

Perfekte Partner: Titan und Gewebe

Bioprothesen für das Kniegelenk

Karl-Heinz Frosch



Die Oberfläche nahezu aller Gelenke des menschlichen Körpers ist mit Knorpelgewebe überzogen, dem so genannten hyalinen Gelenkknorpel. Nach Abschluss des Wachstums ist dieses Gewebe nicht mehr in der Lage zu regenerieren. Es verschleißt mehr oder weniger kontinuierlich; ein Prozess, der beispielsweise durch Verletzungen, Fehlbelastung und starke Beanspruchung beschleunigt werden kann. Im schlimmsten Fall kommt es zu einem vollständigen Verbrauch des Gelenkknorpels und damit zur Arthrose des Gelenkes mit freiliegendem Knochen. Schmerzen und Bewegungseinschränkung führen dann in der Regel zum künstlichen Gelenkersatz. Dabei bereiten herkömmliche Kniegelenksprothesen häufig Probleme. Wissenschaftler des Bereichs Humanmedizin der Universität Göttingen entwickeln deshalb Bioprothesen, bei denen Titan und Gewebe einen belastbaren Verbund eingehen.

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich rund 250.000 künstliche Knie- und Hüftgelenke (Endoprothesen) implantiert. In den kommenden zehn Jahren ist aufgrund demographischer Daten mit einer Verdreifachung dieser Zahl zu rechnen. Die sichere und frühzeitige Verankerung der Implantate im Knochen ist ein wesentliches Problem der derzeitigen Endoprothesenmodelle. Nur dann können die Patienten das Gelenk schnell wieder voll belasten und in ihr berufliches und soziales Umfeld zurückkehren. Ein weiteres Problem sind die Überlebenszeiten der Implantate, die derzeit rund zehn bis 15 Jahre betragen. Nach dieser Zeit lockern sie sich häufig im Knochen, so dass Schmerzen und Bewegungseinschränkung die Folge sind. Begünstigt wird die Lockerung zusätzlich durch den zunehmenden Verschleiß und durch Abriebpartikel, die das Gewebe schädigen. Ein operativer Wechsel des Implantates ist unweigerlich die Folge. Neben der Operation, die häufig aufwändig und belastend für den Patienten ist, sind die klinischen Ergebnisse nach einer Wechseloperation im Durchschnitt deutlich schlechter als nach der ersten Implantation. Dies wird bedingt durch die bereits eingetretene Gewebsschädigung, Knochensubstanzverlust, erneutes Operationstrauma und Narbenbildung. Je nach Anzahl der notwendigen Wechseloperationen führt dies zu einem schrittweisen Funktionsverlust des betroffenen Gelenkes. Im konkreten

Fall bedeutet dies, dass bei einem jungen 25jährigen Mann, der nach einem schweren Verkehrsunfall ein künstliches Kniegelenk benötigt und erhält, mit circa 40 Jahren die erste Wechseloperation, mit 55 die zweite, mit 70 die dritte und eventuell mit 85 Jahren, je nach körperlichem Zustand, die vierte Wechseloperation notwendig wäre. Nach heutigem Stand der Technik würde dieser Patient im Laufe seines Lebens wahrscheinlich fünf verschiedene künstliche Kniegelenke benötigen und müsste alle damit verbundenen Risiken und Folgen auf sich nehmen.

Zudem sind die derzeit auf dem Markt befindlichen Prothesenmodelle für junge Patienten meist ungeeignet. Betroffene müssen mit erheblichen Funktionseinschränkungen im täglichen Leben zurecht kommen, vor allem weil bei der Implantation derzeit die Kreuzbänder teilweise oder komplett entfernt werden. Auch entspricht die Oberflächenform des künstlichen Gelenkes nicht dem natürlichen Kniegelenk und bereits kleine Unterschiede der Gelenkform haben erhebliche biomechanische Auswirkungen. Die Folgen können ein ständiges »Instabilitätsgefühl« sowie Sehnen- und Bänderreizungen sein. Gerade bei jungen Patienten wirkt sich dies aufgrund der starken Beanspruchung bei hoher körperlicher Aktivität besonders stark aus. Da es derzeit jedoch keine geeigneten alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt, bleibt die Implantation eines künstlichen Ge-

lenkes als ultima ratio mit allen Konsequenzen für Familie, Beruf und soziales Umfeld.

