

Biomechanik und Biologie der muskuloskeletalen Regeneration

Von der Erfassung der Funktion
zur gezielten Geweberegeneration

Sonderforschungsbereich 760

Zum 1. Januar 2007 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin den neuen Sonderforschungsbereich 760 »Biomechanics and Biology of Musculoskeletal Regeneration – From Functional Assessment to Guided Tissue Formation« eingerichtet. Im Rahmen des SFB 760 arbeiten Mediziner, Naturwissenschaftler, Ingenieure und Informatiker eng zusammen, um grundlegende Mechanismen, die bei der natürlichen Regeneration des Knochens eine Rolle spielen, zu analysieren und daraus neue Therapien zur Stimulation der Heilung zu entwickeln. Im SFB 760 werden Grundlagenkenntnisse aus der Materialwissenschaft und der Molekularbiologie in Therapieoptionen im Bereich der Regeneration des Bewegungsapparates überführt.

Knochenregeneration – der Schlüssel zur narbenlosen Heilung?

Ein Szenarium wie es jeder kennt: Der schmerzhafte Schnitt an einem zerbrochenen Glas, und was bleibt zurück? Eine unschöne Narbe! Dass der Körper auch anders kann, zeigt er am Skelett: Knochen ist eines der wenigen Gewebe im menschlichen Körper, das die Fähigkeit besitzt, ohne die Bildung von Narbengewebe zu heilen. Knochen ist somit im Gegensatz zu den meisten anderen Körpergeweben in der Lage, sowohl seine Struktur als auch seine Funktion komplett wiederherzustellen. Bis heute ist jedoch unbekannt, woraus der Knochen sein einzigartiges Regenerationspotential schöpft. Die Identifikation der grundlegenden Mechanismen, die für die vollständige Heilung des Knochens verantwortlich sind, könnte zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieoptionen führen und darüber hinaus Modellcharakter für die Regeneration anderer Organstrukturen haben.

Die Knochenheilung an sich stellt einen schnellen und effektiven Prozess dar. Dennoch treten bei einem geringen, jedoch bedeutsamen Anteil an Patienten Heilungsstörungen auf. Die verzögerte Heilung bei größeren Knochendefekten, wie sie beispielsweise durch komplexe Frakturen, Tumorresektionen, Infektionen oder korrigierende Eingriffe bei Gelenkersatz verursacht werden, bleiben ein klinisches Problem, welches gesonderte Maßnahmen erfordert. Eine therapeutisch erfolgreich unterstützte Knochenregeneration kann die Rekonvaleszenz und damit die Leidenszeit der Patienten nennenswert verkürzen. Um effizientere klinische Lösungen zur Stimulation der Heilung entwickeln zu können, muss das Verständnis der grundlegenden Mechanismen der physiologischen Knochenregeneration ausgebaut werden. Dies zielt gleichzeitig auf eine Kostensenkung im Gesundheitswesen, vor allem im Kontext einer immer älter werdenden Bevölkerung.

Die Bestrebungen des neuen Sonderforschungsbereichs setzen auf die Entwicklung therapeutischer Ansätze, die die natürlichen Prozesse der Knochenregeneration berücksichtigen und dadurch die Knochenheilung gezielt und effektiv stimulieren.



Abb. 1
Narbenlose Heilung des Unterschenkelknochens
nach Fraktur

Forschungsziele und wissenschaftliches Konzept des SFB 760

Das langfristige Ziel des SFB 760 ist das möglichst umfassende Verständnis der grundlegenden Mechanismen der natürlichen Knochenregeneration, um neue Therapien zur Stimulation der Heilung zu entwickeln. Aktuelle Fortschritte in den Bereichen der numerischen Modellierung, der experimentellen Messtechnik, der Polymer-Chemie, der Mechano-Biologie, der Chirurgie und der Molekularbiologie erlauben die Charakterisierung, Steuerung und Kontrolle der Rahmenbedingungen, unter denen Knochenregeneration stattfindet. Dieses sind die Voraussetzungen, um die den Regenerationsprozess kontrollierenden Mechanismen zu verstehen.

