichtigt. Homogene Stichproben erhöhen zwar die interne Validität einer Studie, schränken aber häufig die Übertragbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) auf das üblicherweise behandelte Patientenspektrum ein. Die absolute Wirksamkeit („efficacy“) beschreibt die Wirksamkeit in einem kontrollierten klinischen Versuch, „effectiveness“ oder relative Wirksamkeit die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen. Der Unterschied zwischen den beiden - der sogenannte „effectiveness gap“ - kann erheblich sein [3,4].

Mangelhafte interne Validität kann allerdings auch nicht durch Ergebnisse aus Studien mit guter externer Validität kompensiert werden. Eine gute Versorgung sollte immer evidenzbasiert sein. Somit überprüft Versorgungsforschung die Übertragung der Erkenntnisse der evidenzbasierten Medizin im Alltag vor allem unter den Aspekten der Patientenorientierung und der Unter-, Über- und Fehlversorgung.

Die erheblichen klinischen, ökonomischen und gesundheitspolitischen Folgen des Versagens als innovativ propagierter Komponenten in der Hüftgelenkendoprothetik haben gezeigt, dass klinische Zulassungsstudien nur bedingt Aussagen über Sicherheit und Effizienz von Interventionen in Orthopädie und Unfallchirurgie liefern können [5].

Die longitudinale Beobachtung in der Versorgungssituation, ob in Registern oder Post-Marketing-Studien ist essenziell, um relevante Daten für die Entscheidung für oder gegen die solidarische Finanzierung bestimmter Therapieverfahren generieren zu können.

Ziel der Versorgungsforschung muss es sein, langfristige, gesundheitsökonomisch und -politisch relevante Endpunkte bei etablierten Interventionen und in Erprobung befindlichen Innovationen zu untersuchen. Letztere sollen nicht blockiert werden- es ist jedoch erforderlich, ihre Wirksamkeit in einer repräsentativen Alltagskohorte zu validieren oder auch klar zu verneinen [6].

Das TraumaRegister^D der DGU war ein erster richtiger Schritt, die Initiierung des Endoprothesenregisters Deutschland (EPRD) ist sicherlich ein weiterer, auch in anderen Bereichen sind solche Entwicklungen notwendig und vorstellbar. Register erlauben eingeschränkte Aussagen über die Indikationsstellung im Hinblick auf Über- und Fehlversorgung, jedoch keine über nicht gestellte Indikationen, die ggf. eine Unterversorgung reflektieren [7]. Die Begleitforschung zur Sektoren-übergreifenden Qualitätssicherung kann durch Untersuchung auf der Basis von Routinedaten weitere Informationen liefern [8], grundsätzlich sind aber für die Abschätzung der Über-, Unter- und Fehlversorgung bevölkerungsbasierte Erhebungen notwendig.

Eine Analyse im Rahmen des „Versorgungsatlas“, einem gemeinsamen Projekt der DGOOC und der AOK, konnte zeigen, dass die Hypothese einer Nachfrageinduktion durch eine höhere Arztdichte im Bereich der Endoprothetik nicht vorliegt. Bei einer höheren Facharztdichte im Bereich der Orthopädie werden vielmehr weniger Kunstgelenkimplantationen vorgenommen. Als eine mögliche Erklärung kann die intensivierte konservative Therapie und bessere Patienteninformation angenommen werden.

In diesem Bereich sind in Deutschland definitiv weitere Untersuchungen erforderlich. Im internationalen Vergleich befinden wir uns auf einem sehr hohen Versorgungslevel. Um abschätzen zu können, ob es sich hierbei um eine tatsächliche Überversorgung handelt – oder eine Unterversorgung in den anderen Ländern – sind die Entwicklung konsentierter Indikationskriterien notwendig [8].

Weitere Aspekte sind z. B.