Titan-Bioprothesen für Kniegelenke

Als logische Konsequenz der beschriebenen Problematik scheint die Züchtung eines Kniegelenkes aus körpereigenem Knochen und Knorpel im Labor die Idealvorstellung und der Ausweg. Die Möglichkeiten in dieser Hinsicht sind jedoch momentan noch sehr limitiert. So gelingt es nicht, im Reagenzglas hochwertigen Knorpel oder Knochen zu züchten. Mit derzeitigen tissue engineering-Methoden können allenfalls sehr kleine Knorpel- und Knochenstückchen (maximal bis fünf Millimeter groß) oder Vorstufen dieser Gewebe hergestellt werden. Unter Zuhilfenahme entsprechender organischer und anorganischer Trägermaterialien für körpereigene Zellen konnten bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen kleinere Knorpel-Knochendefekte geheilt werden. Bei größeren Zerstörungen der Gelenkkontinuität – größer als ein bis zwei Zentimeter – gelingt dies derzeit weder im Tierversuch noch beim Menschen.

Unsere Arbeitsgruppe in der Klinik für Unfallchirurgie, Plastische und Wiederherstellungschirurgie im Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen ist derzeit eine der wenigen Arbeitsgruppen bundesweit, die sich mit der Entwicklung lebender Titan-Bioprothesen beschäftigt. Titan ist ein verträgliches und häufig verwen-

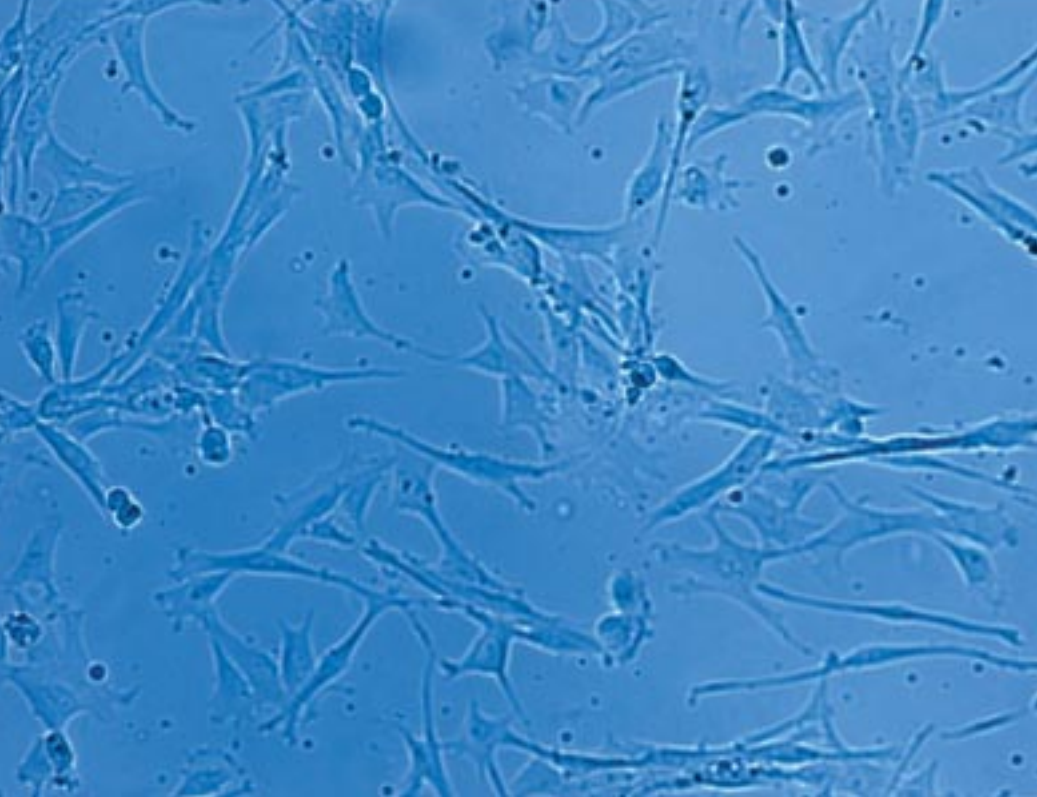


Abbildung 1:
Mesenchymale
Stammzellen in der
Kulturschale zwei
Wochen nach Isolation
aus dem Knochenmark

detes Implantatmaterial in der Medizin. Es sind kaum Allergien beschrieben, es ist als Werkstoff gut zu bearbeiten und besitzt bei entsprechender Verarbeitung knochenähnliche Elastizitätseigenschaften. Als Formgeber für die