Folgende Fragen sollen im Rahmen des SFB 760 beantwortet werden:

- Welche molekularen und physikalischen Mechanismen sind für die vollständige Regeneration von Knochen verantwortlich?
- Wie kann der Regenerationsprozess beeinflusst werden, und in welchem Maße kann man anhand dieser Erkenntnisse den Heilungsprozess kontrolliert steuern?
- Wenn eine Knochenheilung unter natürlichen Umständen nicht stattfindet, ist es möglich, durch gezielte Stimulation die Regeneration zu initiieren?



Abb. 2
Narbe nach Schnittverletzung am Unterarm.

Antworten auf diese akuten Fragen können nur aus einem interdisziplinären, eng kooperierenden Konsortium kommen. Der SFB 760 stellt sich dieser Herausforderung, indem er Wissenschaftler zusammenführt, die genetische und molekularbiologische Analysen in Zellsystemen und Tiermodellen zur Knochenregeneration durchführen (Teilbereich A), die die Gewebestrukturen auf Nano- bzw. Makro-Ebene analysieren und dann die natürlichen Prozesse der Gewebeformation und Gewebeanpassung imitieren (Teilbereich B) und die die mechanischen und biologischen Rahmenbedingungen des natürlichen Regenerationsprozesses in experimentellen Modellen sowie im Patienten analysieren und charakterisieren (Teilbereich C). Die effiziente Kombination dieser verschiedenen Forschungsrichtungen ist Basis für ein umfassendes Verständnis der vollständigen Geweberegeneration. Dieses Verständnis könnte der Schlüssel zur Neubildung von Geweben sein, die natürlicherweise nicht über die Fähigkeit zur vollständigen Regeneration verfügen.

Kooperierende Institutionen

Der SFB 760 ist aus der Klinischen Forschergruppe KFG 102 zum Thema »Biomechanik und Biologie der Knochenheilung« hervorgegangen. Diese Forschergruppe deckte einige, jedoch nicht alle Aspekte der

Forschung zur Knochenregeneration ab. Der SFB 760 stellt durch die Ausweitung der fachlichen Kompetenz eine Erweiterung der Strukturen und Inhalte der Klinischen Forschergruppe dar. Die Erweiterungen umfassen folgende Aspekte:

- Neben der Charakterisierung der mechanischen Situation bei Patienten kann die biologische Situation durch Analyse des humanen Hämatoms mittels verschiedener Techniken, die am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) verfügbar sind, beschrieben werden.
- Die Matrixbildung, die mit dem natürlichen Gewebbildungsprozess einhergeht, kann anhand von Techniken und Methoden, die am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung verfügbar sind, verfolgt werden.
- Die Signalübertragung, Zelldifferenzierung und die Interaktion von Wachstumsfaktoren werden am Institut für Biochemie der FU Berlin beschrieben und analysiert.
- Die grundlegenden Mechanismen der Gewebbildung durch stimulierende und hemmende Faktoren werden am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik und am Institut für Medizinische Genetik der Charité charakterisiert.
- In den frühen Heilungsphasen großer oder komplexer Knochendefekte dienen künstliche Gerüststrukturen (Scaffolds) zur strukturellen Unterstützung. Am Institut für Polymerforschung am Helmholtz-Zentrum GKSS in Teltow werden Polymersysteme für biomimetische Gerüststrukturen und Modelloberflächen (2D-Gerüststrukturen) mit individuell definierbarer Elastizität zur Untersuchung der Gewebbildung entwickelt.

Kurzüberblick über die Teilprojekte

Zielsetzung aller Teilprojekte ist es, die grundlegenden Mechanismen, die bei der natürlichen Regeneration des Knochens eine Rolle spielen, besser zu verstehen und dieses Wissen für eine klinische Anwendung nutzbar zu machen. Unter diesem gemeinsamen Leitgedanken befassen sich die Teilprojekte mit den unterschiedlichen Aspekten der Knochenregeneration. Das wissenschaftliche Konzept des SFB 760 ist in drei Teilbereiche gegliedert:

Teilbereich A:

Molekulare Grundlagen der muskuloskeletalen Regeneration
Teilprojekt A-1 (Mundlos/Robinson, Charité) befasst sich mit der Untersuchung genetischer Netzwerke, die der



Abb. 3
Klinisches Beispiel einer lang andauernden, komplizierten Knochenbruchbehandlung.

