

Neues aus Wissenschaft und Lehre

**Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf 2008/2009**

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper**

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Leben auf dem Campus
Redaktionsassistent: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 978-3-940671-33-2

Inhalt

Vorwort des Rektors	13
Gedenken	15
Hochschulrat	17
ULRICH HADDING und ERNST THEODOR RIETSCHEL 18 Monate Hochschulrat der Heinrich-Heine-Universität: Sein Selbstverständnis bei konkreten, strategischen Entscheidungsvorgängen	19
Rektorat	25
H. MICHAEL PIPER Ein Jahr des Aufbruchs	27
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	33
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	35
JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bericht der Medizinischen Fakultät	41
MALTE KELM, MIRIAM CORTESE-KROTT, ULRIKE HENDGEN-COTTA und PATRICK HORN Stickstoffmonoxid und Nitrit als Mediatoren im kardiovaskulären System: Synthesewege, Speicherformen und Wirkmechanismen	49
JULIA SZENDRÖDI und MICHAEL RODEN Die Bedeutung der mitochondrialen Funktion für die Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes	63
BETTINA POLLOK, MARKUS BUTZ, MARTIN SÜDMEYER, LARS WOJTECKI und ALFONS SCHNITZLER Funktion und Dysfunktion motorischer Netzwerke	81
WOLFGANG JANNI, PHILIP HEPP und DIETER NIEDERACHER Der Nachweis von isolierten Tumorzellen in Knochenmark und Blut von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom – Standardisierte Methodik und klinische Relevanz	95
ROBERT RABENALT, VOLKER MÜLLER-MATTHEIS und PETER ALBERS Fortschritte in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms	111

MARCUS JÄGER, CHRISTOPH ZILKENS und RÜDIGER KRAUSPE Neue Materialien, neue Techniken: Hüftendoprothetik am Anfang des 21. Jahrhunderts	121
CHRISTIAN NAUJOKS, JÖRG HANDSCHEL und NORBERT KÜBLER Aktueller Stand des osteogenen Tissue-Engineerings	137
ULLA STUMPF und JOACHIM WINDOLF Alterstraumatologie: Herausforderung und Bestandteil der Zukunft in der Unfallchirurgie	153
ALFONS LABISCH Die säkularen Umbrüche der Lebens- und Wissenschaftswelten und die Medizin – Ärztliches Handeln im 21. Jahrhundert	161
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	175
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	177
ULRICH RÜTHER (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät im Jahr 2008/2009	181
FRITZ GRUNEWALD Primzahlen und Kryptographie	185
WILLIAM MARTIN Hydrothermalquellen und der Ursprung des Lebens	203
PETER WESTHOFF C4-Reis – Ein Turbolader für den Photosynthesemotor der Reispflanze	217
MICHAEL BOTT, STEPHANIE BRINGER-MEYER, MELANIE BROCKER, LOTHAR EGGELING, ROLAND FREUDL, JULIA FRUNZKE und TINO POLEN Systemische Mikrobiologie – Etablierung bakterieller Produktionsplattformen für die Weiße Biotechnologie	227
SUSANNE AILEEN FUNKE und DIETER WILLBOLD Frühdiagnose und Therapie der Alzheimerschen Demenz	243
ECKHARD LAMMERT Die Langerhanssche Insel und der Diabetes mellitus	251
THOMAS KLEIN Was kann man von der Fliegenborste lernen?	261
REINHARD PIETROWSKY und MELANIE SCHICHL Mittagsschlaf oder Entspannung fördern das Gedächtnis	275
PETER PROKSCH, SOFIA ORTLEPP und HORST WEBER Naturstoffe aus Schwämmen als Ideengeber für neue <i>Antifouling</i> -Wirkstoffe	281

STEPHAN RAUB, JENS ECKEL, REINHOLD EGGER und STEPHAN OLBRICH Fortschritte in der Forschung durch Hochleistungsrechnen – Kooperation von IT-Service, Informatik und Physik	291
---	-----

Philosophische Fakultät

<i>Dekanat</i>	305
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	307
HANS T. SIEPE (Dekan) Die Philosophische Fakultät im Spiegel der Publikationen ihrer Mitglieder	309
BRUNO BLECKMANN Römische Politik im Ersten Punischen Krieg	315
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Minnesang zwischen Gesellschaftskunst und Selbstreflexion im Alter(n)sdiskurs – Walthers von der Vogelweide „Sumerlaten“-Lied	333
HENRIETTE HERWIG Altersliebe, Krankheit und Tod in Thomas Manns Novellen <i>Die Betrogene</i> und <i>Der Tod in Venedig</i>	345
ROGER LÜDEKE Die Gesellschaft der Literatur. Ästhetische Interaktion und soziale Praxis in Bram Stokers <i>Dracula</i>	361
SIMONE DIETZ Selbstdarstellungskultur in der massenmedialen Gesellschaft	383
MICHIKO MAE Integration durch „multikulturelle Koexistenz“, durch „Leitkultur“ oder durch eine „transkulturelle Partizipationsgesellschaft“?	393

Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät

<i>Dekanat</i>	411
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	413
GUIDO FÖRSTER (Dekan) und DIRK SCHMIDTMANN Auswirkungen des Bilanzrechtsmodernisierungsgesetzes auf die steuerliche Gewinnermittlung	415
HEINZ-DIETER SMEETS Finanzkrise – Schrecken ohne Ende?	433
PETER LORSCHIED Praxisorientierte Besonderheiten der Statistik im Düsseldorfer Bachelorstudiengang „Betriebswirtschaftslehre“	457

Juristische Fakultät

<i>Dekanat</i>	467
----------------------	-----

DIRK LOOSCHELDERS (Dekan)

Neuregelung der Obliegenheiten des Versicherungsnehmers durch das Versicherungsvertragsgesetz 2008	469
---	-----

HORST SCHLEHOFFER

Die hypothetische Einwilligung – Rechtfertigungs- oder Strafunrechtsausschließungsgrund für einen ärztlichen Eingriff?	485
---	-----

ANDREW HAMMEL

Strategizing the Abolition of Capital Punishment in Three European Nations	497
---	-----

Partnerschaften der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

JIRÍ PEŠEK

Die Partnerschaft zwischen der Karls-Universität Prag und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	513
--	-----

Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.

OTHMAR KALTHOFF

Jahresbericht 2008	525
--------------------------	-----

GERT KAISER und OTHMAR KALTHOFF

Die wichtigsten Stiftungen der Freundesgesellschaft	527
---	-----

Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

KLAUS PFEFFER

Die Forschergruppe 729 „Anti-infektiöse Effektorprogramme: Signale und Mediatoren“	535
---	-----

PETER WERNET und GESINE KÖGLER

Die DFG-Forscherguppe 717 „Unrestricted Somatic Stem Cells from Human Umbilical Cord Blood (USSC)“/„Unrestringierte somatische Stammzellen aus menschlichem Nabelschnurblut“	545
--	-----

Beteiligungen an Forschergruppen

DIETER BIRNBACHER

Kausalität von Unterlassungen – Dilemmata und offene Fragen	565
---	-----

Sofja Kovalevskaja-Preisträger

KARL SEBASTIAN LANG

Das lymphozytäre Choriomeningitisvirus – Untersucht mittels eines Mausmodells für virusinduzierte Immunpathologie in der Leber	583
---	-----

Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- SONJA MEYER ZU BERSTENHORST, KARL-ERICH JAEGER und
JÖRG PIETRUSZKA
CLIB-Graduate Cluster Industrial Biotechnology:
Ein neuer Weg zur praxisnahen Doktorandenausbildung 597
- JOHANNES H. HEGEMANN und CHRISTIAN DUMPITAK
Strukturierte Promotionsförderung in der Infektionsforschung durch die
Manchot Graduiertenschule „Molecules of Infection“ 607

Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH HEIMESHOF und HEINZ-DIETER SMEETS
Empirische Wettbewerbsanalyse 623
- WOLFGANG HOYER
Selektion und Charakterisierung von Bindeproteinen
für amyloidogene Peptide und Proteine 631

Interdisziplinäre Forscherverbünde an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH VON ALEMANN und ANNIKA LAUX
Parteimitglieder in Deutschland.
Die Deutsche Parteimitgliederstudie 2009 641
- JULIA BEE, REINHOLD GÖRLING und SVEN SEIBEL
Wiederkehr der Folter? Aus den Arbeiten einer interdisziplinären Studie
über eine extreme Form der Gewalt, ihre mediale Darstellung und ihre
Ächtung 649
- KLAUS-DIETER DRÜEN und GUIDO FÖRSTER
Düsseldorfer Zentrum für
Unternehmensbesteuerung und -nachfolge 663
- KLAUS-DIETER DRÜEN
Der Weg zur gemeinnützigen (rechtsfähigen) Stiftung –
Stiftungszivilrechtliche Gestaltungsmöglichkeiten
und steuerrechtliche Vorgaben 665
- GUIDO FÖRSTER
Steuerliche Rahmenbedingungen für Stiftungsmaßnahmen 677