Gelenkkontur, Trägermaterial für körpereigene Zellen und als Basis für die Ausdifferenzierung von Knorpel- und Knochengewebe scheint es deshalb nahezu ideal. Auf dem Weg hin zur Entwicklung lebender, biologisch aktiver Titan-

Bioprothesen für den Oberflächenersatz von Gelenken werden hier die ersten erfolgreichen Schritte von der Technik der Implantatbesiedelung mit körpereigenen Zellen, der beschleunigten Einheilung dieser Implantate in den Knochen bis hin zur erfolgreichen Heilung kleiner Knorpel-Knochen-Defekte am Kniegelenk in vivo beschrieben. Die vorliegende Studie wurde von der Else-Kröner-Fresenius Stiftung unterstützt und wird derzeit von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.

Zellkultur

Mesenchymale Stammzellen (MSC) sind das Ausgangsmaterial für das gewünschte Zellwachstum im Knorpel/Knochen-Bereich. Man erhält sie mit Hilfe der so genannten »Ficoll-Methode« aus dem



Das Pius-Hospital Oldenburg - ein Schwerpunktkrankenhaus von überregionaler Bedeutung mit 13 Fachabteilungen, 396 Betten. Als Akademisches Lehrkrankenhaus der Georg-August-Universität Göttingen sind wir Teil des medizinischen Oberzentrums Oldenburg. Wir verstehen uns als eine Gemeinschaft von dienstleistenden Spezialisten; die menschliche Zuwendung und persönliche Betreuung ist Teil unseres Selbstverständnisses.

Unser Hospital liegt mitten im Zentrum der reizvollen Universitätsstadt Oldenburg in der Nähe von Bremen, Hamburg und der Nordsee. Vielseitige und interessante Bildungsmöglichkeiten, Kultur- und Freizeitangebote warten auf Sie.

Sie möchten sich verändern und suchen eine neue Herausforderung. Gut! Wir bieten Ihnen die Möglichkeit dazu. Interessante Stellenangebote finden Sie unter www.pius-hospital.de/stellenangebote/

Wir freuen uns darauf, Sie kennen zu lernen.

Willkommen in Oldenburg

Pius-Hospital Oldenburg, Kaufmännische Direktorin
Georgstraße 12, 26121 Oldenburg, Tel: 0441/229-1010

www.pius-hospital.de/stellenangebote/

Knochenmark des Beckenkamms (Pittenger et al. 1999). Die am Boden der Kulturschale angewachsene Zellfraktion besteht aus einer physiologischen Mischkultur von Knochenmarksvorläuferzellen, mit einem hohen Anteil an mesenchymalen Stammzellen (Abbildung 1). Die Zellen können sowohl zu Knorpelzellen, Knochenzellen und Bindegewebszellen differenzieren.

Besiedlung von Titanimplantaten mit mesenchymalen Stammzellen

Ob und wie Knochenmarkszellen in Titanimplantate einwachsen können und welche Oberflächenstrukturen dafür notwendig sind, war bis vor kurzem völlig unbekannt. In eigenen Untersuchungen wurden Titanimplantate (Abbildung 2) mit durchgängigen, definierten Bohrkäneln mit den Durchmessern von 300, 400, 500, 600 und 1.000 µm (Millionstel Meter) in die Zellkultur gegeben, so dass die Zellen vom Boden der Kultur in die Implantate einwachsen konnten. Dabei bilden die Zellen nach fünf Tagen Kulturzeit füschenartige Fortsätze aus und wachsen aktiv in die Kanäle. Nach Einwandern in die Kanäle beginnen die Zellen mit der Produktion von extrazellulären Matrixproteinen, mit denen sie sich spinnenartig in den Kanal einweben. Die Zellen verlieren dadurch ihre Fähigkeit zu migrieren, sind aber im Kanal fest verankert (Ab-

bildung 3). Nach vier Wochen findet sich ein dichtes Netzwerk aus extrazellulären Matrixproteinen und Zellen im gesamten Bohrkanal (Abbildung 4). In den Zellkulturuntersuchungen zeigte sich, dass die mesenchymalen Stammzellen am schnellsten in Kanäle mit einem Durchmesser von 600 µm einwachsen. In diesen Kanälen wird die höchste knochengewebsspezifische Differenzierung erreicht und dreidimensional mit einem dichten Netzwerk aus Zellen und Proteinmatrix besiedelt. In den molekularbiologischen Untersuchungen erwiesen sich alle anderen Kanaldurchmesser (300, 400, 500 und 1.000 µm) als signifikant unterlegen.

