



Lehrstuhl für Orthopädie am Waldkrankenhaus „Rudolf Elle“ gGmbH

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R.-A. Venbrocks

Leiter Forschung: PD Dr. rer. nat. Dr. med. habil. J. Mollenhauer (bis 31.12.2005)
Univ.-Prof. Dr. med. R.W. Kinne (ab 01.01.2006)

Adresse: Lehrstuhl für Orthopädie
Waldkrankenhaus "Rudolf Elle" gGmbH
Klosterlausnitzer Str. 81
D-07607 Eisenberg
E-Mail: r.venbrocks@t-online.de
raimund.w.kinne@med.uni-jena.de
Internet: <http://www.krankenhaus-eisenberg.de>

Forschungsprojekte

Forschungsthema: **Knochenersatzmaterialien zur Therapie der Osteoporose**

Projektleiter/in: PD Dr. rer. nat. Dr. med. habil. J. Mollenhauer
Univ.-Prof. Dr. med. R.-A. Venbrocks
Univ.-Prof. Dr. med. R.W. Kinne (ab 01.10.2006)

Mitarbeiter: Dr. Ines Hasenbein; Cordula Müller

Kurzbeschreibung: Das Gesamtziel des Verbundvorhabens ist die Entwicklung und Testung von qualitativ neuen Knochenersatzmaterialien. Dabei sollen in der Orthopädie und Chirurgie bereits im klinischen Einsatz befindliche, resorbierbare mineralische Knochenersatzmaterialien (Hydroxylapatit bzw. Hydroxylapatit-Trikalziumphosphat), autologes Serum sowie rekombinant hergestelltes und osteoinduktiv wirksames Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) bzw. Growth Differentiation Factor-5 (rhGDF-5) kombiniert werden.

Förderung durch /

Kennziffer: BMBF BIO 0313177-1

Laufzeit: **2004-2008**



Forschungsthema:

Charakterisierung spezifischer Stoffwechselprozesse für Degradation und Reparatur von Gelenknorpel des Knie- und oberen Sprunggelenkes bei der primären monoartikulären Osteoarthritis

- Projektleiter/in:* PD Dr. med. habil. Matthias Aurich
- Mitarbeiter/innen:* Frank Markgraf; Christine Mollenhauer
- Schlagwörter:* Osteoarthritis, Degradation, Reparatur, Proteoglykan, Kollagen
- Kurzbeschreibung:* Die Osteoarthritis ist laut WHO-Definition eine nicht-entzündliche Erkrankung mit entzündlichen Episoden. Sie ist eine Folge sowohl mechanischer als auch metabolischer Einflüsse, welche das normale Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau im Gelenknorpel stören. In der geplanten Studie sollen spezifische Stoffwechselprozesse für Degradation und Reparatur von Gelenknorpel aus Gelenken mit unterschiedlicher Arthrosehäufigkeit (Knie und Sprunggelenk) untersucht werden. Dabei soll auf die monoartikuläre Arthrose des Knies und des oberen Sprunggelenkes fokussiert werden. Zunächst ist die biochemische Analyse von Markern der Knorpeldegradation und -reparatur an osteoarthrotischem Gelenknorpel vorgesehen, wobei der primäre Restknorpel, jedoch nicht der sekundäre Faserknorpel analysiert werden soll. Anschließend soll modellhaft die Wirkung kataboler Zytokine am Beispiel von IL-1, und von Wachstumsfaktoren am Beispiel von IGF-1 am arthrotischen Restknorpel untersucht werden. Insbesondere soll der Effekt auf die Proteoglykan- und Kollagensynthese, den Kollagen-Typ, die Zelldifferenzierung, sowie die Induktion von Proteasen (Matrix-Metalloproteasen) im Knorpel analysiert werden. Neueste Untersuchungen zeigen, dass es bei der Osteoarthritis jedoch nicht zu einem generellen "shift" des zellulären Phenotyps kommt, sondern dass die oben beschriebenen Prozesse in einer noch nicht näher bekannten zeitlichen Abfolge vielleicht linear oder zyklisch in verschiedenen Arealen des erkrankten Gewebes ablaufen



könnten. Genau diese Frage wollen wir im vorliegenden Antrag angehen. Der Vergleich der biochemischen und histomorphologischen Charakteristika mit der Symptomatik und dem makroskopischen Befund soll helfen, potenziell reversible Stadien der Osteoarthrose zu identifizieren, bei denen noch eine reparative Intervention in den Krankheitsprozess mit Mitteln der Pharmakologie und der gelenkerhaltenden orthopädischen Chirurgie Sinn macht.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG Au 156/6-1

Laufzeit: **2004-2006**

Forschungsthema:

