

Aus dem
Institut für Pathologie
Leiter: Prof. Dr. med. H. Stein
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
der Freien Universität

**Reaktion auf Nanoapatit-haltige Implantate mit pharmakologisch
aktivem Polymer**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs
Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Matthias Lubnow
aus Berlin

Referent: Professor Dr. U. Gross

Korreferent: Professor Dr. H. G. Breyer

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.12.2003

Meinen Eltern und meinem Bruder gewidmet

Inhaltsverzeichnis	Seite
Verwendete Abkürzungen	5
Abstract	7
Zusammenfassung	9
Danksagung	11
Lebenslauf	12
1. Einleitung	15
1.1 Problemstellung	15
1.2 Stand der Forschung	16
1.3 Zielsetzung	27
1.4 Methodischer Ansatz	27
2. Material und Methoden	29
2.1 Material	29
2.2 Versuchsaufbau	30
2.3 Versuchstiere und Tierhaltung	30
2.4 Operationsverfahren	31
2.4.1 Implantation.....	31
2.4.2 Explantation.....	32
2.5 Aufarbeitung der Proben	33
2.5.1 Lichtmikroskopie.....	33
2.5.2 Elektronenmikroskopie.....	33
2.5.3 In-situ-Hybridisierung (ISH).....	34
2.5.3.1 Herstellung der RNA-Sonden.....	35
2.5.3.1.1 Klonierung und Linearisierung.....	35
2.5.3.1.2 In vitro Transkription.....	36
2.5.3.1.3 Alkalische Hydrolyse.....	36
2.5.3.2 Nicht radioaktive ISH.....	36
2.5.3.3 Kontrollen.....	37
2.5.3.4 Radioaktive ISH.....	37
2.6 Auswertung	37
2.6.1 Makroskopische Auswertung.....	38
2.6.2 Auswertung der Lichtmikroskopie.....	38
2.6.2.1 Parameter zur Auswertung der Gewebeantwort.....	39
2.6.2.1.1 Qualitative Gewebeantwort.....	39
2.6.2.1.2 Quantitative Gewebeantwort.....	39
2.6.2.2 Parameter zur Auswertung der Materialantwort.....	40
2.6.2.2.1 Qualitative Materialantwort.....	40

2.6.2.2.2	Quantitative Materialantwort.....	40
2.6.2.3	Auswertung in Bezug auf die Aufarbeitungstechnik.....	42
2.6.3	Auswertung der Elektronenmikroskopie.....	42
2.6.4	Auswertung der In-situ-Hybridisierung.....	42
2.6.5	Statistische Auswertung.....	42
3.	Ergebnisse.....	44
3.1	Lichtmikroskopie.....	44
3.1.1	Erscheinungsbild vor Implantation.....	44
3.1.2	Liegezeit 7 Tage.....	44
3.1.2.1	Gewebeantwort.....	44
3.1.2.2	Materialantwort.....	45
3.1.3	Liegezeit 28 Tage.....	46
3.1.3.1	Gewebeantwort.....	47
3.1.3.2	Materialantwort.....	49
3.1.4	Liegezeit 84 Tage.....	49
3.1.4.1	Gewebeantwort.....	50
3.1.4.2	Materialantwort.....	51
3.1.5	Histomorphometrie.....	51
3.1.5.1	Gewebeantwort.....	52
3.1.5.1.1	Gewebekontaktzonen und Riesenzellen am Interface.....	52
3.1.5.1.1.1	Knochenkontakt.....	52
3.1.5.1.1.2	Osteoidkontakt.....	52
3.1.5.1.1.3	Versuch 1993.....	53
3.1.5.1.1.4	Versuch 1994.....	53
3.1.5.1.1.5	Chondroid am Interface.....	53
3.1.5.1.1.6	Weichgewebe am Interface.....	53
3.1.5.1.1.7	Lokalisation des maximalen Knochenkontakts.....	53
3.1.5.1.2	Bildung von Fasergewebe am Interface.....	54
3.1.5.1.3	Riesenzellen am Interface.....	54
3.1.5.1.3.1	Riesenzellen / mm.....	54
3.1.5.1.3.1.1	Versuch 1998.....	54
3.1.5.1.3.1.2	Versuch 1993.....	55
3.1.5.1.3.1.3	Versuch 1994.....	55
3.1.5.1.3.2	Subspezifizierung der Riesenzellen.....	55
3.1.5.1.3.3	Riesenzellen auf degradierten Oberflächen.....	56
3.1.5.2	Materialantwort.....	56
3.1.5.2.1	Degradation des Implantats.....	56
3.1.5.2.1.1	Degradierte Implantatoberfläche.....	56
3.1.5.2.1.2	Anteile der Gewebearten in Kontakt zu degradiertes Oberfläche.....	57
3.1.5.2.1.3	Degradierte Anteile der Gewebekontakte.....	57
3.1.5.2.2	Lakunenanzahl.....	58
3.1.5.2.3	Lakunenlänge.....	59
3.1.5.2.3.1	Gesamte Lakunenlänge.....	59