Das Kaninchen-Modell

Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass mit körpereigenen MSC besiedelte Titanimplantate im Tierexperiment mit Kaninchen signifikant schneller und besser in den Knochen eingebaut werden als Titanimplantate ohne Zellen. Dabei wird nicht nur mehr Knochengewebe in den zellbesiedelten Kanälen gebildet, sondern auch der Kontakt zwischen Implantat und Knochen wird vergrößert. Das ist für die Verankerung des Implantates im Knochen vorteilhaft.

In Abbildung 5 wird jeweils ein typischer Kanal nach einer Versuchsdauer von sechs Wochen eines zellbesiedelten (rechte Spalte) und eines unbesiedelten Implan-



Abbildung 2: Sandgestrahlte Reintitanimplantate mit den Abmessungen 7,35 mal zwei Millimeter mit 28 Bohrkäneln von 600 µm Durchmesser

tates (linke Spalte) im Vergleich gezeigt. In der Mikroradiographie zeigt sich bei den zellbesiedelten Implantaten mehr Knochen, dichter Knochen sowie ein höherer Knochen-Wand-Kontakt. In der confokalen Lasermikroskopie zeigt sich vor allem in den Ausschnittsvergrößerungen (letzte Zeile), dass der Knochen, wie wir anhand der Farbmarkierungen erkennen können, bei den zellbesiedelten Implantaten mindestens zehn Tage früher entstanden ist. Auch handelt es sich bei den zellbesiedelten Implantaten um reife lamelläre Knochen, bei den unbesiedelten Implantaten um noch »reifenden Faserknochen«.

Durch diese verbesserte und beschleunigte Einheilung zellbesiedelter Implantate in den Knochen könnte beim Patienten die Rate früher Lockerungen bei künstlichen Kniegelenken, wie sie derzeit angewendet werden, gesenkt und rund zwei bis drei Wochen früher eine Vollbelastung der Implantate erzielt werden. Die Rehabilitationszeiten könnten sich dadurch bei einer eins zu eins

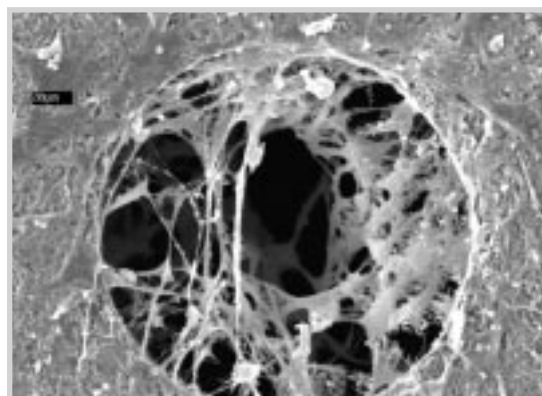
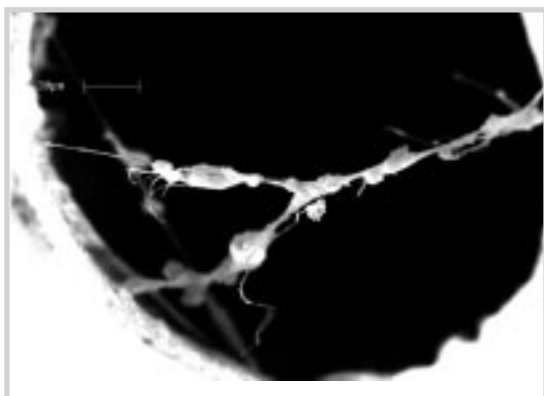


Abbildung 3: Nach dem Einwandern in die Kanäle des Titanimplantates beginnen die Zellen nach fünf bis sieben Tagen mit der Produktion von extrazellulären Matrixproteinen, mit denen sich die Zellen spinnenartig in den Kanal einweben.

Abbildung 4: Nach vier Wochen findet sich ein dichtes Netzwerk aus extrazellulären Matrixproteinen und Zellen im gesamten Bohrkanal.