Ganganalytische Untersuchung zur Qualitätssicherung für computergestützte Planung und Navigation der Hüftendoprothesenimplantation

Projektleiter/in:

Dr. med. Jürgen Babisch
(Dr. Klaus Sander; Dr. Frank Layher;
Univ.-Prof. Dr. med. R.-A.Venbrocks)

Schlagwörter:

Implantatlockerung, Endoprothesen, Gangbild, Ganganalyse, Navigation

Kurzbeschreibung:

Implantatlockerungen sowie Prothesenluxationen bei Fehlpositionierung von Hüftendoprothesen machen aufwendige Wechseloperationen erforderlich. Während sich die Forschung bislang auf Verbesserungen der Prothesenwerkstoffe und des Prothesendesigns konzentrierte, bieten gegenwärtig moderne Verfahren der computerassistierten Chirurgie die Möglichkeit einer präziseren Operationstechnik. Neben der derzeitigen Unsicherheit zur Frage "warum" Navigation steht primär das ungelöste Problem, "wohin" die Prothese navigationstechnisch zu implantieren ist. Klinische Untersuchungen allein sind ungeeignet, Antworten zu geben. Eine objektive Beurteilung der funktionellen Ergebnisse nach einer Hüftendoprothesenimplantation bieten nur ganganalytische Messmethoden. Schwerpunktmäßig soll dieses Vorhaben deshalb folgende



Fragestellungen beantworten: - Erweist sich ein "Ganganalyse-Score" im Vergleich zu klinischen Scores sensitiver? Inwieweit spiegelt sich in dem Vergleich prä- und postoperativer ganganalytischer Kenngrößen der Einfluss einer röntgenbildbasierenden biomechanisch optimierten Operationsplanung auf das Operationsergebnis wider? - Ist das Operationsergebnis einer navigierten Implantation abhängig von einer vorausgegangenen biomechanisch optimierten Operationsplanung? - Lässt die röntgenbildbasierende biomechanische Bewertung der postoperativen Gelenksituation eine Prognose des Gangbildes zu?

Förderung durch /

Kennziffer: DFG Ba 2229/1-1/2

Laufzeit: 2004-2007

Forschungsthema:

Untersuchungen zur BMP-Expression und –Funktion in der Bursa subacromialis bei definierten Erkrankungen der periartikulären Gewebe des Schultergelenks

Projektleiter/in: PD Dr. rer. nat. Dr. med. habil. J. Mollenhauer
PD Dr. med. habil. R. Fuhrmann (ab 01.06.2007)

Mitarbeiterinnen: Jana Neuwirth; Cordula Müller; Christine Mollenhauer

Schlagwörter: Schultergelenk, Degeneration, Bursa subacromialis, Bursitis, Bone morphogenetic proteins

Kurzbeschreibung: Ziel des Forschungsprojektes sind Untersuchungen zur Bedeutung der entzündlich veränderten Bursa subacromialis für die metaplastische Veränderung der ansatznahen Rotatorenmanschette bei degenerativen Erkrankungen des Schultergelenks. Diese Analysen betreffen sowohl den Beitrag der Bursa zur eigentlichen Erkrankung als auch die Frage, ob eine komplette Resektion der Bursa bei operativer Versorgung zur Reduktion der sekundären Re-Rupturen beiträgt. In Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass in einem Kaninchenmodell bzw. in der humanen Bursa bei entzündlich-



degenerativen Schultererkrankungen der Wachstumsfaktor Bone Morphogenetic Protein-7 (BMP-7; mRNA und Protein) exprimiert wird. Aufgrund der bekannten differenzierenden Wirkung vom BMP-7 könnte die Bursa damit maßgeblich an der chondrogenen Metaplasie der Rotatorenmanschette und der hohen Prozentzahl an „second-stage“ Rupturen der Supraspinatussehne (bis zu 75%) im Falle der Nicht-Entfernung während der OP beteiligt sein.

Förderung durch /

Kennziffer: IZKF Teilvorhaben TP 2.7

Laufzeit: 2004-2007

Forschungsthema:

Tissue Engineering

Projektleiter/in: PD Dr. rer. nat. Dr. med. habil. J. Mollenhauer
PD Dr. rer. nat. Oliver Pullig (ab 01.10.2006)