3.1.5.2.3.2 Durchschnittliche Lakunenlänge.....	59
3.1.5.2.4 Lakunenfläche.....	59
3.1.5.2.4.1 Gesamte Lakunenfläche.....	59
3.1.5.2.4.2 Durchschnittliche Lakunenfläche.....	60
3.1.5.2.5 Auslaugung.....	60
3.1.5.2.6 Betrachtung der Verfahrenstechnik.....	61
3.1.5.2.6.1 Blasenbildung.....	61
3.1.5.2.6.2 Knochenbindung über die Schnittfolge.....	61
3.2 Elektronenmikroskopie.....	62
3.2.1 Vor Implantation.....	62
3.2.2 Liegezeit 7 Tage.....	62
3.2.2.1 Materialantwort.....	62
3.2.2.2 Gewebeantwort.....	62
3.2.3 Liegezeit 28 Tage.....	62
3.2.3.1 Materialantwort.....	62
3.2.3.2 Gewebeantwort.....	63
3.2.4 Liegezeit 84 Tage.....	64
3.2.4.1 Materialantwort.....	64
3.2.4.2 Gewebeantwort.....	64
3.2.5 Rückstreu-Elektronen-Modus.....	64
3.3 In-situ-Hybridisierung (ISH).....	65
3.3.1 Liegezeit 7 Tage.....	65
3.3.1.1 Gewebeantwort Implantat.....	65
3.3.1.2 Gewebeantwort Leerlochkontrolle.....	66
3.3.2 Liegezeit 28 Tage.....	66
3.3.2.1 Gewebeantwort Implantat.....	66
3.3.2.2 Gewebeantwort Leerlochkontrolle.....	67
3.3.3 Liegezeit 84 Tage.....	67
3.3.3.1 Gewebeantwort Implantat.....	67
3.3.3.2 Gewebeantwort Leerlochkontrolle.....	68
4. Diskussion.....	69
4.1 Licht- und elektronenmikroskopische Ergebnisse.....	69
4.1.1 Gewebeantwort.....	69
4.1.2 Materialantwort.....	81
4.1.3. Generelle Feststellungen.....	86
4.1.4 Modell und Aufarbeitung.....	87
4.2 Ergebnisse der In-Situ-Hybridisierung (ISH).....	88
4.3 Schlussfolgerungen.....	95
5. Anhang.....	96
5.1 Abbildungen.....	96
5.1.1 Abbildungen Kapitel 3.1.....	96

5.1.2 Abbildungen Kapitel 3.2.....	113
5.1.3 Abbildungen Kapitel 3.3.....	121
5.2 Graphiken Kapitel 3.....	126
5.3 Tabellen.....	148
5.3.1 Tabellen Kapitel 2.....	148
5.3.2 Tabellen Kapitel 3.....	166
5.4 Literaturverzeichnis.....	177

Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung	haupts.	hauptsächlich
APES	Aminopropyltriethoxysilan	HEMA	Hydroxy-Ethyl-Meth-Acrylat
ASS	Acetylsalicylsäure	HIV	Human Immunodeficiency Virus
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor	IL	Interleukin
BMP	Bone Morphogenetic Protein	Indo	Indomethacin
Ca/P	Calciumphosphat	ISH	In-situ-Hybridisierung
chron.	chronisch	JTT	Jonckheere Terpstra Test
d	Tag (day)	KG	Körpergewicht
degrad.	degradiert	KWT	Kruskal Wallis Test
DNA	Desoxyribonucleinsäure	Lsg.	Lösung
durchschn.	durchschnittlich	min	Minute
DT	Duncan Test	max.	maximal
DTT	Dithiothreitol	M-CSF	Macrophage-Colony-Stimulating-Factor
EDAX	Electron diffractive x-ray analysis	mRNA	messenger-RNA
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure	MW	Mittelwert
EM	Elektronenmikroskopie	MWT	Mann Whitney Test
EP-Rezeptor	PG-E-Rezeptorsubtyp	NSAID	Nichtsteroidales Antiphlogistikum
etc.	et cetera	o.g.	oben genannt
evtl.	eventuell	OC	Osteocalcin
f.	folgende Seite	OCLC	Osteoclast-like-cell
ff.	folgende Seiten	ON	Osteonectin
FKRZ	Fremdkörper-Riesenzelle	OP	Osteopontin
ges.	gesamt	OPG	Osteoprotegerin
ggfs.	gegebenenfalls	PBS	Phosphate Buffered Saline
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating-Factor	PFA	Paraformaldehyd
Graph.	Graphik	PG	Prostaglandin
h	Stunde (hour)	PLL	Poly-L-Lysin
HA	Hydroxylapatit	PMMA	Poly-Methly-Meth-Acrylat

prox.	proximal
pTT	paired T-Test
RANK	Receptor for activation of nuclear factor kappa B
RANKL	Receptor for activation of nuclear factor kappa B Ligand
rel.	relativ
REM	Raster-Elektronenmikroskopie
RNA	Ribonucleinsäure
rpm	revolutions per minute (U/min)
RZ	Riesenzelle
s.	siehe
S.	Seite
sec	Sekunde (second)
SEM	Surface-Electronmicroscopy
SW	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TCP	Tricalciumphosphat
TEM	Transmissions- Elektronenmikroskopie
TEP	Total-Endoprothese
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAP	Tartrat-resistente-Saure- Phosphatase
u.	und
UTP	Uracil-Triphosphat
v.a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Abstract

We investigated a new group of nanocrystalline hydroxyapatite (HA) with an organic component. The HA had the same crystal dimensions as in human bone, which is known to facilitate the cellular degradation. The organic component allowed the binding of pharmacologic active substances and the controlled release after implantation as well as a control of the degradation rate of the HA. HA was coprecipitated and photopolymerized containing the Makropolymer Indomethacin/Tyrosin/HEMA (Indo-OA), and as controls containing Poly-HEMA (HEMA-OA) alone or Poly-L-Lysin (PLL-OA). These were investigated in a standardized rabbit-model with a critical-size-defect in spongy bone. The host- and material response were examined after 7, 28, and 84 days (d) using histology, histomorphometry, electronmicroscopy and in-situ-hybridisation techniques.

Nanocrystalline HA was similarly bonded and subjected to remodelling like normal bone. The biological behavior of HA was strongly influenced by the added organic polymer.

Indo-OA showed the weakest inflammatory reaction, the smallest amount of fibrous tissue, the fastest incorporation in bone and the highest amount of bone-contact and number of osteoclast-like-cells at the interface after 7 and 28d. On a molecular basis it showed an acceleration and increase of bone-formation as compared to the empty-hole-control and the other materials. After 84d it showed less bone-contact as HEMA-OA, mostly because 2 of 6 implants prepared for lightmicroscopic evaluation showed nearly no bone-contact. One of those showed signs of chronic infection.