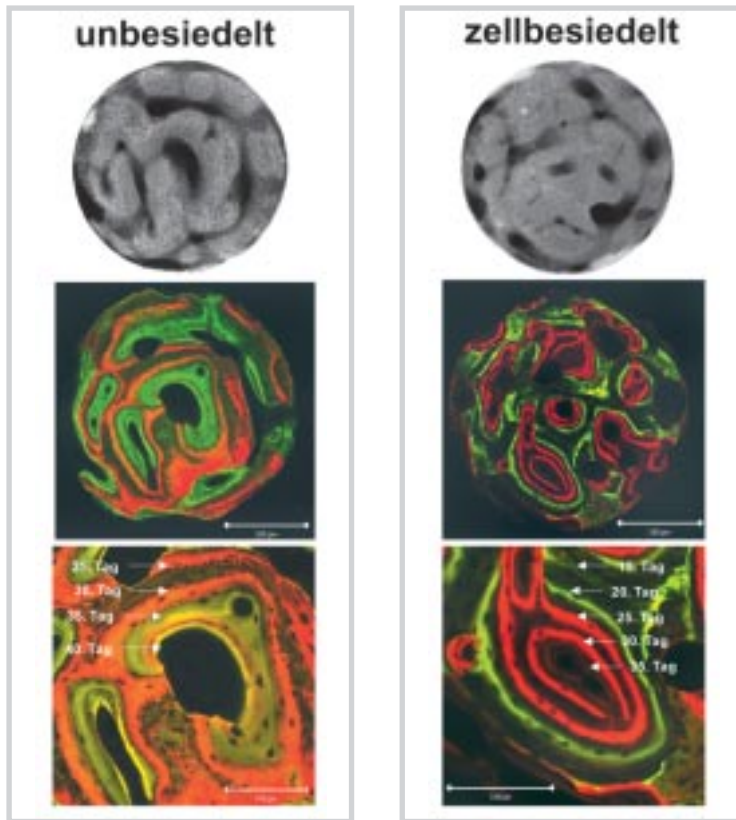


Abbildung 5: Mikroradiographien (obere Reihe) und confokale Lasermikroskopien jeweils desselben Bohrkanals (untereinander angeordnet) mit einem Durchmesser von 600 μm . Die Farbmarkierungen geben den zeitlichen Verlauf der Knochenheilung innerhalb der sechswoöchigen Versuchsdauer wieder.

Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen um 40 bis 50 Prozent reduzieren und die Patienten um diese Zeitspanne früher wieder in ihr berufliches und soziales Umfeld zurückkehren.

Das Schaf-Modell

Bei neun Milchschafern wurden mesenchymale Stammzellen entnommen, in Kulturschalen eingebracht und über drei bis vier Wochen vermehrt. In die Kultur legten wir Titanimplantate, so dass

die Zellen aktiv in die Bohrkanäle der Implantate einwanderten und diese besiedelten. Die Implantate wurden anschließend in chirurgisch gesetzte Knorpel-Knochendefekte an jeweils beiden Kniegelenken eingesetzt. Es gab drei Versuchsgruppen: unbehandelte (Leer) defekte, Defekte mit unbesiedelten Implantaten und zellbesiedelte Implantate. Die Leerdefekte zeigten nahezu keine Heilung, unbesiedelte Implantate zeigten eine schlechte knöcherne Integra-

tion und Heilung sowie die Ausbildung von minderwertigem Faserknorpel an der Gelenkoberfläche des Defektes. Zellbesiedelte Implantate hingegen bewirkten eine vollständige knöcherne Integration des Implantates, die Ausbildung einer dünnen Knochenschicht auf dem Implantat und die Regeneration des Knorpelgewebes. Molekularbiologisch erreichte der neu entstandene Knorpel zu circa 90 Prozent die Qualität des unverletzten Gelenkknorpels (Abbildung 6).

Als unbefriedigend erwies sich die langsame Regeneration der Schädigungen. Bei dem sechs Monate dauernden Versuch setzte die knöcherne Heilung erst nach rund zehn Wochen bei zellbesiedelten Implantaten ein, bei unbesiedelten Implantaten und Leerdefekten blieb sie meist gänzlich aus. Die molekularbiologischen Knorpelanalysen zeigten, dass bei zellbesiedelten Implantaten das Knorpelgewebe auch nach sechs Monaten noch nicht endgültig ausdifferenziert war. Ein weiterer Nachteil des beschriebenen Experimentes war, dass rund die Hälfte der zellbesiedelten Implantate nicht knöchern eingehelilt, so dass keine feste Verankerung der Implantate im Knochen erzielt wurde. Wir begründen dies damit, dass die Tiere sofort nach der Operation das betroffene Knie voll belasteten und durch die damit entstehenden hohen biomechanischen Kräfte Mikrobewegungen am Implantat entstanden, die die Einheilung verhinderten.