Kooperation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich

- ULRICH SCHURR, UWE RASCHER und ACHIM WALTER
Quantitative Pflanzenwissenschaften – Dynamik von Pflanzen
in einer dynamischen Umwelt am Beispiel der Schlüsselprozesse
Photosynthese und Wachstum 691

Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DETLEV RIESNER und HANS SÜSSMUTH

Die Gründung des Wissenschaftsverlags *düsseldorf university press*
GmbH 709

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zentrale Universitätsverwaltung

JAN GERKEN

Der Umstieg auf das kaufmännische Rechnungswesen:
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nutzt als
Vorreiter die Chancen der Hochschulautonomie 729

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT

Sammelleidenschaft und Kulturförderung.
Die Schätze der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 737

GABRIELE DREIS

Das Kulturgut Buch für die Zukunft bewahren:
Bestandserhaltung in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ... 751

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

MANFRED HEYDTHAUSEN und ROBERT MONSER

Die Entwicklung eines Portals für
die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 769

STEPHAN RAUB, INGO BREUER, CHRISTOPH GIERLING und STEPHAN
OLBRICH

Werkzeuge für Monitoring und Management von Rechenclustern –
Anforderungen und Entwicklung des Tools <myJAM/> 783

Sammlungen in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf

KATHRIN LUCHT-ROUSSEL

Die Düsseldorfer Malerschule in der
Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 795

Ausstellungen

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH

Jüdische Künstler aus Osteuropa und die
westliche Moderne zu Beginn des 20. Jahrhunderts 813

JENS METZDORF und STEFAN ROHRBACHER

„Geschichte in Gesichtern“ 827

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

SVENJA WESTER und MAX PLASSMANN

Die Aufnahme des klinischen Unterrichts an der Akademie für praktische Medizin im Jahr 1919	853
--	-----

Forum Kunst

HANS KÖRNER

Frömmigkeit und Moderne. Zu einem Schwerpunkt in Forschung und Lehre am Seminar für Kunstgeschichte	865
---	-----

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ROLF WILLHARDT

Chronik 2008/2009	897
-------------------------	-----

Campus-Orientierungsplan	919
---------------------------------------	------------

Daten und Abbildungen aus dem

Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	925
--	------------

Autorinnen und Autoren	937
-------------------------------------	------------

CHRISTIAN NAUJOKS, JÖRG HANDSCHEL und NORBERT KÜBLER

Aktueller Stand des osteogenen Tissue-Engineerings

Einleitung

Knochendefekte im Bereich der Kiefer stellen auch heute noch eine große therapeutische Herausforderung dar. Durch den zunehmenden Altersdurchschnitt in der Bevölkerung bekommen die Therapie von periodontalen Knochendefekten und die Therapie von Kieferatrophien (zum Beispiel vor implantatbasierter Rehabilitation des Kauapparates) einen höheren Stellenwert. Allen Krankheitsbildern ist gemein, dass die Wiederherstellung des knöchernen Gesichtsskeletts mit seinen funktionellen und ästhetischen Aspekten für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung ist. Die knöcherne Wiederherstellungschirurgie hat in den letzten Jahrzehnten einen Wandel erfahren. In den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts erfolgte die Skelettreakonstruktion häufig mittels artifizierlicher Materialien wie Kalziumphosphaten, Keramiken und Polymeren.¹ Hierdurch konnten zwar die Skelettform und teilweise auch die Funktion wiederhergestellt werden; jedoch wurden materialspezifische Nachteile in Kauf genommen. Mittlerweile findet zunehmend Berücksichtigung, dass das Skelett einem dynamischen Geschehen unterworfen ist, gekennzeichnet durch einen adaptativen Knochenan- und -abbau. Die Knochenneubildung basiert auf der Fähigkeit des ossären Gewebes, dynamische Umbauprozesse in Gang zu setzen, die im optimalen Fall zu einer Restitutio ad integrum, wie beispielsweise bei der Knochenheilung nach einer Fraktur, führen.² Auf diesen Erkenntnissen basierend werden auch heute häufig autologe Transplantate zur Knochenregeneration eingesetzt. Diese weisen im Gegensatz zu den artifizierlichen alloplastischen Materialien lebende, biologisch aktive Zellen auf, die sowohl an der Einheilung als auch an der Adaptation an die lokalen mechanischen Anforderungen beteiligt sind. Aufgrund der vielen Vorteile wird bei körpereigenen Knochentransplantaten auch vom „Goldstandard“ gesprochen.³ Neben nicht vaskularisierten, freien Knochentransplantaten werden auch mikrovaskulär anastomosierliche Transplantate (hohe mechanische Kompetenz)⁴ verwendet, die bei größeren Defekten oder in vorgeschädigten Geweben (ersatzschwache Transplantatlager) Vorteile bieten.⁵ Allerdings besteht neben der Entnahmemorbidität⁶ auch die quantitative Limitation des zur Verfügung stehenden Knochenreservoirs als Nachteil.

In den letzten Jahren hat deshalb insbesondere in der Forschung ein Wandel stattgefunden. Dieser zielt zunehmend auf zellbasierte Knochenregenerations- und Rekonstruk-

¹ Vgl. Binderman und Fin (1990), Niwa *et al.* (2000) sowie Pochon und Kloti (1991).

² Vgl. Rodan (1992).

³ Vgl. Pretorius *et al.* (2005).

⁴ Vgl. Mehta *et al.* (2004).

⁵ Vgl. Smolka und Ilzuka (2005).

⁶ Vgl. Nkenke *et al.* (2001), Nkenke *et al.* (2004) sowie Sasso *et al.* (2005).

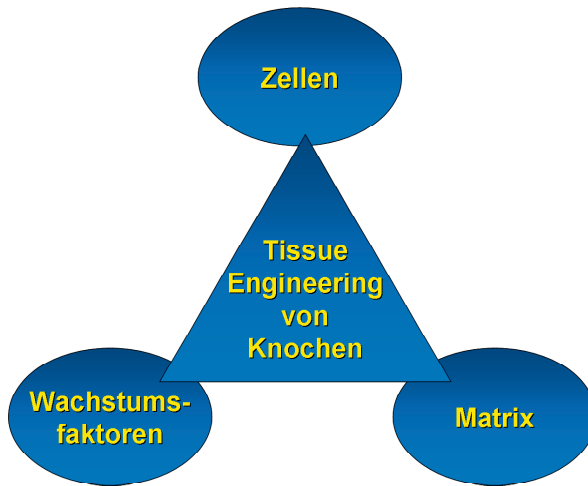


Abb. 1: Die drei essenziellen Säulen des Tissue-Engineerings

tionsansätze ab. Dabei unterstützen die vitalen Zellen die Wiederherstellung der Gewebefunktionalität.⁷ Prinzipiell gibt es drei verschiedene Arten von zellbasierten Knochenregenerationsstrategien. Neben der Transplantation von Zellen in einem Gewebekblock (klassisches Knochentransplantat) ist auch die *In-situ*-Aktivierung von ortsständigen Zellen (zum Beispiel Distraktionsosteogenese) möglich. Hierbei werden körpereigene Zellen durch verschiedene Stimuli, zum Beispiel Dehnungsreize,⁸ elektromechanische Reize⁹ und Stimulation durch Zytokine, zur Knochenbildung angeregt.¹⁰ Weiterhin besteht die Möglichkeit der Transplantation von isolierten und/oder extrakorporal kultivierten Zellen, gegebenenfalls auch als extrakorporal generiertes Gewebekonstrukt. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff „Tissue-Engineering“ geprägt. Beim Tissue-Engineering werden lebende Zellen *in vitro* auf beziehungsweise in einer Matrix kultiviert, um ein Zielgewebe zu erhalten, das dann in denselben Organismus transplantiert werden kann, um spezifische Gewebefunktionen wiederherzustellen. Die drei wichtigen biologischen Säulen des Tissue-Engineerings sind Zellen,¹¹ Wachstumsfaktoren¹² und Matrix (Biomaterial)¹³ (Abb. 1). Im Rahmen des Tissue-Engineerings werden verschiedene Arten von Matrices, Wachstumsfaktoren und Zellen – singular oder in verschiedenen Kombinationen – für die Entwicklung von artifiziellem Knochen verwendet. Durch den Wegfall der Entnahmemorbidität und die theoretisch unbegrenzte Verfügbarkeit bietet die extrakorporale Herstellung von Ersatzgeweben deutliche Vorteile gegenüber der Verwendung von autologen Gewebetransplantaten.

⁷ Vgl. Langer und Vacanti (1993).

⁸ Vgl. Meyer *et al.* (1999a) sowie Meyer *et al.* (1999b).

⁹ Vgl. Aaron *et al.* (2004).

¹⁰ Vgl. Kübler *et al.* (1998) sowie Depprich *et al.* (2005).

