

# Werkstoffe für die Gewebereneration im systemisch erkrankten Knochen

**Neuer Transregio-  
Sonderforschungsbereich  
in der Medizin**

Von Reinhard Schnettler, Christian Heiß,  
Volker Alt, Alexander C. Langheinrich,  
Jürgen Janek und Sabine Wenisch





**Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs/Transregio 79 mit dem Titel „Werkstoffe für die Geweberegeneration 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 Implantat-Versagen gekennzeichnet.**

**D**er modernen Unfallchirurgie und Orthopädie stehen zwar eine Vielzahl an Knochenersatzmaterialien wie auch dauerhaften Implantaten zu Verfügung, die jedoch nicht an die spezifischen Bedingungen solcher systemischen Krankheitsbilder wie die Osteoporose und das Multiple Myelom angepasst sind. Aufgabe des neuen Forschungsverbundes SFB/TRR 79 wird es deshalb sein, Knochenersatzstoffe und neuartige Implantate zu entwickeln, die trotz der gestörten Architektur und Umbauprozesse im Knochengewebe die lokale Bildung eines langzeitstabilen Gewebersatzes ermöglichen. Die

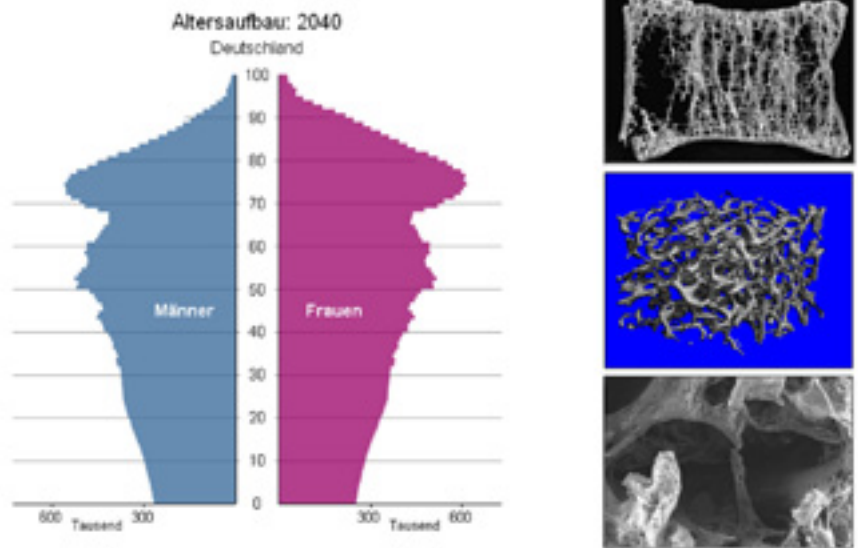
neuartigen Werkstoffe sollen durch ihre Eigenschaften die Krankheitsursachen lokal kompensieren und werden in geeigneten Zellkultur- und Tiermodellen auf ihre Effektivität und Biokompatibilität überprüft. Am Ende des auf insgesamt zwölf Jahre angelegten Vorhabens sollen die Ergebnisse dann in die klinische Anwendung übertragen werden.

Der SFB/Transregio 79 ist eine gemeinsame Initiative der Justus-Liebig-Universität Gießen (Sprecherhochschule), der Technischen Universität Dresden und der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. An der Universität Gießen ist neben den Fachbereichen Medizin (Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Labor für experimentelle Unfallchirurgie, Zentrum für Radiologie) und Veterinärmedizin (Klinikum Veterinärmedizin, Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie) das Physikalisch-Chemische Institut an dieser SFB/Transregio-Initiative beteiligt.

### **Osteoporose und Multiples Myelom im Fokus neuer Werkstoffgenerationen**

Das Skelett passt sich durch zellvermittelte Auf- und Abbauvorgänge an die sich stetig verändernden mechanischen Einwirkungen und Anforderungen an: Osteoklasten bauen den Knochen ab, während Osteoblasten neue Knochenmatrix synthetisieren. Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Zellen und Faktoren, die den Knochenauf- und -abbau regulieren, besteht jedoch nur während einer kurzen Phase des Erwachsenenlebens, denn mit zunehmendem Alter überwiegt der Knochenabbau den -aufbau, was

■ Abb. 1: Demographische Entwicklung/Knochenstruktur osteoporotischer Spongiosa



letztlich zum Krankheitsbild der Osteoporose führt. Betroffene Patienten zeigen eine veränderte Knochenarchitektur, eine verminderte Knochen-dichte und eine unzureichende Knochenfestigkeit.