Mitarbeiter/innen: Dr. Carsten Voigt; Steffi Neumann; Alexander Brodhun

Schlagwörter: Chondrozyten, Zellisolierung, Phenolrot, Minimalmedium

Kurzbeschreibung: Die Therapie chondraler/osteocondraler Defekte ist wegen des begrenzten Regenerationspotentials von hyalinem Knorpel schwierig. In der Osteoarthrose (OA) zeigen die Chondrozyten starke Veränderungen und untypische StoffwechsellLeistungen. Solche Veränderungen treten auch bei der enzymatischen Isolierung/Kultivierung von Chondrozyten aus Knorpelgewebe auf. Bisher fehlen jedoch Ansätze, um diese Veränderungen zu verringern und Zellen in der für die autologe Chondrozytentransplantation (ACT) nötigen Differenzierung zu gewinnen. Ziel des Projektes ist daher die phänotypische/funktionelle Charakterisierung von Chondrozyten im nativen, resezierten Gelenknorpel von OA-Patienten sowie die Analyse der zellulären Vorgänge während der enzymatischen Gewinnung von Knorpelzellen. Erstmals wird durch Modifikation des Mediums eine Optimierung des Zellverhaltens bereits in der Verdauphase erprobt. Neben einem calciumfreien bzw.



glukosereduzierten Ansatz wird der Zusatz von Hyaluronsäure (HA)/Phenolrot zum Standard-Verdaumedium (DMEM) erprobt. Bei makroskopisch vergleichbarer, guter Knorpelqualität zeigten sich im Ausgangsgewebe deutliche interindividuelle Unterschiede in der mRNA-Expression. Dabei war die mRNA-Expression aller Gene [Knorpel-typisches Markergen Kollagen Typ II; unerwünschte Dedifferenzierungs- bzw. Hypertrophie-Gene Kollagen Typ I bzw. X; Zellkatabolismus-Marker Matrixmetalloproteinase 3 (MMP-3); Hypertropie-Marker Alkalische Phosphatase – AP] nach Isolierung der Zellen in DMEM massiv und signifikant gesteigert. Eine Ausbeute von ca. $4,2 \times 10^6$ vitalen Zellen/g Knorpelnassgewicht belegte ein gutes Protokoll. Der calciumfreie Verdau-Ansatz bzw. der Zusatz von HA (1 mg/ml) hatten keinen signifikanten Einfluß auf die mRNA-Expression oder die Aktivität der AP. Medium mit dem pH-Indikator Phenolrot, der eine Affinität zu α - und β -Östrogenrezeptoren besitzt, stabilisierte den Knorpel-Phänotyp (geringe Expression der Dedifferenzierungs- bzw. Katabolismus-Marker Kollagen I/MMP-3). Glukosereduziertes Minimalmedium bewirkte zwar eine im Vergleich zum Standardmedium signifikante Reduktion der Zellausbeute (ca. 25%), aber eine geringere Steigerung der AP-Aktivität und der mRNA-Expression aller Kollagentypen im Vergleich zum Ausgangsgewebe. Ein Vitalitätsverlust ist bei der unverändert hohen MMP-3 Genexpression unwahrscheinlich, d.h. der glukosereduzierte Ansatz vermindert evt. die Verdau-bedingten Zell-Alterationen.

Förderung durch /

Kennziffer: FKZ 0313386 A

Laufzeit: 2005-2008

weitere Projekte

Forschungsthema:

Projekt D1: Vorhersage komplexer molekularer Interaktionen von genregulatorischen Netzwerken in menschlichen Zellen



Projektleiter/in: Univ.-Prof. Dr. med. R.W. Kinne

Forschungsthema: **Die Bedeutung des "Platelet-derived Growth Factor" für die Signaltransduktion in synovialen Fibroblasten bei der RA**

Projektleiter/in: Univ.-Prof. Dr. med. R.W. Kinne

Forschungsthema: **Differenzieller Einfluss der TNF-alpha Rezeptoren (TNF-R1/R2) auf die pro-destruktiven und pro-inflammatorischen Eigenschaften von synovialen Fibroblasten in der RA**

Projektleiter/in: Univ.-Prof. Dr. med. R.W. Kinne

Forschungsthema: **Identifikation von pathogenetisch relevanten Molekülen in synovialen Fibroblasten aus der RA durch differentielle Gen-Analyse**

Projektleiter/in: Univ.-Prof. Dr. med. R.W. Kinne

Forschungsthema: **The contribution of activated synovial fibroblasts to joint inflammation and destruction in arthritis**

Projektleiter/in: Univ.-Prof. Dr. med. R.W. Kinne

Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

P Behrens, U Bosch, J Bruns, C Erggelet, SA Esenwein, C Gaissmaier, T Krackhardt, J Löhnert, S Marlovits, NM Meenen, J Mollenhauer, S Nehrer, FU Niethard, U Nöth, C Perka, W Richter, D Schäfer, U Schneider, M Steinwachs, K Weise; German Society for Traumatol.; German Society for Orthopedic Surgery
Indications and implementation of recommendations of the working group "Tissue Regeneration and Tissue Substitutes" for autologous chondrocyte transplantation (ACT). Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2004 Vol. 142, 529-539