Ausblick in die Zukunft

Das vorgestellte Projekt stellt den ersten Schritt zur Entwicklung eines zellbesiedelten, lebenden und biologisch aktiven Oberflächenersatzes für das Kniegelenk dar. Sollte gerade bei jungen Patienten eine nicht rekonstruierbare Teilerstörung des Kniegelenkes vorliegen, so könnte anhand von computer- oder kernspintomographischen Daten der gesunden

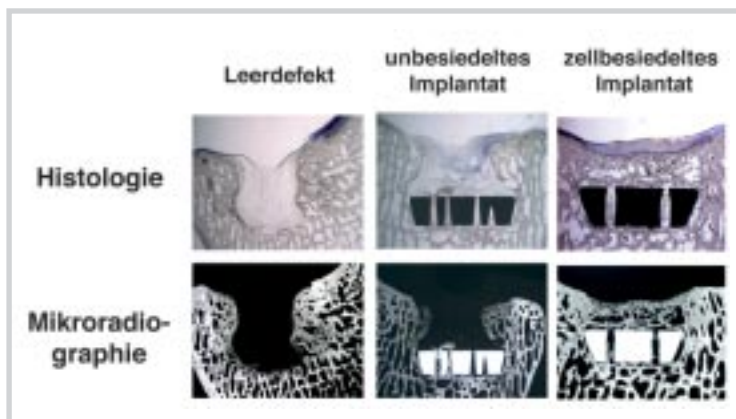


Abbildung 6: Mikroradiographie und histologischer Schnitt eines Knorpel-Knochen-defektes am Knie eines Schafes nach jeweils sechs Monaten Versuchszeit. Die beste Heilung der Defekte zeigte sich bei stammzellbesiedelten Implantaten.

Gegenseite die entsprechende Gelenkform als Titan-Bioprothese maßgeschneidert hergestellt und passgenau eingesetzt werden. Die Technologie für solche dreidimensionalen Fräsungen anhand von digitaler Bildgebung ist in den Wissenschaftlichen Werkstätten des Bereichs Humanmedizin der Universität Göttingen bereits vorhanden. Der Titan-Oberflächenersatz wird vor der Implantation mit körpereigenen Knochenmarkstammzellen beladen, die durch eine einfache Knochenmarksaspiration in örtlicher Betäubung beim Patienten entnommen werden können. Neben der Rekonstruktion des verletzten Kniegelenkes kommt auch die Rekonstruktion anderer Gelenke wie Sprunggelenk, Hüft-, Schulter-,

Ellbogen-, Hand- und Fingergelenke in Frage.

Zusammenfassung

Endoprothesenmodelle, wie sie derzeit für den künstlichen Kniegelenkersatz verwendet werden, haben den Nachteil, dass die Überlebenszeit der Implantate begrenzt ist und häufig keine voll belastbare Primärstabilität vorliegt. Vor allem junge Patienten sind durch die Implantation eines künstlichen Kniegelenkes aus funktioneller Sicht deutlich eingeschränkt und können ihren beruflichen und sozialen Gewohnheiten nur noch in reduziertem Umfang nachgehen. Unsere Arbeitsgruppe im Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen beschäftigt sich bereits seit mehreren

Jahren mit der Entwicklung zellbesiedelter Titanimplantate für den Oberflächenersatz am Kniegelenk, um gerade jungen Patienten eine funktionell hochwertige, alternative Lösung bieten zu können. Wir haben uns zunächst mit Besiedelungstechniken von Titanimplantaten mit mesenchymalen Stammzellen und Knochenzellen sowie dem Einwachsverhalten dieser zellbesiedelten Implantate in den Knochen beschäftigt und hierzu morphologische, elektronenmikroskopische und molekularbiologische Untersuchungen durchgeführt. Dabei konnte eine verstärkte Knochenneubildung und eine beschleunigte Einheilung der zellbesiedelten Implantate in den Knochen nachgewiesen werden. Im nächsten Schritt wur-



Zentrum für ökologische Medizin
AM TEGERNSEE

Internistisch geleitetes Haus unmittelbar am Westufer des Sees in absolut ruhiger Lage, bietet ein umfassendes Behandlungskonzept bei Erschöpfungszuständen (Burn-Out-Syndrome, psychovegetative Syndrome, Schlafstörungen, Schmerzzustände), Krankheiten des Bewegungsapparates (Spezialbehandlungen bei Bandscheibenschäden und Gelenkverschleiß), Stoffwechselkrankheiten, Übergewicht, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Behandlungen nach operativen Eingriffen. Anwendung sämtlicher Methoden der wissenschaftlichen Medizin sowie unkonventioneller Behandlungsmethoden.