Die Osteoporose-bedingten Veränderungen der Knochenarchitektur machen sich zuerst in spongiösen Knochenanteilen wie Metaphyse und Wirbelkörper bemerkbar, da deren Grundumsatz höher liegt als im kortikalen Bereich. Neben der Ausdünnung der Knochenbälkchen (Trabekel) mit Abnahme der Trabekeldicke und Zunahme des mittleren Trabekelabstandes erfolgt gleichzeitig eine Struk-

turveränderung des normalerweise plattenartigen Aufbaus zu stabförmiger Morphologie und zu einer Spongiosierung der inneren Kortikalis, die im weiteren Verlauf dünner und brüchiger wird (Abb. 1).

Diese Strukturveränderungen des osteoporotischen Knochens können dazu führen, dass ein Implantat eine geringere Kontaktfläche aufweist als im Vergleich zum gesunden Knochen. Damit kann erklärt werden, warum Implantate im osteoporotischen Knochen mit geringer Kontaktfläche zum umgebenden Knochen leichter ausreißen als im gesunden, strukturnormalen Knochengewebe.

Die weltweit ansteigende Komplikationsrate nach Einbringen von Prothesen und anderer Implantationsmaterialien beim alten osteoporotischen Patienten, aber auch beim knochen-geschwächten 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 Kortikalisdicke und Ausdünnung des Trabekelnetzwerkes geht mit einer signifikanten Reduktion der benötigten Kraft zum Schraubenausriß und damit der Lockerung von Implantaten einher (Abb. 2).

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-assoziiert Frakturen und der daraus resul-



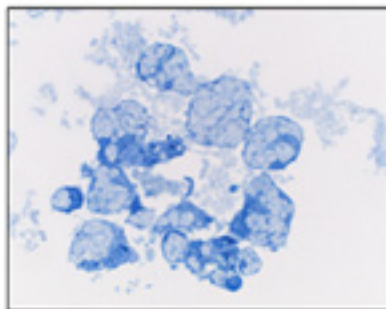
■ Abb. 2: Implantatversagen bei Osteoporose

tierenden gesundheitlichen Probleme ist zu erwarten (Abb. 1). Die Osteoporose mit ihren assoziierten Frakturen ist schon zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland als eine ökonomisch bedeutsame gesamtgesellschaftliche Herausforderung anzusehen.

Osteoporose ist definiert als eine skelettale Störung, die durch eine reduzierte Knochenfestigkeit charakterisiert ist und zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. Diese vom NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis im Jahr 2001 erarbeitete Definition erklärt, dass ein erhöhtes Frakturrisiko nicht nur durch einen Verlust von Knochenmasse, sondern auch durch eine Vielzahl von kompositionellen und ultrastrukturellen Veränderungen der mineralisierten Knochenmatrix verursacht werden.

Osteoporose ist eine der häufigsten Erkrankungen bei Frauen nach der Menopause, kann sich aber auch bei Männern und generell bei Patienten mit hormonellen Störungen, chronischen Krankheiten oder Langzeittherapien wie z. B. mit Corticosteroiden entwickeln. 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. Die Konstellation von herabgesetzter mechanischer Widerstandsfähigkeit des an Osteoporose erkrankten Knochens zusammen mit einer erhöhten Sturzgefahr ist verantwortlich dafür, dass mit zunehmendem Alter ein generell erhöhtes Frakturrisiko besteht.

Die an der Entstehung der Osteoporose beteiligten Faktoren und Zellen spielen auch bei der Entstehung von Knochenläsionen, die mit der Tumorerkrankung Multiples Myelom einhergehen, eine wesentliche Rolle. Myelomzellen produzieren eine Viel-



zahl von Faktoren, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Darunter sind auch Faktoren, die Osteoklasten über das physiologische Maß hinaus stimulieren und damit die Entstehung von lokalen Knochendefekten verursachen.