¹¹ Vgl. Handschel *et al.* (2006).

¹² Vgl. Kübler *et al.* (1998) sowie Depprich *et al.* (2005).

¹³ Vgl. Handschel *et al.* (2002) sowie Wiesmann *et al.* (2004).

Zellen

Zellarten, die beim Tissue-Engineering Verwendung finden, können theoretisch autologen, allogenen oder xenogenen Ursprungs sein. Diese Kategorien können noch entsprechend ihrer Differenzierungskapazität in ausdifferenzierte (zum Beispiel Osteoblasten), multipotente, pluripotente und totipotente Zelllinien unterteilt werden. Im Gegensatz zu totipotenten Zellen, die einen kompletten Organismus generieren können, können sich pluripotente Zelllinien in Zellen aller drei Keimblätter differenzieren. Ihnen fehlt aber die Kompetenz, einen komplexen Gesamtorganismus zu bilden. Multipotente Zellen hingegen können in verschiedene Zelltypen differenzieren, ohne zugleich pluripotent oder totipotent zu sein. Neben dieser Einteilung der Zellen besteht auch die Möglichkeit, Zellen in natürliche und genetisch modifizierte Zellen einzuteilen (Tab. 1, Abb. 2).

natürlich vorkommende Zellen	genetisch modifizierte Zellen
toti- und pluripotente Zellen - embryonale Stammzellen (ESC) - Nabelschnurblutstammzellen (USSC)	- Osteosarkom-Zelllinien - immortalisierte Zelllinien – spontan – transformiert - nicht transformierte klonale Zelllinien
multipotente Zellen - adipozytäre Progenitorzellen (ADPC) - Knochenmark-Progenitorzellen (BMDPC) - periostale Progenitorzellen (PDPC) - Progenitorzellen aus Gefäßwänden - Progenitorzellen aus der Plazenta	
unipotente Zellen - Präosteoblasten - lining cells - Osteoblasten - Osteozyten	

Tab. 1: Einteilung von Zellen für das Tissue-Engineering von Knochen

Der Vorteil bei der Verwendung von toti-, pluri-, beziehungsweise multipotenten Zelllinien – zum Beispiel pluripotente embryonale Stammzellen (ESC) oder *unrestricted somatic stem cells* (USSC) – ist, dass eine Differenzierung der Ausgangszellen in Knochen bildende Zellen sowie in Zellen, die wichtige Funktionen bei der Generierung von Geweben übernehmen, wie zum Beispiel Endothelzellen, erfolgen kann. Multipotente mesenchymale Progenitorzellen (MPC) stellen eine sehr heterogene Gruppe dar und können aus verschiedenen Geweben (zum Beispiel Knochenmark, Periost, Fett und so weiter)¹⁴ gewonnen und in unterschiedliche mesenchymale Zelllinien differenziert werden.¹⁵ Stammzellen und Vorläuferzellen entstehen embryonal und scheinen im Gewebe adulter Organismen in geringer Anzahl zu persistieren. Dort tragen sie durch die Differenzierung in Fibroblasten, Osteoblasten, Chondrozyten und Adipozyten wesentlich zur Reparatur

¹⁴ Vgl. Pittenger *et al.* (1999), Moosmann *et al.* (2005), Covas *et al.* (2005), In't Anker *et al.* (2004), Wulf *et al.* (2004), Seo *et al.* (2004), Ng *et al.* (2005) sowie Sakaguchi *et al.* (2004).

¹⁵ Vgl. Handschel *et al.* (2006).

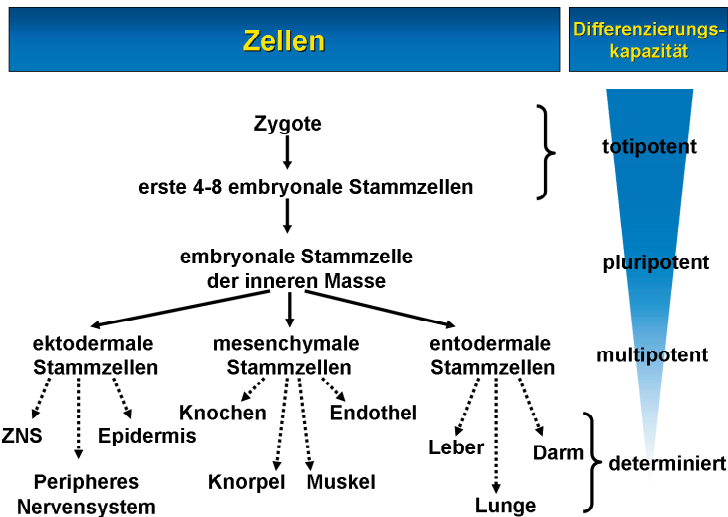


Abb. 2: Die Differenzierungskaskade

von Gewebedefekten bei.¹⁶ Die Reifung dieser Zellen inklusive Proliferation und Differenzierung erfolgt unter dem Einfluss verschiedenster Hormone und Zytokine. Die Differenzierung in einen Osteoblasten ist definitionsgemäß dadurch erreicht, dass die Zelle Knochenmatrix synthetisiert, die sekundär mineralisiert wird. Des Weiteren exprimieren Osteoblasten phenotypische Marker wie Alkalische Phosphatase, Kollagen Typ I und Osteocalzin.¹⁷ Zur Gewinnung der autologen MPC ist jedoch analog zur Knochentransplantatentnahme eine Entnahme durch Aspiration erforderlich. Da die MPC in Knochenmarkaspiraten eine zahlenmäßig geringe Subpopulation darstellen (nur eine von 100.000 Zellen aus dem Knochenmark ist eine MPC¹⁸), ist die Gewinnung dieser Zellen recht aufwendig. Ein weiterer Nachteil dieser Zellen ist das begrenzte Erneuerungspotenzial verglichen mit zum Beispiel ESC und USSC.¹⁹ Außerdem besitzen die MPC in höherem Lebensalter ein vermindertes Proliferationspotenzial und eine verminderte Differenzierungskapazität.²⁰

Im Gegensatz zu den multipotenten MPC gehören die ESC zu den pluripotenten Zellen, die aus der inneren Zellmasse der Blastozyste gewonnen werden und eine pluripotente embryonale Vorläuferzelle darstellen. Vor über 20 Jahren gelang es erstmals, ESC aus der Maus zu isolieren und zu kultivieren.²¹ Ende der 1990er Jahre konnte schließlich auch eine stabile humane ESC-Zelllinie etabliert werden.²² ESC konnten früher nur in Co-Kulturen mit mitotisch inaktiven Fibroblasten, die als so genannte *feeder cells* fungierten, kulti-

¹⁶ Vgl. Pittenger *et al.* (1999) sowie Caplan (1991).

¹⁷ Vgl. Aubin und Liu (1996).

¹⁸ Vgl. D'Ippolito *et al.* (1999) sowie Quarto *et al.* (1995).

¹⁹ Vgl. McCulloch *et al.* (1991).

²⁰ Vgl. D'Ippolito *et al.* (1999), McCulloch *et al.* (1991) sowie Quarto *et al.* (1995).

²¹ Vgl. Martin (1981).

²² Vgl. Thomson *et al.* (1998).

viert werden.²³ Durch Supplementierung mit speziellen Faktoren ist dies heute jedoch nicht mehr notwendig. Unter speziellen Kultivierungsbedingungen können ESC in osteoblastenähnliche Zellen (OLC) differenzieren. Dies wird meistens durch den Zusatz von Dexamethason, Ascorbinsäure und β -Glycerolphosphat zum Nährmedium erreicht.²⁴ Aber auch Zytokine wie BMP-2 oder Vitamin D3 können die osteoblastäre Differenzierung fördern.²⁵ Anhand von murinen ESC, die in Anwesenheit von LIF (leukemia inhibitory factor), DAG (Dexamethason, Ascorbinsäuren, β -Glycerolphosphat) oder BMP-2 kultiviert wurden, konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass die Kultivierung mit DAG im Gegensatz zu BMP-2 eine bessere osteogene Differenzierung zur Folge hat. Dies wurde mittels immunhistologischer Färbungen und *Real-time*-PCR-Expressionsanalyse osteogener Marker (Kollagen I, Osteocalzin) objektiviert.²⁶ Ein Vorteil der ESC gegenüber den multipotenten mesenchymalen Progenitorzellen ist ihre Immortalität. Dadurch stellen sie ein unbegrenztes Reservoir zur Osteoblastendifferenzierung dar. In diesem Zusammenhang ist eine der wesentlichen Herausforderungen der heutigen Forschung, die immunogene Abstoßung dieser Zellen durch den immunkompetenten Transplantatempfänger zu vermeiden. Interessanterweise konnten Burt *et al.* eine MHC-mismatched-ESC-Transplantation bei Mäusen ohne den klinischen oder histologischen Nachweis einer *Graft-versus-Host*-Reaktion durchführen.²⁷ Des Weiteren beschrieb Zavazava in einem Übersichtsartikel die Möglichkeit, dass ESC ein Potenzial zur Induktion einer Immuntoleranz besitzen.²⁸ Neben all diesen Vorteilen gibt es auch Bedenken bezüglich der Anwendung der ESC für die Transplantation. So ist beispielsweise eine mögliche maligne Entartung der Zellen denkbar. Trounson beschrieb das vermehrte Auftreten von Teratomen und Teratokarzinomen bei Tieren mit transplantierten undifferenzierten ESC.²⁹ Viele Autoren haben jedoch keinen Hinweis auf eine tumoröse Entartung finden können.³⁰ Zuletzt bleiben noch rechtliche und ethische Bedenken bei der Verwendung humaner ESC für wissenschaftliche Versuche und für die klinische Anwendung. Die Diskussion bezieht sich letztendlich auf die Frage, ob der Schutz und die Integrität des humanen Embryos oder aber potenzielle Therapieoptionen für Patienten ein höheres Gut darstellen. Verbunden damit ist die Diskussion, ob der absolute Respekt vor dem individuellen menschlichen Leben bereits mit der Konzeption oder erst später beginnt.³¹