T Gründer, C Gaissmaier, J Fritz, R Stoop, P Hortschansky, J Mollenhauer, Aicher WK
Bone morphogenetic protein (BMP)-2 enhances the expression of type II collagen and aggrecan in chondrocytes embedded in alginate beads. Osteoarthritis Cartilage. 2004 Vol. 12, 559-567

C Muehleman, S Majumdar, AS Issever, F Arfelli, RH Menk, L Rigon, G Heitner, B Reime, J Metge, A Wagner, KE Kuettner, J Mollenhauer
X-ray detection of structural orientation in human articular cartilage. Osteoarthritis Cartilage. 2004 Vol. 12, 97-105



Anders JO, Fuhrmann R, Roth A, Zenker C

Can the number of thromboembolisms incidents in total hips replacement be further reduced? Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2004 Vol. 142, 328-32

Kunisch E, Fuhrmann R, Roth A, Winter R, Lungershausen W, Kinne RW

Macrophage specificity of three anti-CD68 monoclonal antibodies (KP1, EBM11, and PGM1) widely used for immunohistochemistry and flow cytometry. Ann Rheum Dis. 2004 Vol. 63, 774-784

Venbrocks RA, Anders J

Sinnhaftigkeit operativer Interventionen im Bereich der Wirbelsäule. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd. 2004 Vol. 11, 234-235

A Sachse, A Wagner, M Keller, O Wagner, W-D Wetzel, F Layher, R-A Venbrocks, P Hortschansky, M Pietraszczyk, B Wiederanders, HJ Hempel, J Bossert, J Horn, K Schmuck, J Mollenhauer

Osteointegration of hydroxyapatite-titanium implants coated with nonglycosylated recombinant human bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in aged sheep. Bone. 2005 Vol. 3, 699-710

R. A. Fuhrmann, A. Roth, R. A. Venbrocks

[Metatarsalgia. Differential diagnosis and therapeutic algorithm] Orthopade. 2005 Vol. 34, 767-775

R.A. Fuhrmann, T. Trommer, R.A. Venbrocks

The acquired buckling-flatfoot. A foot deformity due to obesity? Orthopade. 2005 Vol. 34, 682-689

A. Roth, J. Mollenhauer, A. Wagner, R. Fuhrmann, A. Straub, R.A. Venbrocks, P. Petrow, R. Bräuer, H. Schubert, J. Ozegowski, G. Peschel, P.J. Müller, R.W. Kinne

Intra-articular injections of high-molecular-weight hyaluronic acid have biphasic effects on joint inflammation and destruction in rat antigen-induced arthritis. Arthritis Res Ther. 2005 Vol 7, R677-686

A. Roth, G. Richartz, K. Sander, A. Sachse, R. Fuhrmann, A. Wagner, R.-A. Venbrocks

[Periprosthetic bone loss after total hip endoprosthesis. Dependence on the type of prosthesis and preoperative bone configuration] Orthopade. 2005 Vol. 34, 334-344

J. Li, J.M. Williams, Z. Zhong, K.E. Kuettner, M. Aurich, J. Mollenhauer, C. Muehleman

Reliability of diffraction enhanced imaging for assessment of cartilage lesions, ex vivo. Osteoarthritis Cartilage. 2005 Vol. 13, 187-197



Aurich M, Squires GR, Reiner A, Mollenhauer JA, Kuettner KE, Poole AR, Cole AA

Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of human knee and ankle joints. *Arthritis Rheum.* 2005 Vol. 52, 112-119

Aurich M, Anders J, Wittner B, Holz U

[Paraparesis following stable L4 burst fracture Possible correlation with preexisting degenerative stenosis of the spinal canal] *Unfallchirurg* 2005 Vol. 108, 322-324

A. Wagner, M. Aurich, N. Sieber, M. Stoessel, W.-D. Wetzel, K. Schmuck, M. Lohmann, B. Reime, J. Metge, P. Coan, A. Bravin, F. Arfelli, L. Rigon, R.-H. Menk, G. Heitner, T. Irving, Z. Zhong, C. Muehleman, J.A. Mollenhauer

Options and limitations of joint cartilage imaging: DEI in comparison to MRI and sonography. *Nuclear Instr and Meth in Physics Research A.* 2005 Vol. 548, 47-53

Auszeichnungen:

PD Dr. med. habil. R. Fuhrmann (Habilitationarbeit):

Heine Preis der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie

Dr. A. Sachse et al. (Publikation in „Bone“):

Themistocles-Gluck-Preis der DePuy-Stiftung