- die Erforschung der Patientensicht, in die Aspekte der Patientenerwartung ebenso eingehen wie die der Patienteninformation und –schulung
- die Untersuchung komplexer Versorgungskonzepte und –programme, z. B. die Entwicklung von Früherkennungsprogrammen (z. B. Früharthritiden), die Implementierung von Leitlinien (z. B. Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz), die Einrichtung krankheitsspezifischer Behandlungszentren (z. B. Traumazentren, Endoprothesenzentren)
- der Einfluss von geänderten Rahmenbedingungen z. B. Einführung von DRGs und neuer WBO auf die klinische Versorgungsleistung im Bereich der konservativen Orthopädie, die Vernetzung von Praxen und Kliniken, die Einführung von Honorarärzten, die Konzentration von Klinikketten etc.
- der Zugang zu Gesundheitsleistungen („access to care“) z. B. in Abhängigkeit von geographischen, demographischen, ethnischen und ökonomischen Aspekten
- die Angemessenheit von Gesundheitsleistungen („appropriateness of care“), z. B. beim stadiengerechten Einsatz von Schmerzmedikamenten oder der Empfehlung von operativen Eingriffen

Die Versorgungsforschung als noch junge Disziplin hat bereits eine enorme Verantwortung. Der ehemalige Hauptgeschäftsführer der Bundesärztekammer nannte sie „das wichtigste gesundheitspolitische Instrument der Ärzteschaft“. Die Nutzendiskussion wird bei limitierten ökonomischen Rahmenbedingungen auch die Indikationen in Orthopädie und Unfallchirurgie treffen.

Das Fach ist aufgefordert zu demonstrieren, was durch Innovationen für die Patienten oder auch das System verbessert wird und entsprechend bezahlt werden soll. Es muss aber genauso nachgewiesen werden, was tatsächlich bereits heute „auf der letzten Meile“ [3] beim Patienten von den Innovationen und dem langbewährten tatsächlich ankommt, um die Diskussion über Über-, Unter- und Fehlversorgung pro-aktiv führen zu können [7].

Tabelle 9.1: Gegenstände und Stufen der medizinischen Forschung (modifiziert nach [1])

Klärung (patho-)physiologischer Mechanismen, Entdeckung oder Erfindung einer neuen „Gesundheitstechnologie“	Biomedizinische Grundlagenforschung <i>Research & Development</i>
<i>From bench to bedside</i> , erste Anwendung an Gesunden und Kranken: <i>proof of principle</i> , Phase 1- und 2-Studien	Translationsforschung
<i>From bedside to market</i> , Evidenz für Wirksamkeit und Nutzen unter (artificialen) Studienbedingungen Phase 3-Zulassungsstudien (in der Regel randomisiert und kontrolliert)	Klinische Forschung im engeren Sinn <i>Clinical Evaluative Sciences</i>
<i>From early market to routine care</i> , Evidenz für Nutzen unter Alltagsbedingungen: pragmatische RCTs, Phase 4-Studien, Anwendungs- beobachtungen	Versorgungsforschung Transferforschung <i>Outcomes Research</i>
Beobachtung, Analyse, Prognose, Bewertung, Weiter- entwicklung und Evaluation der Routineversorgung	Versorgungsforschung <i>Health Services Research</i>

Literatur

- [1] Raspe H, Pfaff H, Härter M, Hart D, Koch-Gromus U, Schwartz FW, Siegrist J, Wittchen HU, Wissing F. DFG Stellungnahme. Versorgungsforschung in Deutschland: Stand - Perspektiven - Förderung. Wiley VCH 2010
- [2] Dreinhöfer KE. Muskuloskelettale Versorgungsforschung – Beispiele zum aktuellen Kenntnisstand und offene Fragen. In: Hey, Maschewsky-Schneider (Hrsg.) Kursbuch Versorgungsforschung. MWV Berlin 2006, 58-69
- [3] Stengel D, Neugebauer EA, Meenen NM. Versorgungsforschung – Bedeutung, Methoden und Herausforderungen in der Unfallchirurgie. Unfallchirurg 2007;110(9):792-6
- [4] Pfaff H, Schrappe M. Einführung in die Versorgungsforschung. In: Pfaff H, Neugebauer EAM, Glaeske G, Schrappe M (Hrsg.) Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung. Schattauer, Stuttgart 2011, 1-39
- [5] Kirschner S. Studien zum therapeutischen Nutzen von Medizinprodukten in Orthopädie und Unfallchirurgie. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2012;106(5):342-6
- [6] Stengel D. The changing landscape of product development and randomized trials. J Bone Joint Surg Am 2012;94 Suppl 1:85-91
- [7] Dreinhöfer KE, Kirschner S, Stengel D. Orthopädie und Unfallchirurgie. Orthopädie und Unfallchirurgie. In: Pfaff H, Neugebauer EAM, Glaeske G, Schrappe M (Hrsg.) Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung. Schattauer, Stuttgart 2010, 388-394