Eine mögliche Alternative zur Verwendung humaner ESC stellen die vor wenigen Jahren entdeckten mesenchymalen Stammzellen aus dem Nabelschnurblut (USSC) dar.³² Bei diesen Zellen handelt es sich um mittels Dichtegradientenzentrifugation gewonnene pluripotente, mononukleäre Vorläuferzellen aus dem Nabelschnurblut. Diese weisen nur ein geringes immunogenes Potenzial auf, so dass die Zellen schon seit längerem bei der Behandlung von Leukämien in der Hämatookologie genutzt werden. Trotz allogener Trans-

²³ Vgl. Bielby *et al.* (2004), Heng *et al.* (2004) sowie zur Nieden *et al.* (2005).

²⁴ Vgl. Bielby *et al.* (2004) sowie Chaudhry *et al.* (2004).

²⁵ Vgl. zur Nieden *et al.* (2005).

²⁶ Vgl. Handschel *et al.* (2008a).

²⁷ Vgl. Burt *et al.* (2004).

²⁸ Vgl. Zavazava (2003).

²⁹ Vgl. Trounson (2002).

³⁰ Vgl. Zhang *et al.* (2001).

³¹ Vgl. Cogle *et al.* (2003) sowie Gilbert (2004).

³² Vgl. Kögler *et al.* (2004).

plantation nicht HLA-identischer Individuen treten nur selten Abstoßungsreaktionen auf.³³ Die Zellen besitzen neben einem chondroblastären, adipozytären, hämatopoetischen und neuronalen Differenzierungspotenzial auch das Potenzial einer osteoblastären Differenzierung.

Bei der Verwendung autologer determinierter osteoblastärer Zellen kommt es zu keinen immunologischen Reaktionen. Auch rechtliche und ethische Einschränkungen bestehen nicht. Zur Geweberegeneration ist allerdings eine ausreichende Anzahl von Zellen nötig, so dass die Kultivierbarkeit der Zellen von entscheidender Bedeutung ist. Inzwischen ist die Kultivierung dieser Zellen, die unterschiedlichsten Ursprungs sein können, jedoch ohne Verlust des Differenzierungspotenzials problemlos möglich.³⁴ Hierfür wird das Ursprungsgewebe (Knochen, Periost, Knochenmark) explantiert und die Zellen mittels unterschiedlicher Techniken (mechanische Zersetzung, Enzymdigestion) aus dem Gewebe isoliert.³⁵ Die isolierten Zellen können dann weiter proliferiert und differenziert werden.

Matrix

Knochen ist ein spezialisiertes Stützgewebe, das durch die Mineralisation von Osteoid, der nicht kalzifizierten extrazellulären Matrix (ECM), entsteht. Die knöcherne Regeneration wird hauptsächlich durch Osteoblasten vermittelt, die sich aus mesenchymalen Vorläuferzellen differenzieren. Die Osteoblasten sezernieren ECM, die zu 90 Prozent aus Kollagen I besteht.³⁶ In der Folge werden der ECM Kalzium- und Phosphationen zugeführt und es entstehen Hydroxylapatitkristalle (Geflechtknochen). Neben Kollagen I werden auch Osteopontin, Osteonectin, Osteocalzin sowie Alkalische Phosphatase im Verlauf der Knochenbildung sezerniert.³⁷ Im Rahmen der Knochenregeneration beziehungsweise beim Tissue-Engineering muss die Matrix beziehungsweise das Trägergerüst (Scaffold) vielen Anforderungen genügen: nicht toxisch, biokompatibel, biologisch abbaubar (unter Bildung nicht toxischer Abbauprodukte), nicht immunogen, einfach chirurgisch fixierbar. Dabei soll die Matrix gleichzeitig die individuelle interne und externe Knochengeometrie nachahmen, die Knochenbildung und das Zellattachment fördern sowie durch lokale Zellen umgebaut werden können (*remodelling*).³⁸ Ein optimales Trägergerüst, das alle diese Anforderungen erfüllt, existiert derzeit noch nicht.

Scaffolds können in natürliche und künstliche Materialien unterteilt werden, wobei jede Klasse noch einmal in organische und anorganische Gruppen unterteilt wird: Es werden synthetisch-organische (Polylactide, Polyglykoide), synthetisch-anorganische (Hydroxylapatit, Kalzium-Phosphat-Composite, Glaskeramiken), natürlich-organische (Kollagen, Fibrin, Hyaluronsäure) und natürlich-anorganische Materialien (Korallenhydroxylapatit, anorganischer boviner Knochen) unterschieden. Die Zusammensetzung der Matrixkomponenten bestimmt die Eigenschaften, wie Formsteifigkeit und Bruchfestigkeit des Trägergerüsts.³⁹ Die Materialien existieren in verschiedenen Konsistenzen (Gele, spongiöse

³³ Vgl. Benito *et al.* (2004).

³⁴ Vgl. Meyer und Wiesmann (2005).

³⁵ Vgl. Vacanti *et al.* (1993) sowie Handschel *et al.* (2006).

³⁶ Vgl. Löffler (⁴2000).

³⁷ Vgl. Aubin und Liu (1996), McKee und Nanci (1996), Termine und Robey (1996) sowie Zernik *et al.* (1990).

³⁸ Vgl. Harland *et al.* (2002) sowie Wiesmann *et al.* (2004).

³⁹ Vgl. Wiesmann *et al.* (2004).

Konstrukte, hochkomplexe Strukturen mit Poren und Kanälen).⁴⁰ Neben dem langsamen Abbau und der Möglichkeit des Ersatzes durch Knochen ist auch die Imitation der internen und externen Knochenmorphologie entscheidend für die Qualität eines Knochen-Scaffolds.⁴¹ Zu den Parametern zählen unter anderem Dreidimensionalität, Materialoberfläche, Porengröße, Kanalausrichtung und Trabekelorientierung.⁴²

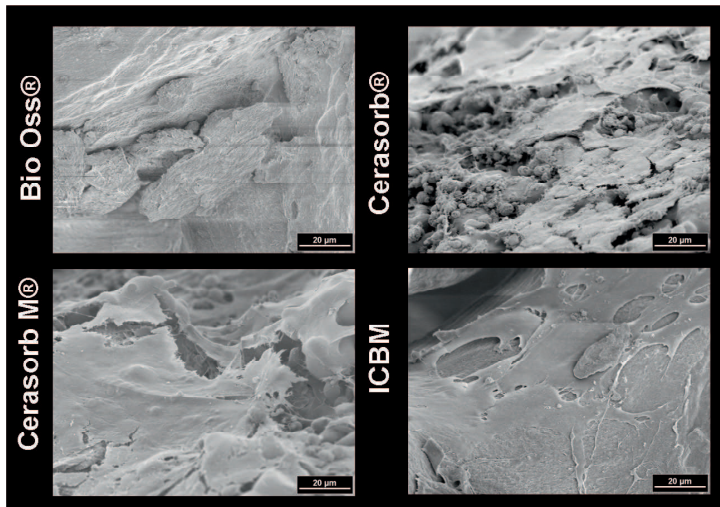


Abb. 3: Rasterelektronenmikroskopie von Biomaterialien mit ESC. Hydroxylapatit ist kaum mit Zellen besiedelt. Auf β -Trikalziumphosphat, β -Trikalziumphosphat (multiporös) und ICBM (Kollagen-Knochenmatrix) ist eine Zellschicht sichtbar. Die Zellen liegen nah aneinander und zeigen die morphologischen Charakteristika, die nicht denen von undifferenzierten Zellen entsprechen, sondern eher von mesenchymalen Zellen.