### Klinische Herausforderungen

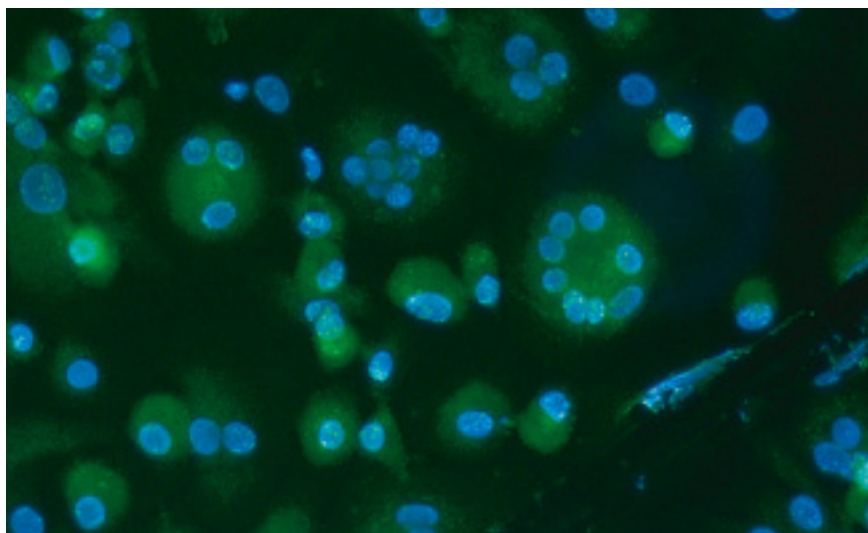
Dass sich der Knochen Zeit seines Lebens den Funktionen anpasst, ist seit fast 120 Jahren aus der berühmt gewordenen Schrift „Das Gesetz der Transformation der Knochen“ (1892) von Julius Wolff bekannt. Prof. Wolff hat in umfangreichen Studien schon damals nachweisen können, dass die

■ Abb. 3a: Differenzierung von Osteoblasten und Osteoklasten auf einem Kollagen-Hydroxylapatit Konstrukt.

Knochenstrukturen sich entsprechend der auf ihn einwirkenden Kräfte und Kraftrichtungen orientieren und optimiert im Raum verteilen. Bei Veränderungen der auf den Knochen einwirkenden Kraft wird er umgebaut, um seine Festigkeit zu erhalten bzw. wiederherzustellen.

Die bei der Osteoporose kritisch verminderte Knochenmasse sowie die von Knochenläsionen betroffenen Skelettbezirke bei Tumorpatienten bergen nach einer Fraktur gravierende Pro-

■ Abb. 3b: Osteoklastendifferenzierung Cx43-Immunfluoreszenz



bleme bei der Verankerung von metallischen Implantaten, die zur operativen Versorgung eingesetzt werden. 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 Kno-

chengewebe sind deshalb typische Komplikationen, die sehr häufig auftreten und den ohnehin mechanisch geschwächten Knochen noch zusätzlich schädigen können.

Knöcherner 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 un-

gehindert 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 knöcherner Durchbauung erfolgen kann.

Der Einsatz derzeit kommerziell verfügbarer, biologisch abbaubarer Knochenersatzstoffe im Rahmen der Behandlung tumorbedingter Knochenläsionen wird außerdem sehr

## DIE AUTOREN

**Reinhard Schnettler**, Jahrgang 1945, studierte von 1966 bis 1972 an der Universität Gießen Veterinärmedizin; 1975: Approbation und Dr. med.vet. 1973–1980: Studium der Humanmedizin an der Universität Frankfurt/Main; 1980: Approbation und Dr. med. 1980–1988 war er zunächst im Universitätsklinikum Frankfurt und dann in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik in Frankfurt tätig. 1987: Facharzt-Chirurgie, 1988: Unfallchirurg und Handchirurg. 1989–1995 Oberarzt an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik in Frankfurt. 1993 Habilitation. Seit 1994 Professor an der Universität Gießen, seit 1995 Direktor der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie. Seit 2010 Sprecher des Sonderforschungsbereichs TRR 79 „Werkstoffe für



die Geweberegeneration im systemisch erkrankten Knochen.

und Marburg; 2009: Ernennung zum Apl.-Professor; seit 2010 Leitender Oberarzt und Stellvertretender Klinikdirektor; stellvertretender Standortsprecher SFB/TRR 79.