- [8] Kirschner S. Indikationskriterien und Epidemiologie des Gelenkersatzes. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2011;105(2):143-5

Danksagung

Der ausdrückliche Dank der Autorengruppe gilt allen Mitwirkenden und ihren Mitarbeitern. Allen, welche die Fortschritte in der muskuloskelettalen Forschung unterstützen und ermöglichen, sei an dieser Stelle im Namen der Autoren gedankt: Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, den politisch Verantwortlichen in Bund und Ländern sowie in der Europäischen Union und verschiedenen Stiftungen. Zudem danken wir den Trägern und Verantwortlichen der Universitäten, außeruniversitärer Forschungseinrichtungen und der Industrie für ihre Kooperationsbereitschaft in unserer gemeinsamen wissenschaftlichen Arbeit für den Patienten.

Die Autoren

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Standorte der MSB-Net Netzwerklabore mit und ohne Zertifizierung	
Seite.....	33
Abbildung 3.2: Standorte MR-Net zertifizierter Netzwerklabore von 2008 bis 2012	
Seite.....	34
Abbildung 4.1: Auswertung der Forschungsbereiche mit unterteilten Teilgebieten. Die Diagramme zeigen an, wie viele Forschungseinrichtungen sich in den Jahren 2007 bis 2009 jeweils mit den Teilgebieten befassten.	
Seite.....	42
Abbildung 4.2: Auswertung der verausgabten Mittel in den befragten Forschungseinrichtungen, eingeteilt nach Drittmittelgeber für die Jahre 2007 bis 2009	
Seite.....	44
Abbildung 4.3: Prozentuale Anteile der Drittmittelgeber an der Gesamtsumme der verausgabten Mittel in den befragten Forschungseinrichtungen für die Jahre 2007 bis 2009	
Seite.....	45
Abbildung 4.4: Personalausgestaltung aller an der Umfrage beteiligten Forschungseinrichtungen in der muskuloskelettalen Forschung im Zeitraum 2007 bis 2009	
Seite.....	46
Abbildung 5.1: Die Weiterentwicklung der für umschriebene traumatische Knorpelschäden verfügbaren Therapien in den Bereich degenerativer Knorpelläsionen und Frühstadien der Arthrose stellt große Herausforderungen knorpelregenerativer Verfahren für die kommenden Jahre dar; unscharf begrenzter degenerativer Knorpelschaden Grad III nach ICRS an der medialen Femurkondyle	
Seite.....	57
Abbildung 5.2: 50-MHz SAM von nativ gemessenen gesunden (a) und osteoporotischen (b) Radius-Querschnitten (Auflösung: 23 μm). Die Histogramme der Matrixelastizität (c_{33}) zeigen neben einer deutlichen Verschiebung zu kleineren Werten eine Reduzierung der Heterogenität	
Seite.....	59
Abbildung 5.3: Kombinierte phasenkontrast- und fluoreszenz-mikroskopische Aufnahme der Zellinteraktion von Endothelzellen (CellTracker-CMTPX, rot) und Perizyten (CellTracker-CMFDA, grün) in Co-Kultur	
Seite.....	62

Abbildung 5.4: Osteoklastendifferenzierung unter Einfluss des Neurotransmitters Acetylcholin. Lichtmikroskopische Aufnahme von *in vitro* generierten Ratten-Osteoklasten (→) nach alleiniger Differenzierung mit den Wachstums- und Differenzierungsfaktoren M-CSF und Rankl (A) und mit dem Zusatz des Neurotransmitters Acetylcholin (B). Acetylcholin induziert die Bildung von größeren Osteoklasten mit einer höheren Zellkernanzahl

Seite.....63

Abbildung 5.5: Implantation genetisch modifizierter Chondrozyten. Die Implantation autologer Chondrozyten in Knorpeldefekte (hier in Alginatsphäroide verkapselt) resultiert in der Überexpression mit Sekretion des gewünschten therapeutischen Faktors mit nachfolgender autokriner und parakriner Stimulation ortständiger Zellen des Reparaturgewebes und des benachbarten Gelenkknorpels