Die physikochemischen Eigenschaften der Trägermaterialien beeinflussen direkt die Zytokompatibilität (Zellattachement und Zellproliferation). Da die Zellproliferation ein direktes Maß der Zytokompatibilität darstellt, wurde die Proliferationsrate mittels CyQUANT®-Assay und Elektronenmikroskopie von ESC auf verschiedenen Trägermaterialien untersucht. Die Proliferation war am stärksten auf bovinem ICBM (*insoluble collagenous bone matrix*), gefolgt von β -Tricalciumphosphat multiporös (Cerasorb M®), β -Tricalciumphosphat kleinpore (Cerasorb®), Copolymer aus Polylactat und Polyglycolsäure (PLA/PGA) sowie anorganischem bovinem Knochen (Bio Oss®) (Abb. 3).⁴³ Die physikochemischen Eigenschaften sind auch von entscheidender Bedeutung bei der Kompatibilität der Zellen mit einem Trägermaterial. ICBM besteht überwiegend aus Kollagen I, so dass die Ergebnisse im Einklang stehen mit verschiedenen Studien, die nachwiesen, dass das

⁴⁰ Vgl. Griffith (2002).

⁴¹ Vgl. Langer und Vacanti (1993).

⁴² Vgl. Meyer *et al.* (2005).

⁴³ Vgl. Handschel *et al.* (2008b).

Zellattachment von Osteoblasten von der Proteinbedeckung der Biomaterialoberfläche abhängt.⁴⁴

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das verwendete Trägermaterial Einfluss auf die Genexpression inkubierter Zellen, beispielsweise der ESC, hat.⁴⁵ Ein Vergleich von mit und ohne Biomaterial kultivierten ESC zeigt, dass die auf ICBM kultivierten Zellen den hämatopoetischen Stammzellmarker CD34 und Alkalische Phosphatase signifikant vermindert exprimieren. Auf β -TCP kultivierte Zellen zeigten eine signifikante Abnahme der CD34- und Osteopontinexpression. Es ist allerdings noch unklar, wie diese Veränderung des Genexpressionsmusters den Differenzierungsprozess der multipotenten Zellen beeinflusst.

Die Mikromassentechnologie ist ein Ansatz, um den prozentualen Anteil von artifizielllem Scaffold an knöchernen, *in vitro* gezüchteten Hybridgeweben zu minimieren. Dabei werden Zellen nach der Proliferation in einer 2-D-Monolayerkultur abgelöst und in spezielle, nicht adhäsive Kulturkammern überführt. Dort bilden sich innerhalb von drei Tagen sphärische Formationen (Abb. 4).⁴⁶ Es ist bekannt, dass die Verbindung zur ECM, zum Beispiel über Integrine, viele zelluläre Funktionen wie Proliferation, Zelldifferenzierung, Zellmigration oder Apoptose beeinflussen kann.⁴⁷ Bei der 3-D-Kulturform im Rahmen der Mikromassenkulturen sezernieren die Zellen die ECM selbst und können in dem gebildeten Konstrukt frei interagieren, weshalb in den Mikromassenkulturen höhere Proliferationsraten als in den Monolayerkulturen nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus zeigen Mikromassenkulturen mit osteoblastenähnlichen Zellen eine schnellere und ausgeprägtere osteoblastäre Differenzierung als 2-D-Kulturen.⁴⁸ Dass eine chondrogene Differenzierung in einer Mikromassenkultur möglich ist, ist bekannt.⁴⁹ Erst kürzlich konnte jedoch nachgewiesen werden, dass Mikromassenkulturen auch mit ESC möglich sind, wobei knorpelähnliche Differenzierungen entstehen können.⁵⁰ Zwischenzeitlich konnte auch gezeigt werden, dass eine osteogene Differenzierung von ESC in Mikromassen möglich ist.⁵¹ Weiterführende Arbeiten demonstrierten, dass auch eine osteogene Differenzierung von USSC in dreidimensionalen Mikromassenkulturen realisierbar ist (Abb. 4b).

Ein für den klinischen Einsatz relevantes Problem ist die ortständige Transplantation von Zellen in einen Organismus. Zellsuspensionen oder Zellgele zeigen aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften die Tendenz, sich im Gewebe zu verteilen, und weisen nur eine geringe Ortständigkeit am Transplantationsort auf. Ein Vorteil der Mikromassenkultur ist ihre Größe (circa 1-mm-Sphären) und die mechanische Stabilität, so dass eine Zelltransplantation mit Hilfe dieser Sphären eine deutlich höhere Ortstabilität erwarten lässt. Es konnte gezeigt werden, dass ein Auswachsen von osteogen differenzierten Zellen aus den Mikromassen erfolgt (Abb. 4a), und somit wahrscheinlich eine Knochenbildung von der Mikromasse ausgehend stattfinden kann. Der Transfer von osteogen differenzierten

⁴⁴ Vgl. Dennis *et al.* (1992), Meyer *et al.* (1998) sowie Petrovic *et al.* (2006).

⁴⁵ Vgl. Handschel *et al.* (2008b).

⁴⁶ Vgl. Handschel *et al.* (2007) sowie Meyer und Wiesmann (2005).

⁴⁷ Vgl. Boudreau und Jones (1999).

⁴⁸ Vgl. Gerber und Ap Gwynn (2001) sowie Gerber und Ap Gwynn (2002).

⁴⁹ Vgl. Naujoks *et al.* (2008).

⁵⁰ Vgl. Tanaka *et al.* (2004).

⁵¹ Vgl. Handschel *et al.* (2008a).

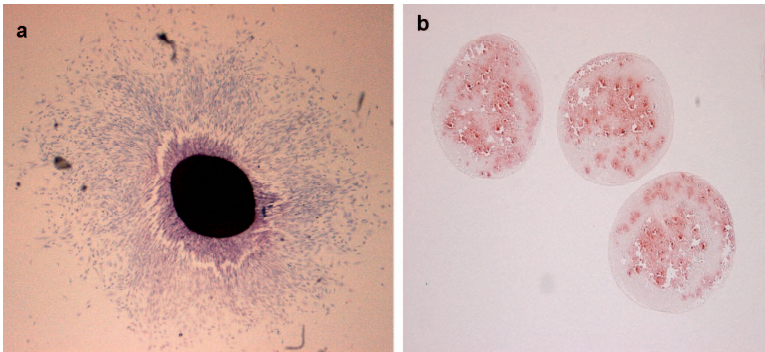


Abb. 4: (a) Histologisches Bild einer USSC-Mikromasse nach osteogener Differenzierung mit DAG. Die Zellen wachsen von der Mikromasse in die Peripherie aus; (b) Alizarinrot-Färbung von drei osteogen differenzierten USSC-Mikromassen

USSC in hoher Konzentration mittels Mikromassen stellt somit einen möglichen Ansatz für den Zelltransfer von der Kulturschale in den Empfänger dar.

Im weiteren Sinne stellen auch dentale Implantate, die zur Rehabilitation des Kauapparates verwendet werden, ein mögliches Trägergerüst für Zellen und Wachstumsfaktoren dar. Die Oberflächenbeschaffenheit von Zahnimplantaten hat einen direkten Einfluss auf deren Osseointegration. In einer Vergleichsstudie von Titanimplantaten und Zirkonoxidimplantaten konnte immunhistochemisch und elektronenmikroskopisch demonstriert werden, dass der neuartige Werkstoff Zirkonoxid eine annähernd gleich gute Osseointegration wie konventionelle Titanimplantate zeigt.⁵² *In vitro* war die Zellproliferation auf den Zirkonoxidoberflächen signifikant höher, während die Zelladhäsion und das Zellattachement auf den Titanoberflächen signifikant größer waren.⁵³ Zirkonoxid scheint unter anderem auch aufgrund dieser *In-vivo*-Untersuchungen ein geeignetes Material für dentale Implantate zu sein.

Wachstumsfaktoren

Neben den Zellen und der Matrix sind spezifische Wachstumsfaktoren die dritte wichtige Säule des Tissue-Engineerings. Man unterscheidet die biophysikalische Stimulation des Knochenwachstums von der biochemischen Stimulation.

Knochen ist ein lebendiges Gewebe, das ständigen Umbauvorgängen unterliegt und sich somit ständig an die wechselnden Beanspruchungen anpasst. Es ist bekannt, dass eine verminderte Belastung des Knochens zur Atrophie führt. Diese biophysikalische Beeinflussbarkeit des Knochens kann man sich im Tissue-Engineering zunutze machen.⁵⁴ Externe mechanische Kräfte haben direkten Einfluss auf die osteoblastäre Proliferation, die Zellorientierung und die Genaktivität. Brown *et al.* konnten nachweisen, dass eine zyklische Zugbeanspruchung zu einer Veränderung der Zellorientierung und der Genaktivität

⁵² Vgl. Depprich *et al.* (2008a) sowie Depprich *et al.* (2008b).

⁵³ Vgl. Depprich *et al.* (2008c).