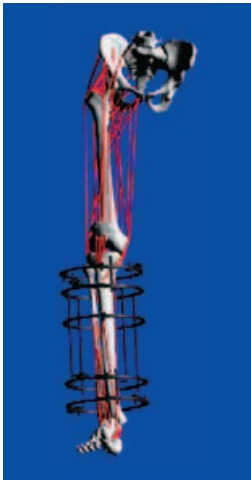


Abb. 4
Musculoskeletales Modell eines Beines während der Distraktionsosteogenese (Therapie zum Knochenaufbau). Die Untersuchungen erlauben eine Abschätzung und – in Konsequenz – eine Optimierung der mechanischen Bedingungen, unter denen die Heilung stattfindet.

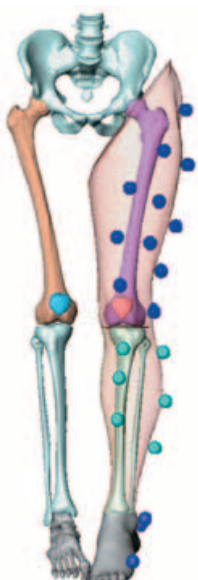


Abb. 5
Rekonstruktion der unteren Extremitäten mittels auf der Haut aufgeklebter reflektierender Marker. Durch Messung der 3D-Bewegung dieser Marker kann man die Bewegung des Knochens nicht-invasiv erfassen.

Mechanotransduktion und der Frakturheilung zugrunde liegen. Hierzu werden Mikroarraydaten bioinformatisch ausgewertet und es werden Faktoren biochemisch analysiert, die eine gerichtete Wanderung von Zellen, die für die Frakturheilung relevant sind, anregen.

Teilprojekt A-2 (Seemann/Mundlos, MPI für Molekulare Genetik/Charité) untersucht die Interaktion von Knochen-induktiven Wachstumsfaktoren und deren Gegenspielern während der Knochenregeneration. Ziel ist es, sogenannte »Designer-Moleküle« herzustellen, die spezifisch die körpereigene Knochenbildung unterstützen und sich beispielsweise für die therapeutische Anwendung bei komplizierten Knochenbrüchen eignen.

Teilprojekt A-3 (Knaus, FU Berlin) untersucht den molekularen Mechanismus der über Knochen-induktive Wachstumsfaktoren ausgelösten Signalwege. Durch Generierung neuer Wachstumsfaktor-Varianten soll gezielt die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von knochenbildenden Zellen beeinflusst werden, um dadurch die Grundlage für die Entwicklung neuer potenter Knochen-Regenerationsfaktoren zu setzen.

Teilprojekt A-4 (David, DRFZ) untersucht die molekularen Mechanismen, die die Differenzierung und Aktivierung der knochenbildenden und knochenresorbierenden Zellen steuern, zur Entwicklung neuer potenter Therapieansätze. Die Strategie basiert auf dem Vergleich von Mäusen, in denen die einzelnen Komponenten des Transkriptionsfaktors AP1 genetisch modifiziert sind, was zu unterschiedlichen Pathologien im Knochenumbau (Remodeling) führt: Osteoporose, Osteosklerose oder Knochentumoren.

Teilbereich B:

Strukturelle Basis der künstlichen Kallusbildung

Teilprojekt B-1 (Inderchand/Fratzl, MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung) untersucht die Ultrastruktur und physikalischen Eigenschaften des Regeneratgewebes (Kallus) während der Knochenheilung. Diese Information ist wesentlich für die Erforschung von physikalischen Stimuli im Heilungsprozess und liefert wichtige Informationen für das Design von neuartigen Implantatmaterialien.