Seite.....68

Abbildung 5.6: Pathophysiologie der Entzündungsantwort nach schwerem Gewebetrauma. Neurotr.=Neurotransmitter, DAMP=“danger-associated molecular pattern“, Angeb.=angeboren, Erworb.=erworben, SC=Stammzelle, TIC=Trauma-induzierte Coagulopathie, I/R=Ischämie und Reperfusion, SIRS=“systemic inflammatory response syndrome“, MODS=Multiples Organdysfunktionssyndrom, MOV=Multiples Organversagen

Seite.....74

Abbildung 5.7: Zellbasierte Therapie zur Knochendefektheilung: gute Adhäsion von BMC (bone marrow-derived mononuclear cells) auf unbeschichtetem β -Tricalciumphosphat, DAPI-Färbung

Seite.....82

Abbildung 5.8: Computermodell zur Berechnung der Muskel- und Gelenkkräfte in den unteren Extremitäten

Seite.....94

Abbildung 5.9: Instrumentierte Knieendoprothese zur telemetrischen Belastungsmessung im Patienten

Seite.....97

Abbildung 5.10: Typischer Versuchsaufbau aus dem Bereich der experimentellen Biomechanik. Unterschiedliche Techniken zur Durchführung einer suprakondyläre Femurosteotomie wurden vergleichend untersucht

Seite.....106

Abbildung 5.11: Darstellung der Mikrovaskularisation eines regenerativen Knochenersatzmaterials im Nano-CT

Seite.....116

Abbildung 5.12: Verbessertes Osteoblastenwachstum bei vermindertem Bakterienwachstum auf einer antibakteriellen Oberfläche (rechts) im Vergleich zu einem unbeschichteten Implantat	
Seite.....	122
Abbildung 5.13: Beispiel für einen Simulator, der die Belastungen im künstlichen Kniegelenk nachbildet (Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg)	
Seite.....	124
Abbildung 5.14: Prinzip der orthopädischen Navigation. Infrarotstrahlen werden von reflektierenden Markerkugeln an Instrumenten und im Knochen befestigten Referenzmarkersystemen zurückgeworfen. Ein Computer berechnet daraus ein virtuelles, dreidimensionales Modell, das dem Operateur zusammen mit den Endoprothesenkomponenten auf einem Monitor visualisiert wird	
Seite.....	126
Abbildung 5.15: Gebrochene Monoblock St. Georg Hüftendoprothese. Die am Schaft erkennbaren Beschädigungen wurden durch die Schrauben einer langen Osteosyntheseplatte nach periprotetischer Fraktur herbeigeführt. Die Prothese brach an einer Stelle proximal der ersten erkennbaren Implantatschädigung und nicht – wie zu erwarten – an den Kerben. In wie weit auch an dieser Stelle durch die Osteosynthese ein Schaden gesetzt wurde oder die Implantatprägung zu einer Kerbspannungskonzentration geführt hat, kann nicht festgestellt werden (Implantat von Fa. Link zur Verfügung gestellt)	
Seite.....	128
Abbildung 5.16: Bruch eines keramischen Inlays. In der Metallpfanne ist das Eindringen des Keramikkopfes in die weiche Titanschale zu erkennen (am oberen Schraubenloch). Folglich hat der Patient nach Fraktur des Inlays das Gelenk über einen längeren Zeitraum weiter belastet. Dieses schlägt sich auch in der Schwarzfärbung des Keramikkopfes nieder. Der Ursache für die Inlayfraktur kann anhand des Explantates nicht bestimmt werden (Implantat von PD Dr.med. Honl zur Verfügung gestellt).	
Seite.....	129
Abbildung 5.17: Gravierende Einkerbung des Schafthalses (Titanlegierung) durch das metallische Pfanneninlay (CoCr-Legierung). Durch wiederholtes Impingement des Prothesenhalses an der Pfanne „grub“ sich das harte CoCr in das weiche Titan. Gleichzeitig wurde das Polyethylen durch den zunehmenden Kontakt mit dem rauhen Schafthals abgerieben und somit das Metallinlay weiter freigelegt. Die Ursache für das Impingement kann von den Explantaten nicht bestimmt werden (Implantat von Dr.med. Bruno Schwieger zur Verfügung gestellt).	
Seite.....	129

Abbildung 5.18: Durchgeriebene zementierte Polyethylenpfanne. Die Gelbfärbung des Polyethylen lässt auf Oxidation und - damit einhergehend - Versprödung des Materials schließen. Die Ursache hierfür kann basierend auf dem Explantat nicht bestimmt werden (Implantat von MD Dr Dick Van Der Jagt zur Verfügung gestellt).