⁵⁴ Vgl. Wiesmann *et al.* (2004).

führt.⁵⁵ Osteoblasten reagieren sehr sensibel auf mechanische Deformationen. Im Falle der Kraftübertragung vom Scaffold auf den Osteoblasten führt dies zu einer erhöhten Osteoblastenproliferationsrate⁵⁶ und zur einer Veränderung der Expression knochenspezifischer Proteine wie Alkalische Phosphatase, Osteopontin und Osteokalcin.⁵⁷ Der Mechanismus dieser Veränderungen ist noch nicht vollständig geklärt.⁵⁸

Neben der mechanischen Stimulation besteht die Möglichkeit der Stimulation mit piezoelektrischen Potenzialen, die Osteoblasten über elektrische Felder beeinflussen.⁵⁹ Eine elektrische Langzeitstimulation von Osteoblasten führt zu einer Veränderung des Genexpressionsmusters und zu einer erhöhten Synthese extrazellulärer Matrix.⁶⁰

Eine weitere Möglichkeit, die osteogene Differenzierung einzuleiten oder zu fördern, ist die biochemische Stimulation durch Zytokine und bioaktive Proteine.⁶¹ Während der Knochenbildung werden viele verschieden biologisch aktive Moleküle exprimiert, wovon einige das Potenzial zur Förderung der Knochenregeneration besitzen.⁶² Zu diesen Faktoren zählen unter anderem *transforming growth factor-β* (TGF-β), *bone morphogenetic proteins* (BMP), *fibroblast growth factor* (FGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF) und *insulin-like growth factor* (IGF). Im Jahre 1988 gelang es, die Aminosäuresequenzen und nachfolgend auch die kodierenden Gene mehrerer osteoinduktiver Proteine zu entschlüsseln.⁶³ Aufgrund von Homologien wurden die BMPs der TGF-β-Superfamilie zugeordnet. Die Proteine dieser Familie sind an der Regulation einer Reihe von zellulären Aktivitäten wie Wachstum, Differenzierung und Synthese extrazellulärer Matrix beteiligt. Zwischenzeitlich wurden 13 BMP-Isoformen identifiziert,⁶⁴ wobei nach derzeitigem Wissensstand die BMP-2, -4 und -7 durch die Differenzierung von mesenchymalen Zellen zu Osteoblasten eine wichtige Rolle bei der Knochenheilung beziehungsweise -bildung übernehmen.⁶⁵ Durch die genetische Modifikation dieser Wachstumsfaktoren versucht man, die Faktoren dahingehend zu modifizieren, dass sie eine optimale Förderung der Knochenbildung bedingen. Beispielsweise kann das Bindungsverhalten der BMP an Komponenten der ECM gezielt beeinflusst werden.⁶⁶ Es konnte gezeigt werden, dass Steigerung der Heparinbindungsfähigkeit von BMP-2 zu einer gesteigerten osteoinduktiven Wirkung führt. So zeigten im Tierversuch BMP-Varianten mit einer erhöhten Heparinbindungsfähigkeit (durch Einfügung zusätzlicher Triplets basischer Reste am N-terminalen Ende) eine deutlich bessere Knochenbildung als das natürliche BMP-2. Die gesteigerte Osteoinduktivität der modifizierten BMP wurde durch die verstärkte Bindung an die ECM und damit re-

⁵⁵ Vgl. Brown *et al.* (1998).

⁵⁶ Vgl. Buckley *et al.* (1988), Meyer *et al.* (1999c) sowie Neidlinger-Wilke *et al.* (1994).

⁵⁷ Vgl. Meyer *et al.* (1999c), Harter *et al.* (1995) sowie Hillsley und Frangos (1994).

⁵⁸ Vgl. Jones *et al.* (1995).

⁵⁹ Vgl. Hartig *et al.* (2000).

⁶⁰ Vgl. Wiesmann *et al.* (2001).

⁶¹ Vgl. Schliephake (2002).

⁶² Vgl. Schliephake (2002) sowie Terheyden *et al.* (2001).

⁶³ Vgl. Wozney *et al.* (1988).

⁶⁴ Vgl. Schmitt *et al.* (1999).

⁶⁵ Vgl. Lieberman *et al.* (1998) sowie Schmitt *et al.* (1999).

⁶⁶ Vgl. Kübler *et al.* (2000).

duzierte Abdiffusion der Moleküle erklärt.⁶⁷ Ein ähnlicher Effekt wurde auch für andere Wachstumsfaktoren wie FGF-2 nachgewiesen.⁶⁸

Das Tissue-Engineering stellt einen alternativen Therapieansatz zur Versorgung knöcherner Defekte dar. Neben der Auswahl geeigneter Ausgangsgewebe beziehungsweise Zelllinien ist die Entwicklung geeigneter Trägermaterialien, die biokompatibel und biologisch abbaubar sind und gleichzeitig die biophysikalischen und biochemischen Anforderungen erfüllen, von entscheidender Bedeutung. Wachstumsfaktoren können sowohl die Zelldifferenzierung als auch die Zellproliferation stark beeinflussen. Als Kultivierungsverfahren stellt die Mikromassentechnologie einen Erfolg versprechenden Ansatz zur künstlichen Knochengewinnung dar. Auch wenn noch längst nicht alle Probleme und Fragen gelöst sind, eröffnet die *In-vitro*-Züchtung von Knochengewebe vielversprechende Perspektiven für den Knochenersatz in der Zukunft.

Literatur

- AARON, R. K., B. D. BOYAN, D. M. CIOMBOR, Z. SCHWARTZ und B. J. SIMON (2004). „Stimulation of growth factor synthesis by electric and electromagnetic fields“, *Clinical Orthopaedics and Related Research* 419, 30–37.
- AUBIN, J. E. und F. LIU (1996). „The osteoblast lineage“, in: J. BILEZIKIAN, L. RAISZ und G. RODAN (Hrsg.). *Principles of Bone Biology*. San Diego, 51–67.
- BENITO, A. I., M. A. DIAZ, M. GONZALES-VINCENT, J. SEVILLA und L. MADERO (2004). „Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical results“, *Bone Marrow Transplantation* 33, 675–690.
- BIELBY, R. C., A. R. BOCCACCINI, J. M. POLAK und L. D. BUTTERY (2004). „In vitro differentiation and in vivo mineralization of osteogenic cells derived from human embryonic stem cells“, *Tissue Engineering* 10(9–10), 1518–1525.
- BINDERMAN, I. und N. FIN (1990). „Bone substitutesorganic, inorganic, and polymeric: Cell material interactions“, in: T. YAMAMURO, L. HENCH und J. WILSON (Hrsg.). *CRC Handbook of Bioactive Ceramics*. Boca Raton, 45–51.
- BOUDREAU, N. J. und P. L. JONES (1999). „Extracellular matrix and integrin signalling: the shape of things to come“, *The Biochemical Journal* 339, 481–488.
- BROWN, R. A., R. PRAJAPATI, D. A. MCGROUTHER, I. V. YANNAS und M. EASTWOOD (1998). „Tensional homeostasis in dermal fibroblasts: mechanical response to mechanical loading in three-dimensional substrates“, *Journal of Cellular Physiology* 175, 323–332.
- BUCKLEY, M. J., A. J. BANES, L. G. LEVIN, B. E. SUMPPIO, M. SATO, R. JORDAN, J. GILBERT, G. W. LINK und R. TRAN SON TAY (1988). „Osteoblasts increase their rate of division and align in response to cyclic, mechanical tension in vitro“, *Bone and Mineral* 4, 225–236.
- BURT, R. K., L. VERDA, D. A. KIM, Y. OYAMA, K. LUO, C. LINK (2004). „Embryonic stem cells as an alternate marrow donor source: engraftment without graft-versus-host disease“, *The Journal of Experimental Medicine* 199(7), 895–904.
- CAPLAN, A. L. (1991). „Mesenchymal stem cells“, *Journal of Orthopaedic Research* 9, 641–650.
- CHAUDHRY, G. R., D. YAO, A. SMITH und A. HUSSAIN (2004). „Osteogenic Cells Derived From Embryonic Stem Cells Produced Bone Nodules in Three-Dimensional Scaffolds“, *Journal of Biomedicine Biotechnology* 4, 203–210.

⁶⁷ Vgl. Depprich *et al.* (2005).

⁶⁸ Vgl. Richard *et al.* (1995).