**Christian Heiß**, Jahrgang 1970, studierte von 1990 bis 1997 an der Universität Mainz Humanmedizin, 1989–1999: Arzt im Praktikum an der Klinik für Unfallchirurgie der Universität Gießen, wo er bis 2000 als Assistenzarzt tätig war. 2000–2002: Ausbildung zum Facharzt für Chirurgie in der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie der Universität Gießen, die er bis 2003 in der Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie der Lahn-Dill-Klinik in Dillenburg fortsetzte; 2003: Facharzt für Chirurgie. 2006: Habilitation; Facharzt für Unfallchirurgie. 2008: Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie. Seit 2006 Oberarzt an der Klinik für Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Gießen



Volker Alt, Jahrgang 1970, studierte von 1993 bis 1999 an der Universität Heidelberg, der University of Louisville, Kentucky, USA, und der Université V de Paris, Frankreich, Medizin. 1999–2000 Wissenschaftlicher Angestellter, Anatomisches Institut II der Universität Heidelberg, anschließend Arzt im Praktikum in der Orthopädie und Traumatologie Sarrebourg, Frankreich. Seit 2002 Wissenschaftlicher Angestellter, Klinik für Unfallchirurgie der Universität Gießen. 2009: Habilitation. Seit 2010 Oberarzt, Klinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Mar-

burg; 2009: Ernennung zum Apl.-Professor; seit 2010 Leitender Oberarzt und Stellvertretender Klinikdirektor; stellvertretender Standortsprecher SFB/TRR 79.



burg; 2009: Ernennung zum Apl.-Professor; seit 2010 Leitender Oberarzt und Stellvertretender Klinikdirektor; stellvertretender Standortsprecher SFB/TRR 79.

kritisch gesehen, da aufgrund fehlender Erkenntnisse über die Wechselwirkungen zwischen den Werkstoffen und dem tumorbedingt veränderten Knochengewebe keine Aussagen über die Verträglichkeit und das Einheilungsverhalten der Materialien getroffen werden können. Es ist weiterhin zu berücksichtigen, dass sich die Operationstechniken bei Patienten mit tumorbedingten Frakturen wesentlich von den Verfahren zur operativen Versorgung normaler Frakturen unterscheiden. Besondere Herausforderungen stellen die Größe der Substanzdefekte dar, da in der Regel das umliegende Gewebe großflächig entfernt werden muss. Der postoperative Heilungsverlauf wird meist durch eine anschließend notwendige Strahlen-

therapie zusätzlich erschwert und verzögert. All dies führt zu ungewöhnlich hohen Raten postoperativer Komplikationen, die erneute Operationen nach sich ziehen.

### Konzepte, Ziele und Vision

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. Mit Blick auf die am SFB/Transregio 79 beteiligten Standorte bündelt sich in Dresden die materialwissenschaftliche Expertise. Durch Einbeziehung der Heidelberger Arbeitsgruppen mit exzellenten Kenntnissen auf den Gebieten Multiples Myelom, Angiogenese und Bildgebung und den Gießener Arbeitsgruppen mit ausgewiesenen Leistungen auf den Gebieten der Biokompatibilitätsprüfung von Werkstoffen in der Zellkultur und tierexperimentellen Modellen sowie hoher Expertise im Bereich Materialkunde und Bildgebung wird ein methodisch-inhaltlicher Brücken-

burg; Projektleiter des Teilprojekts T2 im Sonderforschungsbereich TRR 79.

**Alexander C. Langheinrich**, Jahrgang 1967, studierte von 1992 bis 1998 an der Universität Gießen Humanmedizin. 1998–2000 Wissenschaftlicher Angestellter, Abteilung für Kardiologie/Angiologie der Universität Gießen. 2001: Promotion. 2000–2004 Wissenschaftlicher Angestellter am Zentrum für Radiologie der Universität Gießen; 2004: Facharztprüfung für Diagnostische Radiologie. 2005: Habilitation. Seit 2007 Geschäftsführender Oberarzt Diagnostische Radiologie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg. 2008: Ernennung zum Außerplanmäßigen Professor.