Seite.....129

Abbildung 5.19: Bruch einer Osteosyntheseplatte nach peri-prothetischer Fraktur und verzögerter Knochenheilung. Die peri-prothetische Fraktur trat 4 Wochen post-operativ auf, der Implantatbruch 12 Monate nach Frakturversorgung. Der Plattenbruch weist nicht auf einen Schaden im Implantat hin. Ursache für den Schaden war die verzögerte bzw. nicht stattgefundenene Knochenheilung, da diese zur Dauerbelastung des Implantates führte. Knochenplatten sind jedoch nicht für eine hohe Dauerbelastung ausgelegt (Implantat von PD Dr.med. Honl zur Verfügung gestellt).

Seite.....129

Abbildung 6.1: Therapeutische Einheit - Der Pfad zur klinischen Applikation

Seite.....133

Abbildung 6.2: Arthroskopie eines Kniegelenks mit Mikrofrakturierung eines Knorpelschadens an der medialen Femurkondyle. Nach Reduktion des intraartikulären Druckes kommt es zum Red out – dem Austritt von Stammzellblut – aus dem lokal eröffneten subchondralen Knochen

Seite.....138

Abbildung 7.1: Krankheitskosten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes nach ICD10 in Deutschland

Seite.....145

Abbildung 7.2: Die Kosten der Osteoporose betrugen in Deutschland 5,4 Mrd. Euro (2003)

Seite.....145

Abbildung 7.3: Altersverteilung aller Osteosynthesen für die Jahre 2007 - 2010. Zu sehen ist eine deutliche Zunahme der Operationen (Osteosynthesen) in der Altersgruppe 60-65Jahre um 30% innerhalb von 4 Jahren. Quelle: Statistisches Bundesamt Aug. 2012. Die Erhebung erstreckt sich auf alle Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 KHEntgG unterliegen

Seite.....149

Abbildung 8.1: Korrelation zwischen dem Volumen der Lungenkontusion im initialen CT-Traumascan (links) und den Serumwerten von Clara Cell Protein 16 (rechts)

Seite.....174

Abbildung 8.2: Inzidenz typischer Krebsarten in der Bundesrepublik (Aus: Krebsregister des Saarlandes)

Seite.....181

Verzeichnis der Mitwirkenden

Volker Alt
Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Standort: Gießen

Michael Amling
Institut für Osteologie und Biomechanik
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Peter Angele
Abteilung für Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Regensburg

Peter Augat
Institut für Biomechanik
Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau

Rainer Bader
Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie FORBIOMIT
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock

Georg Bergmann
Julius Wolff Institut
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Wolfgang F. Beyer
Orthopädie-Zentrum
Bad Füssing

Nicholas Bishop
Institut für Biomechanik
TU Hamburg-Harburg

Rudi G. Bitsch
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg

Jörg Böhme
Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Plastische Chirurgie
Universitätsklinikum Leipzig

Hartmut Bork
Reha-Zentrum am St. Josef-Stift gGmbH
Sendenhorst

Volker Bühren
Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau

Rainer Burgkart
Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Magali Cucchiari
Lehrstuhl für Experimentelle Orthopädie und Arthroseforschung
Zentrum für Experimentelle Orthopädie
Universität des Saarlandes

Reinhard Deinfelder
Orthopädische Praxis Deinfelder
Donzdorf

Stefan Döbele
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen

Karsten Dreinhöfer
Abt. für muskuloskeletale Rehabilitation, Prävention und Versorgungsforschung, Centrum für Sportwissenschaften und Sportmedizin (CSSB), Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC), Charité Universitätsmedizin Berlin
Orthopädie und Unfallchirurgie, Medical Park Berlin Humboldtmühle