Modernster Komfort in stilvoller Landhausatmosphäre – Hallenbad – Kosmetikabteilung – ganzjährig geöffnet – **Beihilfefähig.**

**Günstige Herbst- und Winterkuren,
Weihnachts- und Sylvesterprogramm**

Landhaussanatorium „Im Sonnenfeld“
Zentrum für Ökologische Medizin

Sonnenfeldweg 20 • 83707 Bad Wiessee
Telefon (0 80 22) 8 44-01 • Telefax (0 80 22) 8 44-11
Internet: www.sonnenfeld.de



**MAX-PLANCK-INSTITUT
FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN**



Abt. Molekulare Biologie Neuronaler Signale

In der Abteilung Molekulare Biologie Neuronaler Signale ist im Rahmen eines durch die Max-Planck-Gesellschaft geförderten Tandem-Projektes gemeinsam mit der Abteilung Hämatologie/Ontologie der Universität Göttingen zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Stelle zu besetzen:

Post-Doktorandin/Post-Doktorand

Die Stelle ist zunächst auf 2 Jahre befristet.

Voraussetzung ist ein PhD oder ein gleichwertiger Abschluss sowie fundierte molekularbiologische und zellbiologische Kenntnisse. Zusätzlich werden Erfahrungen auf dem Gebiet der Tumorbio-logie sowie mit transgenen, knockout und Tamoxifen-Tiermodellen erwartet. Erwünscht sind Teamgeist, Eigeninitiative und eine hohe Motivation. Das Projekt bearbeitet die Rolle des Ether-à-go-go Kaliumkanals in der Tumorigenese und Tumprogression.

Die Vergütung richtet sich nach dem Bundesangestelltentarif (BAT IIa) bzw. entsprechender Entgeltgruppe im Tarifvertrag für den öffentlichen Dienst (TVöD). Die Sozialleistungen entsprechen den Regelungen des öffentlichen Dienstes.

Die Max-Planck-Gesellschaft ist bestrebt, den Anteil an Frauen im wissenschaftlichen Bereich zu erhöhen und ist deshalb an Bewerbungen von Frauen besonders interessiert.

Die Max-Planck-Gesellschaft ist weiterhin bemüht, mehr schwerbehinderte Menschen zu beschäftigen. Bewerbungen Schwerbehinderter sind ausdrücklich erwünscht.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen und Referenzen sind innerhalb von zwei Wochen nach Erscheinen dieser Anzeige zu richten an:

Prof. Dr. Walter Stühmer
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin
Hermann-Rein-Str. 3, 37075 Göttingen

den dann Knorpel-Knochendefekte im Schafsversuch mit zell-besiedelten Titanimplantaten erfolgreich geheilt. Es konnte der hyaline Gelenkknorpel weitgehend regeneriert werden. Die beschriebene Technologie ist der erste Schritt zur Entwicklung zell-besiedelter, lebender Bioprothesen für den Oberflächenersatz am Kniegelenk. Langzeitversuche sowie Versuche mit großen Knorpel-Knochendefekten sind derzeit noch Gegenstand der Untersuchungen. ◀

■ Endoprothesen as currently used for artificial joint replacement of the knee have a limited life and usually do not allow for full weight bearing after surgery. Young patients with an artificial knee joint, in particular, currently suffer from limited functional results with consequences for their professional and social lives. For several years, our research group has been examining possibilities of developing stem cell coated titanium implants for the surface replacement of the knee joint. The goal is to provide an alternative solution for the currently available artificial joints, especially for the group of young patients with large bone and cartilage defects in the knee. Our first step was to develop techniques for a sufficient cell coating of titanium implants. By observing growth behaviour, matrix production, mineralization and gene expression of mesenchymal stem cells on porous

titanium implants, defined channels were created in the implants to provide optimal conditions for cell proliferation and differentiation. Autologous cell coated titanium implants were then implanted in rabbit femoral defects. An accelerated integration of the implants into the bone tissue as well as an improved bone-implant contact could be observed. In the third step, osteochondral defects in the knee of sheep were treated by specially designed, autologous cell coated titanium implants. Through this procedure it was possible to detect regeneration of the articular cartilage.