**Jürgen Janek**, Jahrgang 1964, studierte von 1983 bis 1989 Chemie an

der Universität Hannover, erlangte dort 1992 den Dr. rer. nat. im Fach Physikalische Chemie und habilitierte sich 1997 im selben Fach. 1997: Karl-Winnacker-Stipendium der Hoechst AG und 1999 Gerhard-Hess Preis der DFG. 1999 erhielt er Rufe an die Christian-Albrechts-Universität Kiel und an die Justus-Liebig-Universität. Seit 1999 ist er Professor für Physikalische Chemie an der Universität Gießen und geschäftsführender Direktor des Instituts für Physikalische Chemie. 2004 Gastprofessuren an der Seoul National University (Korea) und der Tohoku University (Japan), 2008 an der Université d'Aix-Marseille. 2009: Mitglied des World Class University Program der Seoul National University. Seit 2004 ist er gewählter Fachkollegiat der DFG und seit 2008 Sprecher des Fachkollegiums Chemische Festkörperforschung.



2004–2006: zweiter Vizepräsident der Universität Gießen. Forschungsinteressen: Grenzflächen- und Elektrochemie, der Materialforschung für Energietechnologien und der Festkörperkinetik.

**Sabine Wenisch**, Jahrgang 1962, studierte an der Universität Gießen Veterinärmedizin und arbeitete bis zu ihrer Habilitation (2001) am Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie. 2001–2007 leitete sie das Forschungslabor für experimentelle Unfallchirurgie der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie in Gießen. Seit 2010 Professorin für Klinische Anatomien und experimentelle Chirurgie am Fachbereich Veterinärmedizin der Universität Gießen. Als Standortsprecherin leitet sie zwei Teilprojekte des SFB/TRR 79.



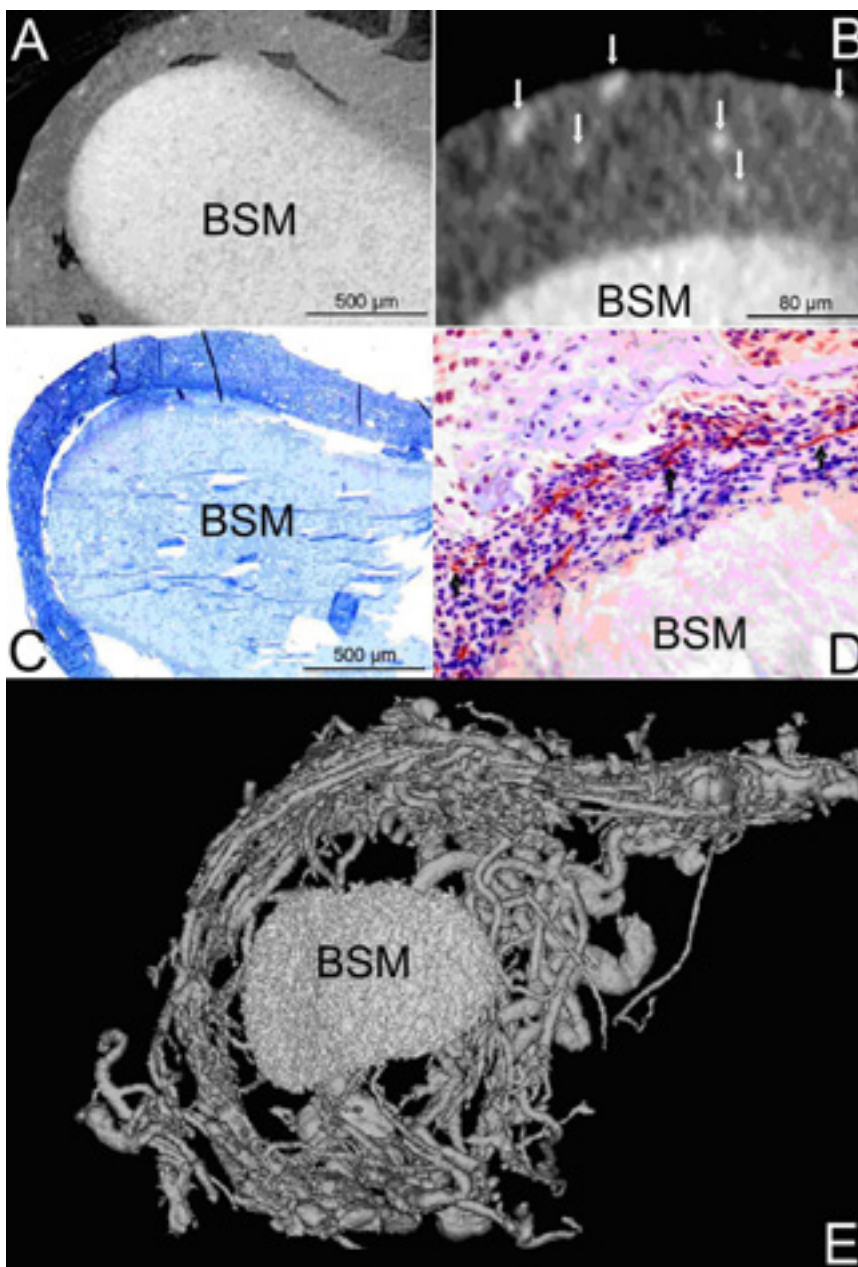
schlag realisiert, der es ermöglicht, materialwissenschaftliche Konzepte in den Dienst klinisch-therapeutischer Herausforderungen zu stellen, die sich durch ein systemisch erkranktes Gewebe ergeben.