Teilprojekt B-2 (Duda/Weinkamer, Charité/MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung) untersucht mit Hilfe von Computersimulationen den Einfluss von mechanischen und biologischen Reizen während der unterschiedlichen Knochenheilungsphasen. Der Vergleich zwischen dem simulierten Heilungsprozess und den experimentellen Daten aus Tiermodellen ermöglicht eine schrittweise Verbesserung des Computermodells und dadurch ein

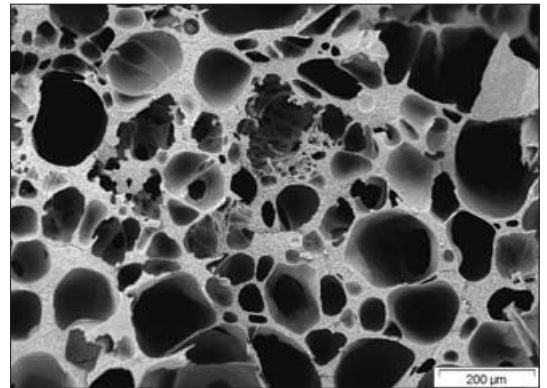


Abb. 6
Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Knochenfüllmaterials auf Basis eines PCL Schaums (Poly(ϵ -caprolacton)), beladen mit einem Modellwirkstoff. (aus: Luetzow et al., *Journal of Biomechanics* 40 (2007) 80–88. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

vertieftes theoretisches Verständnis der biologischen und biomechanischen Reize auf die Knochenheilung.

Teilprojekt B-3 (Lendlein/Fratzl, GKSS/MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung) untersucht den Einfluss physikalischer Parameter wie Steifigkeit, Porengröße und Geometrie auf die Gewebe-Neubildung. Hierzu werden polymere Modellsubstrate mit einstellbarer Steifigkeit und Porengröße entwickelt, welche in zellbiologischen Experimenten im Hinblick auf ihren Einfluss auf die Gewebe-Neubildung und die Kinetik der Gewebeerneuerung analysiert werden.

Teilprojekt B-4 (Wildemann/Schmidmaier, Charité) hat zum einen die Entwicklung und Charakterisierung eines biologisch induzierten Modells einer Pseudarthrose (Ausbleiben der Knochenheilung) zum Ziel und zum anderen die Entwicklung eines Systems zur kontrollierten, lokalen Applikation von Faktoren zur Pseudarthrose-Behandlung.

Teilprojekt B-5 (Lendlein, GKSS) beschäftigt sich mit der Entwicklung von biologisch abbaubaren Gerüststrukturen, die temporär in übergroße Knochendefekte eingesetzt werden können und so die natürliche Knochenregeneration unterstützen. In einem zweiten Schritt werden die Gerüststrukturen zu multifunktionalen Systemen weiterentwickelt, die die kontrollierte, lokale Freisetzung bioaktiver Moleküle während des Regenerationsprozesses ermöglichen.

Teilbereich C:

Gesteuerte Gewebebildung und funktionelle Evaluierung

Teilprojekt C-1 (Perka/Buttgereit, Charité) untersucht die sehr frühe Phase einer optimalen und verzögerten

Frakturheilung auf molekularer und zellulärer Ebene in Tiermodellen. Durch diesen vergleichenden Ansatz sollen essentielle Schlüsselmoleküle und Zellpopulationen identifiziert werden, die als Basis für die Entwicklung therapeutischer Ansätze sowie deren zeitlich gezielte Anwendung in den ersten Tagen der Frakturheilung dienen.



Beteiligte Institutionen:

Charité – Universitätsmedizin Berlin

- Biomechanik-Labor
- Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
- Institut für Medizinische Genetik
- Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie

Freie Universität Berlin

- Institut für Chemie und Biochemie
- Institut für Mathematik II

Max-Planck-Institute

- Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Abteilung Biomaterialien
- Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik

Andere externe Forschungseinrichtungen

- Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)
- GKSS Forschungszentrum Geesthacht GmbH, Institut für Polymerforschung
- Zuse Institut Berlin (ZIB)

Sprecher:

Prof. Dr. Georg Duda, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Stellvertretende Sprecher:

Prof. Dr. Stefan Mundlos, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Genetik