- COGLE, C. R., S. M. GUTHRIE, R. C. SANDERS, W. L. ALLEN, E. W. SCOTT und B. E. PETERSEN (2003). „An overview of stem cell research and regulatory issues“, *Mayo Clinic Proceedings* 78(8), 993–1003.
- COVAS, D. T., C. E. PICCINATO und M. D. ORELLANA (2005). „Mesenchymal stem cells can be obtained from the human saphena vein“, *Experimental Cell Research* 309, 340–344.
- D’IPPOLITO, G., P. C. SCHILLER, C. RICORDI, B. A. ROOS und G. A. HOWARD (1999). „Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow“, *Journal of Bone and Mineral Research* 14(7), 1115–1122.
- DENNIS, J. E., S. E. HAYNESWORTH, R. G. YOUNG und A. I. CAPLAN (1992). „Osteogenesis in marrow-derived mesenchymal cell porous ceramic composites transplanted subcutaneously: effect of fibronectin and laminin on cell retention and rate of osteogenic expression“, *Cell Transplantation* 1(1), 23–32.
- DEPRICH, R., J. HANDSCHEL, W. SEBALD, N. R. KÜBLER, K. K. WURZLER (2005). „Comparison of the osteogenic activity of bone morphogenetic protein (BMP) mutants“, *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 9, 363–368.
- DEPRICH, R., H. ZIPPRICH, M. OMMERBORN, C. NAUJOKS, H. P. WIESMANN, S. KIATTAVORNCHAROEN, H. C. LAUER, U. MEYER, N. KÜBLER und J. HANDSCHEL (2008a). „Osseointegration of zirkonia implants compared with titanium: an in vivo study“, *Head and Face Medicine* 4, 30.
- DEPRICH, R., H. ZIPPRICH, M. OMMERBORN, E. MAHN, L. LAMMERS, J. HANDSCHEL, C. NAUJOKS, H. P. WIESMANN, N. KÜBLER und U. MEYER (2008b). „Osseointegration of zirconia implants: an SEM observation of the bone-implant interface“, *Head and Face Medicine* 4, 25.
- DEPRICH, R., M. OMMERBORN, H. ZIPPRICH, C. NAUJOKS, J. HANDSCHEL, H. P. WIESMANN, N. KÜBLER und U. MEYER (2008c). „Behavior of osteoblastic cells cultured on titanium and structured zirconia surfaces“, *Head and Face Medicine* 4, 29.
- GERBER, I. und I. AP GWYNN (2001). „Influence of cell isolation, cell culture density, and cell nutrition on differentiation of rat calvarial osteoblast-like cells in vitro“, *European Cells and Materials* 2, 10–20.
- GERBER, I. und I. AP GWYNN (2002). „Differentiation of rat osteoblast-like cells in monolayer and micromass cultures“, *European Cells and Materials* 3, 19–30.
- GILBERT, D. M. (2004). „The future of human embryonic stem cell research: addressing ethical conflict with responsible scientific research“, *Medical Science Monitor* 10(5), 99–103.
- GRIFFITH, L. G. (2002). „Emerging design principles in biomaterials and scaffolds for tissue engineering“, *Annals of New York Academy of Science* 961, 83–95.
- HANDSCHEL, J., H. P. WIESMANN, U. STRATMANN, J. KLEINHEINZ, U. MEYER und U. JOOS (2002). „TCP is hardly resorbed and not osteoconductive in a non-loading calvarial model“, *Biomaterials* 23(7), 1689–1695.
- HANDSCHEL, J., R. DEPRICH, H. P. WIESMANN, N. R. KÜBLER und U. MEYER (2006). „Cell based bone reconstruction therapies – cell sources“, *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 21(6), 890–898.
- HANDSCHEL, J., R. DEPRICH, N. R. KÜBLER, H. P. WIESMANN, M. OMMERBORN und U. MEYER (2007). „Prospects of micromass culture technology in tissue engineering“, *Head and Face Medicine* 3, 4.
- HANDSCHEL, J., K. BERR, R. A. DEPRICH, N. R. KÜBLER, C. NAUJOKS, H. P. WIESMANN, M. A. OMMERBORN und U. MEYER (2008a). „Induction of osteogenic markers in differentially treated cultures of embryonic stem cells“, *Head and Face Medicine* 4, 10.

- HANDSCHEL, J., K. BERR, R. DEPPRICH, C. NAUJOKS, M. OMMEBORN, L. LAMMERS, N. R. KÜBLER und U. MEYER (2008b). „Compatibility of embryonic stem cells with biomaterials“, *Journal of Biomaterials Applications* [Epub ahead of print]. 23(6), 549-560 (2009)
- HARLAND, D. M., C. L. KARP, P. MATZINGER, D. H. MUNN, R. M. RANSOHOFF und D. W. METZGER (2002). „Immunological concerns with bioengineered approaches“, *Annals of New York Academy of Sciences* 961, 323–330.
- HARTER, L. V., K. A. HRUSKA und R. L. DUNCAN (1995). „Human osteoblast-like cells respond to mechanical strain with increased bone matrix production independent of hormonal regulation“, *Endocrinology* 136, 528–535.
- HARTIG, M., U. JOOS und H. P. WIESMANN (2000). „Capacitively coupled electric fields accelerate proliferation of osteoblast-like primary cells and increase bone extracellular matrix formation in vitro“, *European Biophysics Journal* 29, 499–506.
- HENG, B. C., T. CAO, L. W. STANTON, P. ROBSON und B. OLSEN (2004). „Strategies for directing the differentiation of stem cells into the osteogenic lineage in vitro“, *Journal of Bone and Mineral Research* 19(9), 1379–1394.
- HILLSLEY, M. V. und J. A. FRANGOS (1994). „Bone tissue engineering: the role of interstitial fluid flow“, *Biotechnology and Bioengineering* 43, 573–581.
- IN’T ANKER, P. S., S. A. SCHERJON, C. KLEIJBURG-VAN DER KEUR, G. M. DE GROOT-SWINGS, F. H. CLASS, W. E. FIBBE und H. H. KANHAI (2004). „Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta“, *Stem Cells* 22, 1338–1345.
- JONES, D., G. LEIVSETH und J. TENBOSCH (1995). „Mechano-reception in osteoblast-like cells“, *Biochemistry and Cell Biology* 73, 525–534.
- KÖGLER, G., S. SENSKEN, J. A. AIREY, T. TRAPP, M. MUSCHEN, N. FELDHAHN, S. LIEDTKE, R. V. SORG, J. FISCHER, C. ROSENBAUM, S. GRESCHAT, A. KNIPPER, J. BENDER, O. DEGISTIRICIO, J. GAO, A. I. CAPLAN, E. J. COLLETTI, G. ALMEIDA-PORADA, H. W. MÜLLER, E. ZANJANI und P. WERNET (2004). „A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential“, *The Journal of Experimental Medicine* 200(2), 123–135.
- KÜBLER, N. R., J. F. REUTHER, G. FALLER, T. KIRCHNER, R. RUPPERT und W. SEBALD (1998). „Inductive properties of recombinant human BMP-2 produced in a bacterial expression system“, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 27(4), 305–309.
- KÜBLER, N. R., K. WÜRZLER, J. F. REUTHER, E. SIEBER, T. KIRCHNER und W. SEBALD (2000). „Effect of different factors on the bone forming properties of recombinant BMPs“, *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 4, 465–469.
- LANGER, R. und J. P. VACANTI (1993). „Tissue engineering“, *Science* 260(5110), 920–926.
- LIEBERMAN, J. R., L. Q. LE, L. WU, G. A. FINERMAN, A. BERK, O. N. WITTE und R. STEVENSON (1998). „Regional gene therapy with a BMP-2-producing murine stromal cell line induces heterotopic and orthotopic bone formation in rodents“, *Journal of Orthopaedic Research* 16, 330–339.
- LÖFFLER, G. (⁴2000). *Basiswissen Biochemie*. Berlin u. a.
- MARTIN, G. R. (1981). „Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells“, *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 78(12), 7634–7638.
- MCCULLOCH, C. A., M. STRUGURESCU, F. HUGHES, A. H. MELCHER und J. E. AUBIN (1991). „Osteogenic progenitor cells in rat bone marrow stromal populations exhibit self-renewal in culture“, *Blood* 77(9), 1906–1911.
- McKEE, M. D. und A. NANJI (1996). „Osteopontin: an interfacial extracellular matrix protein in mineralized tissues“, *Connective Tissue Research* 35(1–4), 197–205.