Vision der Antragsteller 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 gewährleis-

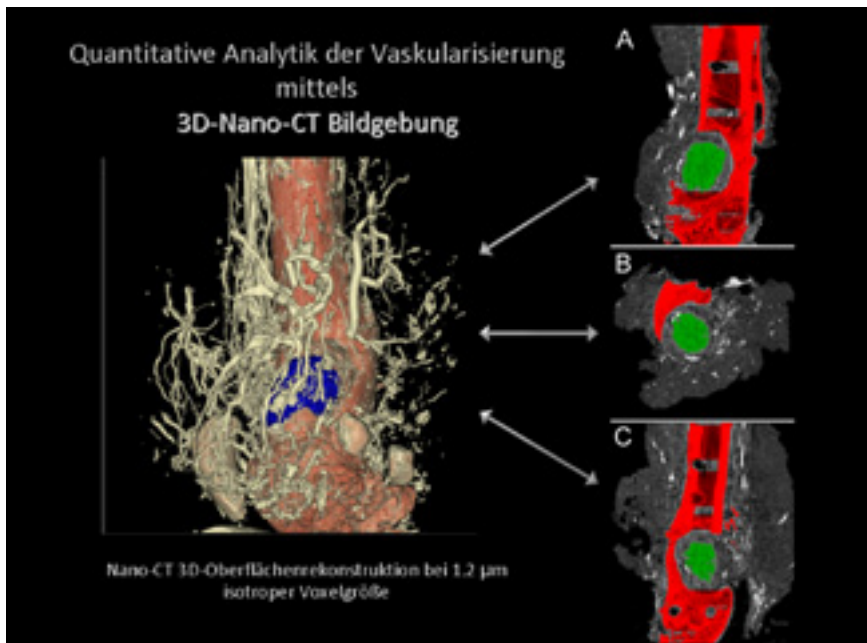
ten. Parallel zur Materialentwicklung und -testung werden daher umfangreiche zell- und molekularbiologische Untersuchungen an Osteoporose- und an Multiplem Myelom erkranktem Hartgewebe durchgeführt, um Einblicke in die Zusammensetzung der jeweiligen Knochenmatrix zu gewinnen (Abb. 3). Denn eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung der neuen Werkstoffgenerationen ist, dass die Werkstoffoberflächen ganz spezifisch an den erkrankten Knochen angepasst sein müssen, damit sie die

Angionese und damit die Einheilung fördern können (Abb. 4 und 5). Die Ergebnisse der zell- und molekularbiologischen Untersuchungen liefern somit wesentliche Informationen für die Generierung der Werkstoffeigenschaften. Die Materialien werden so kontinuierlich der Situation im systemisch erkrankten Knochen angepasst und im Sinne des Vorhabens stetig verbessert. Dies gewährleisten zellbiologische Methodenansätze, die zuverlässige Vorhersagen über das Materialverhalten in einem Wirtorganismus erlauben. Die Zellkultur-experimente haben somit zum Ziel, die biologische Verträglichkeit der neuartigen Materialien im Vorfeld der Tierexperimente sorgfältig zu prüfen. 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.