Prof. Dr. Norbert Haas, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie

Fördereinrichtung:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Förderzeitraum:

01/2007 – 12/2010 (erste Förderperiode)

Teilprojekt C-2 (Bail/Lienau, Charité) analysiert in Tiermodellen die Gewebeerneuerung während der Knochenregeneration. Durch Vergleich einer optimalen mit einer verzögerten Heilung sollen entscheidende Prozesse auf Gewebeebene aufgedeckt und gezielt stimuliert werden, um daraus effektive therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Teilprojekt C-3 (Duda/Schell, Charité) untersucht in Tiermodellen die mechanischen Rahmenbedingungen, unter denen eine komplikationsarme bzw. eine verzögerte Heilung stattfindet. Die Kenntnis der mechanischen Rahmenbedingungen und deren Wirkung auf die biologische und biomechanische Kompetenz des Kallusgewebes sind essentiell für die Entwicklung von Knochen- oder Kallusersatzmaterialien zur funktionellen Regeneration komplizierter Frakturheilungssituationen.

Teilprojekt C-4 (Heller/Hege, Charité/ZIB) bestimmt das Spektrum der mechanischen Bedingungen am Kniegelenk, unter welchen z. B. die Regeneration nach knöcherner Umstellung erfolgen sollte. Hierzu werden Verfahren zur Rekonstruktion der individuellen Anatomie aus klinischen Bilddaten in Form von 3D-Modellen entwickelt. Darauf aufbauend werden mit validierten Rechenmodellen die muskuloskeletale Funktion bestimmt sowie die inneren Belastungen im Knie ermittelt.

Teilprojekt C-5 (Deuffhard/Kornhuber, ZIB/FU Berlin) entwickelt Softwaresysteme zur Computersimulation des menschlichen Ganges, um medizinische Behandlungen durch zuverlässige Vorhersagen über auftretende Kräfte und Belastungen im Bewegungsapparat zu unterstützen. Zur möglichst realistischen Beschreibung von Gelenken werden globale numerische Modelle mit lokal hochauflösenden 3D-Modellierungen gekoppelt.

Teilprojekt C-6 (Bergmann, Charité) vergleicht die mechanische Belastung von Gelenken unter normalen und extremen Bedingungen, um die Versorgung kritischer Frakturen zu verbessern. Hierzu werden direkte telemetrische Kraftmessungen in Patienten durchgeführt.

Z-1 (Duda/Haas, Charité) stellt die administrative und organisatorische Einheit des SFB 760 dar. Hier liegt die Verantwortung für die Organisation von Symposien, Gastbesuchen sowie von externen und internen Begutachtungen. Hervorzuheben ist die SFB übergreifende Etablierung und Umsetzung eines Programms zur Integration junger Kliniker in die Forschung.



Prof. Dr.-Ing. Georg Duda

Jg. 1966. Studium der Feinwerktechnik und Biomedizinischen Technik, TU Berlin. 1991–92 Special Project Associate, Mayo Clinic. 1992– 95 Wiss. Mitarbeiter, TU Hamburg. 1994 Gastwissenschaftler Biomechaniklabor John Hopkin's University. 1995–97 Wiss. Mitarbeiter, Universität Ulm. 1996 Promotion, 2001 Habilitation. 2005 Ruf auf W2. 2007 auf W3 Professur. Seit 1997 Leiter des Forschungslabors des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie. Seit 2003 Leiter des Musculoskeletal Research Center Berlin (MRCB). Seit Okt. 2006 stellv. Direktor des BCRT und seit 2007 Sprecher des SFB 760. Forschungsthemen: Muskuloskeletale Forschung mit den Schwerpunkten biomechanische Rahmenbedingungen des intakten und verletzten Bewegungsapparates, Wechselwirkung zwischen physikalisch/mechanischer Bedingung und biologischer Regeneration im Bereich des Bewegungsapparates, Rolle der Weichteile während der muskuloskeletalen Regeneration.

Kontakt

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Forschungslabor, Forum 4
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
Tel.: +49 30 450-559048
Fax: +49 30 450-559969
E-Mail: georg.duda@charite.de