- MEHTA, R. P. und D. G. DESCHLER (2004). „Mandibular reconstruction in 2004: an analysis of different techniques“, *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 12(4), 288–293.
- MEYER, U., T. MEYER und D. B. JONES (1998). „Attachment kinetics, proliferation rates and vinculin assembly of bovine osteoblasts cultured on different pre-coated artificial substrates“, *Journal of Materials Science. Materials in Medicine* 9(6), 301–307.
- MEYER, U., T. MEYER, H. P. WIESMANN, U. STRATMANN, B. KRUSE-LOSLE, H. MAAS und U. JOOS (1999a). „The effect of magnitude and frequency of interfragmentary strain on the tissue response to distraction osteogenesis“, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 57(11), 1331–1339; Diskussion 1340–1341.
- MEYER, U., H. P. WIESMANN, B. KRUSE-LOSLE, J. HANDSCHEL, U. STRATMANN und U. JOOS (1999b). „Strain-related bone remodeling in distraction osteogenesis of the mandible“, *Plastic and Reconstructive Surgery* 103(3), 800–807.
- MEYER, U., T. MEYER, J. VOSSHANS und U. JOOS (1999c). „Decreased expression of osteocalcin and osteonectin in relation to high strains and decreased mineralization in mandibular distraction osteogenesis“, *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery* 27, 222–227.
- MEYER, U. und H. P. WIESMANN (2005a). *Bone and cartilage tissue engineering*. Heidelberg u. a.
- MEYER, U., A. BUCHTER, H. P. WIESMANN, U. JOOS und D. B. JONES (2005b). „Current strategies for articular cartilage repair“, *European Cells and Materials* 9, 39–49.
- MOOSMANN, S., J. HUTTER, C. MOSER, F. KROMBACH und R. HUSS (2005). „Milieu-adopted in vitro and in vivo differentiation of mesenchymal tissues derived from different adult human CD34-negative progenitor cell clones“, *Cells, Tissues, Organs* 179, 91–101.
- NAUJOKS, C., U. MEYER, H. P. WIESMANN, J. JASCHE-MEYER, A. HOHOFF, R. DEPPRICH und J. HANDSCHEL (2008). „Principles of cartilage tissue engineering in TMJ reconstruction“, *Head and Face Medicine* 4, 3.
- NG, A. M., A. B. SAIM, K. K. TAN, G. H. TAN, S. A. MOKHTAR, I. M. ROSE, F. OTHMAN, R. B. IDRUS (2005). „Comparison of bioengineered human bone construct from four sources of osteogenic cells“, *Journal of Orthopaedic Science* 10(2), 192–199.
- NEIDLINGER-WILKE, C., H. J. WILKE und L. CLASES (1994). „Cycling stretching of human osteoblasts affects proliferation and metabolism: a new experimental method and its application“, *Journal of Orthopaedic Research* 12, 70–78.
- NIWA, H., J. MIYAZAKI und A. G. SMITH (2000). „Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells“, *Nature Genetics* 24(4), 372–376.
- NKENKE, E., S. SCHULTZE-MOSGAU, M. RADESPIEL-TROGER, F. KLOSS und F. W. NEUKAM (2001). „Morbidity of harvesting of chin grafts: a prospective study“, *Clinical Oral Implants Research* 12(5), 495–502.
- NKENKE, E., V. WEISBACH, E. WINCKLER, P. KESSLER, S. SCHULTZE-MOSGAU, J. WILTFANG und F. W. NEUKAM (2004). „Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: a prospective study“, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 33(2), 157–163.
- PETROVIC, L., A. K. SCHLEGEL, S. SCHULTZE-MOSGAU und J. WILTFANG (2006). „Different substitute biomaterials as potential scaffolds in tissue engineering“, *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 21(2), 225–231.
- PITTENGER, M. F., A. M. MACKAY, S. C. BECK, R. K. JAISWAL, R. DOUGLAS, J. D. MOSCA, M. A. MOORMAN, D. W. SIMONETTI, S. CRAIG und D. R. MARSHAK (1999). „Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells“, *Science* 284, 143–147.
- POCHON, J. P. und J. KLOTI (1991). „Cranioplasty for acquired skull defects in children – a comparison between autologous material and methylmethacrylate 1974–1990“, *European Journal of Pediatric Surgery* 1(4), 199–201.

- PRETORIUS, J. A., B. MELSEN, J. C. NEL und P. J. GERMISHUYS (2005). „A histomorphometric evaluation of factors influencing the healing of bony defects surrounding implants“, *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 20(3), 387–398.
- QUARTO, R., D. THOMAS und C. T. LIANG (1995). „Bone progenitor cell deficits and the age-associated decline in bone repair capacity“ *Calcified Tissue International* 56(2), 123–129.
- RICHARD, C., J. P. LIUZZO und D. MOSCATELLI (1995). „Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) can mediate cell attachment by linking receptors and heparan sulfate proteoglycans on neighbouring cells“, *The Journal of biological chemistry* 270, 24188–24196.
- RODAN, G. A. (1992). „Introduction to bone biology“, *Bone* 13, Supplement 1, 3–6.
- SAKAGUCHI, Y., I. SEKIYA, K. YAGISHITA, S. ICHINOSE, K. SHINOMIYA und T. MUNETA (2004). „Suspended cells from trabecular bone by collagenase digestion become virtually identical to mesenchymal stem cells obtained from marrow aspirates“, *Blood* 104, 2728–2735.
- SASSO, R. C., J. C. LE HUEC und C. SHAFFREY (2005). „Iliac crest bone graft donor site pain after anterior lumbar interbody fusion: a prospective patient satisfaction outcome assessment“, *Journal of Spinal Disorders and Techniques* 18 Supplement, 77–81.
- SCHLIEPHAKE, H. (2002). „Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction“, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 31, 469–484.
- SCHMITT, J. M., K. HWANG, S. R. WINN und J. O. HOLLINGER (1999). „Bone morphogenetic proteins: an update on basic biology and clinical relevance“, *Journal of Orthopaedic Research* 17, 269–278.
- SEO, B. M., M. MIURA, S. GRONTHOS, P. M. BARTOLD, S. BATOULI, J. BRAHIM, M. YOUNG, P. G. ROBEY, C. Y. WANG und S. SHI (2004). „Investigation of multipotent postnatal stem cells from human peridental ligament“, *Lancet* 364, 149–155.
- SMOLKA, W. und T. ILZUKA (2005). „Surgical reconstruction of maxilla and midface: clinical outcome and factors relating to postoperative complications“, *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 33(1), 1–7.
- TANAKA, H., C. L. MURPHY, C. MURPHY, M. KIMURA, S. KAWAI und J. M. POLAK (2004). „Chondrogenic differentiation of murine embryonic stem cells: effects of culture conditions and dexamethasone“, *Journal of Cellular Biochemistry* 93(3), 454–462.
- TERHEYDEN, H., C. KNAK, S. JEPSEN, S. PALMIE und D. R. RUEGER (2001). „Mandibular reconstruction with a prefabricated vascularized bone graft using recombinant human osteogenic protein-1: an experimental study in miniature pigs. Part I: Prefabrication“, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 30(5), 373–379.
- TERMINE, J. und P. ROBEY (1996). „Bone matrix proteins and the mineralization process. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism“, in: M. J. FAVUS (Hrsg.). *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia, 24–28.
- THOMSON, J. A., J. ITS KOVITZ-ELDOR, S. S. SHAPIRO, M. A. WAKNITZ, J. J. SWIERGIEL, V. S. MARSHALL und J. M. JONES (1998). „Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts“, *Science* 282(5391), 1145–1147.
- TROUNSON, A. (2002). „Human embryonic stem cells: mother of all cell and tissue types“, *Reproductive Biomedicine Online* 4, Supplement 1, 58–63.
- VACANTI, C. A., W. KIM, J. UPTON, M. P. VACANTI, D. MOONEY, B. SCHLOO und J. P. VACANTI (1993). „Tissue-engineered growth of bone and cartilage“, *Transplantation Proceedings* 25, 1019–1021.
- WIESMANN, H. P., M. HARTIG, U. STRATMANN, U. MEYER und U. JOOS (2001). „Electrical stimulation influences mineral formation of osteoblast-like cells in vitro“, *Biochimica et Biophysica Acta* 1538, 28–37.

- WIESMANN, H. P., U. JOOS und U. MEYER (2004). „Biological and biophysical principles in extracorporal bone tissue engineering. Part II“, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 33(6), 523–530.
- WOZNEY, J. M., V. ROSEN, A. J. CELESTE, L. M. MITSOCK, M. J. WHITTERS, R. W. KRIZ, R. M. HEWICK und E. A. WANG (1988). „Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities“, *Science* 242, 1528–1534.
- WULF, G. G., V. VIERECK, B. HEMMERLEIN, D. HAASE, K. VEHMEYER, T. PUKROP, B. GLASS, G. EMONS und L. TRUMPER (2004). „Mesengenic progenitor cells derived from human placenta“, *Tissue Engineering* 10, 1136–1147.
- ZAVAZAVA, N. (2003). „Embryonic stem cells and potency to induce transplantation tolerance“, *Expert Opinion on Biological Therapy* 3(1), 5–13.
- ZERNIK, J., K. TWAROG und W. B. UPHOLT (1990). „Regulation of alkaline phosphatase and alpha 2(I) procollagen synthesis during early intramembranous bone formation in the rat mandible“, *Differentiation* 44(3), 207–215.
- ZHANG, S. C., M. WERNIG, I. D. DUNCAN, O. BRUSTLE und J. A. THOMPSON (2001). „In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells“, *Nature Biotechnology* 19(12), 1129–1133.
- ZUR NIEDEN, N. I., G. KEMPKA, D. E. RAN COURT, H. J. AHR (2005). „Induction of chondro-, osteo- and adipogenesis in embryonic stem cells by bone morphogenetic protein-2: effect of cofactors on differentiating lineages“, *BMC Developmental Biology* 5(1), 1.

ISBN 978-3-940671-33-2



9 783940 671332