The technology described is the first step in the development of stem-cell-coated, living titanium implants for the surface replacement of the knee. Long-term results, as well as experiments with large osteochondral defects, still constitute a part of current ■ investigations.



Literatur:

Frosch K.H., Barvencik F., Viereck V., Lohmann C.H., Dresing K., Breme J., Stürmer K.M.: Growth behaviour, matrix production and gene expression of human osteoblasts in defined cylindrical titanium channels. *J Biomed Mater Res* 2004; 68A: 325-334.

Frosch K.H., Sondergeld I., Dresing K., Rudy T., Lohmann C.H., Rabba J., Schild D., Breme J., Stürmer K.M.: Autologous osteoblasts significantly enhance osseointegration of porous titanium implants. *J Orthop Res* 2003; 21 (2): 213-222.

Frosch K.H., Barvencik F., Lohmann C.H., Viereck V., Breme J., Siggelkow H., Dresing K., Stürmer K.M. Migration, matrix production and lamellar bone formation of human osteoblast-like cells in porous titanium implants. *Cells Tissues Organs*, 2002; 170(4): 214-227.

Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S, Marslak D.R.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999 Apr 2;284(5411):143-7.



Dr. Karl-Heinz Frosch, Jahrgang 1968, studierte von 1990 bis 1996 Humanmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg und wurde 1998 im Fach Immunologie und Rheumatologie promoviert. Nach Studienaufenthalt an der Duke University in North Carolina und in Vail, Colorado (USA), erhielt er im Jahr 1998 die Approbation als Arzt. Seither ist er Wissenschaftlicher Mitarbeiter mit klinischem Schwerpunkt in der Klinik für Unfallchirurgie, Plastische und Wiederherstellungschirurgie im Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen. Dr. Frosch ist seit 2002 Facharzt für Chirurgie und führt seit 2004 die Schwerpunktbezeichnung Unfallchirurgie. Seit September 2004 ist er Oberarzt der Klinik und Leiter der Knie-, Schulter- und Sportlersprechstunde. Sein Forschungsschwerpunkt, sowohl klinisch als auch experimentell, ist das Kniegelenk.

Dank

Die confokalen Lasermikroskopien entstanden in Kooperation mit Prof. Dr. Detlef Schild, Bereich Humanmedizin, Abteilung Molekulare Neurophysiologie. Mein Dank gilt auch meinen Mitarbeitern und Kollegen Anja Dengk, Ramona Castro, Petra Krause und Fritz Kauer.

Die Abbildungen 3, 4 und 5 wurden mit Genehmigung der Zeitschrift »Cells Tissues Organs« (Frosch et al. 2002) verwendet, die Abbildungen 6 und 7 wurden mit Erlaubnis der Zeitschrift »Journal of Orthopaedic Research« (Frosch et al. 2003) verwendet.



**GÄSTEHAUS DER TU DRESDEN
AM WEBERPLATZ**

damit Sie sich in Dresden so richtig wohlfühlen

Zentral und verkehrsgünstig zu Stadtzentrum und Campus liegt unser Drei-Sterne-Gästehaus AM WEBERPLATZ. Hier können Sie als Gast Hotel- und Restaurantleistungen zu besonders günstigen Preisen finden.

Gut zu wissen, vor allem auch dann, wenn Sie Dresden nur mal so besuchen wollen.

Unser Haus verfügt über 60 Zimmer, ein Restaurant und Tiefgarage. Es gibt zwei Nichtraucheretagen und für Ihre »PC-Arbeit« finden Sie in jedem Zimmer Anschluss zu Internet und E-Mail.

Rund um die Uhr betreut Sie das freundliche und aufgeschlossene Team unseres Hauses. Sie können sich hier Empfehlungen für kulturelle Veranstaltungen oder lohnenswerte Ausflüge holen. Es steht Ihnen jederzeit gern zur Verfügung und hilft auch beim Organisieren.

Wir freuen uns auf Sie.



Weberplatz 3 01217 Dresden
Telefon: 0351/ 467 93 00 Telefax: 0351/ 467 93 94
www.tu-dresden.de/gaestehaus e-mail: gha@rcs.urz.tu-dresden.de