Georg N. Duda
Julius Wolff Institut und Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin

Hans Roland Dürr
Schwerpunkt Tumororthopädie
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Klinikum der LMU München, Campus Grosshadern

Holger Engel
BG Unfallklinik Ludwigshafen; Klinik für Hand, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Schwerbrandverletztenzentrum;
Klinik für Plastische Chirurgie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Antonio Ernstberger
Abt. Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Regensburg

Volker Ewerbeck
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg

Sascha Flohé
Klinik für Unfall- und Handchirurgie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Stefanie Flohé
Chirurgische Forschung –Unfallchirurgie
Klinik für Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Essen

Johannes Frank
Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

Thomas Freude
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen

Susanne Fröhlich
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock

Hans Gollwitzer
Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie am Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Susanne Grässel
Klinik und Poliklinik für Orthopädie
Experimentelle Orthopädie
Universitätsklinikum Regensburg

Bernhard Greitemann
Institut für Rehabilitationsforschung an der Klinik Münsterland

Joachim Grifka
Orthopädische Klinik für die Universität Regensburg
Bad Abbach

Joachim Hassenpflug
Klinik für Orthopädie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Christian Heiß
Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Standort: Gießen

Markus Heller
Julius Wolff Institut
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Verena Hendricks
Institut für Medizin-Ökonomie & Medizinische Versorgungsforschung (iMÖV)
Rheinische Fachhochschule Köln

Dirk Henrich
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Johann-Wolfgang Goethe Universität Frankfurt

Hans-Jürgen Hesselschwerdt
Abteilung Orthopädie
Theresienklinik Bad Krozingen II

Guido Heyne
Klinik für Anästhesiologie, Intensiv - und Notfallmedizin sowie Schmerztherapie
BG-Kliniken Bergmannstrost Halle

Frank Hildebrand
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum Aachen

Gunther O. Hofmann
Klinik für Unfall – und Wiederherstellungschirurgie
BG-Kliniken Bergmannstrost Halle

Gerd Huber
Institut für Biomechanik
TU Hamburg-Harburg

Markus Huber-Lang
Klinik für Unfallchirurgie, Hand-, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum Ulm

Christof Hurschler
Labor für Biomechanik und Biomaterialien
Orthopädische Klinik
Medizinische Hochschule Hannover

Anita Ignatius
Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik
Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Universität Ulm

Franz Jakob
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Universität Würzburg und Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus

Christoph Josten
Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs - und Plastische Chirurgie
Universitätsklinikum Leipzig

Christian Kaddick
EndoLab®
Rosenheim

Philip Kasten
Klinik und Poliklinik für Orthopädie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Stephan Kirschner
Orthopädische Universitätsklinik Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden

Bernd Kladny
Orthopädie/Unfallchirurgie
m&i-Fachklinik Herzogenaurach

Daniel Klüß
Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie FORBIOMIT
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock

Dieter Kohn
Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

Jan Philippe Kretzer
Labor für Biomechanik und Implantatforschung
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg

Peter C. Kreuz
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock

Andreas Lahm
Kliniken Maria Hilf GmbH
Mönchengladbach

Steffen Langwald
Abteilung für Septische und Rekonstruktive Chirurgie
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
BG-Kliniken Bergmannstrost Halle

Mark Lehnert
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Universität Frankfurt

Marcus Lehnhardt
BG Unfallklinik Ludwigshafen; Klinik für Hand, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Schwerbrandverletzentzentrum;
Klinik für Plastische Chirurgie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Matthias Lerch
Orthopädische Klinik
Medizinische Hochschule Hannover im Annastift e.V.