Knochenersatzmaterialien und metallische Implantate wurden bislang fast immer in Defekt- und Frakturmodellen an gesunden und jungen Tieren getestet, die ein oftmals grundlegend anderes Heilungsverhalten zeigen als bei den typischen klinischen Anwendungen im geriatrischen Bereich und



■ Abb. 4: Experimentelles Rattenmodell – histologische und Mikro-/Nano-CT-Kontrolle des Einwachsverhaltens (BSM = bone substitute material)



■ Abb. 5: Mikrovascularisation, Nano-CT

bei Tumor-Patienten beobachtet wird. Im Rahmen der SFB/Transregio-Initiative wird dieser Erkenntnis durch die Projekte der Gießener Arbeitsgruppen Rechnung getragen, indem zur

Überprüfung der neuartigen Werkstoffe osteoporotische/osteopenische Tiermodelle zur Verfügung stehen werden und eigens zum Studium der Knochenheilungsprozesse klinisch

relevante Operationsmodelle etabliert 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 Tumorerkrankungen mit assoziierten Frakturen und Knochendefekten künftig erfolgreich behandeln zu können.

*Literatur beim Verfasser.*

## KONTAKT

**Prof. Dr. Dr. Reinhard Schnettler**  
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
 Direktor der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie  
 Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35392 Gießen  
 Telefon: 0641 99-44601  
 reinhard.schnettler@chiru.med.uni-giessen.de

## Teilprojektleiter und Teilprojekte im SFB/TRR 79

### Projektbereich M: Materialentwicklung

**Jürgen Janek, Marcus Rohnke**

Grenzflächenchemie und 3D-Analytik von Implantat-Grenzflächen systemisch erkrankter Knochen

*Physikalisch-Chemisches Institut, Universität Gießen*

### Projektbereich B: Zellbiologie

**Sabine Wenisch, Dirk Hose**

Charakterisierung des Kallusgewebes im systemisch erkrankten Knochen

*Veterinärmedizin, Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie, Universität Gießen und Medizinische Klinik V und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universität Heidelberg*

**Ute Hempel, Stefan Arnhold**

Einfluss neuartiger Knochenersatzstoffe und oberflächenmodifizierter Titanlegierungen auf die Differenzierung von Osteoblasten/MSC

*Institut für Physiologische Chemie, TU Dresden und Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie, Universität Gießen*

**Sabine Wenisch, Elisabetta Cavalcanti**

Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kommunikation: Beeinflussung von gap junctions und fokale Adhäsion durch Biomaterialien

*Veterinärmedizin, Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie, Universität Gießen, und Biophysikalische Chemie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg*

**Katrin Lips, Olaf Kilian**

Der Einfluss von Ätiologie-adaptierten Knochenersatzstoffen auf die Regulation des Knochenumbaus, die Mikrovascularisierung und die Innervation im systemisch erkrankten Knochen

*Labor für Experimentelle Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH*

### Projektbereich T:

#### Tierexperimentelle Untersuchungen

**Christian Heiß, Reinhard Schnettler**

Etablierung und Qualitätssicherung osteoporotischer Tiermodelle

*Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Labor für Experimentelle Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Universität Gießen*

**Volker Alt, Reinhard Schnettler**

Stimulation der Defekt- und Frakturheilung im systemisch erkrankten Knochen durch Biomaterialien und metallische Implantate

*Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Labor für Experimentelle Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Universität Gießen*

### Projektbereich Z: Methoden

**Reinhard Schnettler**

Zentrale Verwaltung

*Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Universität Gießen*

**Alexander Langheinrich,**

**Marian Kampschulte**

Hochauflösende Mikro- und Nano-CT-Bildgebung zur Charakterisierung des Knochengewebes

*Sektion experimentelle Radiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Universität Gießen*