Thoralf R. Liebs
Klinik für Orthopädie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Astrid Liedert
Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik
Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Universität Ulm

Olaf Lorbach
Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

Henning Madry
Lehrstuhl für Experimentelle Orthopädie und Arthroreforschung
Zentrum für Experimentelle Orthopädie
Universität des Saarlandes

Ingo Marzi
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Universität Frankfurt

Stefan Middeldorf
Orthopädische Klinik
Schön Klinik Bad Staffelstein

Wolfram Mittelmeier
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock

Thomas Mittelmeier
Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsmedizin Rostock

Arash Moghaddam
Department für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie
Universitätsklinik Heidelberg

Michael M. Morlock
Institut für Biomechanik
TU Hamburg-Harburg

Dominique Muschter
Klinik und Poliklinik für Orthopädie
Experimentelle Orthopädie
Universitätsklinikum Regensburg

Philipp Niemeyer
Department Orthopädie und Traumatologie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Fritz Uwe Niethard
Generalsekretär DGOOC

Ulrich Nöth
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Universität Würzburg und Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus

Martin Oberringer
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Universität des Saarlandes

Udo Obertacke
Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum
Universitätsmedizin Mannheim

Andrea Ode
Julius Wolff Institut und Centrum für Muskuloskelettale Chirurgie
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin

Mario Perl
Klinik für Unfallchirurgie, Hand-, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum Ulm

Tim Pohlemann
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Universität des Saarlandes

Kay Raum
Julius Wolff Institut und Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin

Jörn Reinders
Labor für Biomechanik und Implantatforschung
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg

Simon Reinke
Julius Wolff Institut und Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin

Tobias Renkawitz
Orthopädische Klinik für die Universität Regensburg
Bad Abbach

Marcus Richter
Wirbelsäulenzentrum
St.-Josefs Hospital Wiesbaden

Wiltrud Richter
Forschungszentrum für Experimentelle Orthopädie
Department für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie
Universitätsklinikum Heidelberg

Rainer Riedel
Institut für Medizin-Ökonomie & Medizinische Versorgungsforschung (iMÖV)
Rheinische Fachhochschule Köln

Antonius Rohlmann
Julius Wolff Institut
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dieter Rosenbaum
Funktionsbereich Bewegungsanalytik
Institut für Experimentelle Muskuloskelettale Medizin
Zentrum für Muskuloskelettale Medizin
Universitätsklinikum Münster

Maximilian Rudert
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Universität Würzburg und Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus

Wolfgang Rüther
Klinik für Orthopädie und Orthopädische Rheumatologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Ulrich Sack
Institut für klinische Immunologie
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig
Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM)
Universität Leipzig

Klaus-Dieter Schaser
Julius Wolff Institut und Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin

Hanna Schell
Julius Wolff Institut und Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin

Gerhard Schmidmaier
Department für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie
Universitätsklinik Heidelberg

Katharina Schmidt-Bleek
Julius Wolff Institut und Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin

Uli Schmucker
AUC - Akademie der Unfallchirurgie GmbH
Geschäftsstelle München

Reinhard Schnettler
Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Standort: Gießen

Markus Schwarz
Sektion experimentelle Orthopädie und Unfallchirurgie
Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum
Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim
Universität Heidelberg, Mannheim

Caroline Seebach
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Universität Frankfurt

Hartmut R. Siebert
Generalsekretär DGU

Ralf Skripitz
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock

Katharina Sommer
Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

Robert Sonntag
Labor für Biomechanik und Implantatforschung
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg

Dirk Stengel
Zentrum für Klinische Forschung, Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie
Unfallkrankenhaus Berlin

Ulrich Stöckle
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen

Ioannis Stratos
Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsmedizin Rostock

Johannes Sturm
Akademie der Unfallchirurgie (AUC)

Norbert P. Südkamp
Department Orthopädie und Traumatologie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

William R. Taylor
Julius Wolff Institut und Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt Universität und Freie Universität zu Berlin

Andreas H. Tiemann
Abteilung für Septische und Rekonstruktive Chirurgie
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
BG-Kliniken Bergmannstrost Halle

Thomas Tischer
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock

Martijn van Griensven
Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie
Experimentelle Unfallchirurgie
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Britt Wildemann
Berlin-Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien
Julius Wolff Institut, Centrum für muskuloskeletale Chirurgie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Hans-Joachim Wilke
Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik
Universitätsklinikum Ulm

Henning Windhagen
Orthopädische Klinik
Medizinische Hochschule Hannover im Annastift e.V.

Thomas Wirth
Orthopädische Klinik
Standort Olgahospital
Klinikum Stuttgart

Sebastian Wutzler
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Universität Frankfurt

Katrin Zenk
Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie FORBIOMIT
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock

Hans Zwipp
Klinik und Poliklinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum Dresden