The weak mechanic properties of the nanocrystalline HA could be improved by adding the organic component. The HEMA-OA implants appeared to be the most stable ones. HEMA-OA (as the anchor-substance for indomethacin in the HA) had no negative influence on bone metabolism.

PLL-OA is unfavourable because it showed the strongest inflammatory reaction, surface erosion and implant-fragmentation as well as the lowest bone-contact at the interface.

In general the degradation-processes of the implantsurface started in areas with soft-tissue-contact. Bone and osteoid were built on degraded and (slightly less) on undegraded implantsurface. After 84d 30% of all tissue-types were in contact with degraded surface, which is equivalent to the total amount of degraded implantsurface. We found cellular

degradation of the implants and a rise of the number of multi-nucleated giant-cells at the interface over time. The rise was mainly caused by an increase of osteoclast-like-cells from 7-28d and an increase of the multi-nucleated-giant-cells from 28-84d of implantation. After 84d 50% of the giant cells were attached to degraded surface. There is no difference in the attachment behavior of the 2 cell types. We saw extracellular dissolution as well as phagocytosis and intracellular dismantling of implantmaterial. As signs of cellular degradation we saw lacunes on the implantsurface. The number increased over time. Indo-OA and HEMA-OA showed more lacunes as PLL-OA. The average lacune-size on PLL-OA was bigger than on Indo-OA (HEMA-OA showed no significant differences to both), which may indicate a stronger degradation by multi-nucleated-giant-cells. PLL-OA showed less and smaller lacunes in contact with bone than Indo-OA, which might show a worse preparation for the bone insertion on the implant surface as we observed a stronger bone-bonding in lacunes as on smooth undegradated areas and the surrounding tissue was easier detached from the PLL-OA implants as from the others. Indo-OA showed an over time increasing and stronger implant-decoloration as parameter for dissolution and wash-out processes as compared to PLL-OA, which was mostly covered by a fibrous tissue layer of about 70µm which might have prevented leaching processes.

For clinical use Indo-OA is recommendable, because it is degradable, quickly bonded and fixed to bone, showed the most bone-contact and minimized the postoperative inflammation. Because of his weak mechanical properties it can be used only in non loaded areas.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die erstmalige tierexperimentelle Untersuchung einer neuen Gruppe von Kompositen mit einer Komponente aus Hydroxylapatit (HA) und einer organischen Komponente. Der Apatit zeigte eine dem menschlichen HA entsprechende Kristallgröße, eine - wie aus vorläufigen Untersuchungen bekannte - -bessere Degradierbarkeit. Die organische Komponente sollte die Bindung von pharmakologisch aktiven Substanzen ermöglichen, deren lokale Freisetzung eine Steuerbarkeit der Degradationsrate sowie Festigkeit erlauben sollte. Drei verschiedene Organoapatite einer mit Poly-L-Lysin (als Kontrolle), einer mit Poly-HEMA (ein Knochenzement zur Erhöhung der mechanischen Festigkeit) und einer mit einem Makromonomer aus Indomethacin/Tyrosin/HEMA (als anti-inflammatorischen Zusatz) in der Matrix wurden in einem standardisierten Kaninchenmodell mit „critical size“-Defekt in spongiösem Knochen untersucht und die Gewebe- und Materialantwort nach 7, 28 und 84 Tagen makroskopisch, mikroskopisch mittels Lichtmikroskopie, ultrastrukturell mittels Elektronenmikroskopie und molekular mittels In-situ-Hybridisierung qualitativ und quantitativ ausgewertet.

Nanokristalliner HA wurde wie Knochen in An-/Ab- und Umbauvorgänge einbezogen. Durch organischen Zusatz konnte die biologische Verträglichkeit erheblich beeinflusst werden. Die geringste entzündlichen Reaktion mit der geringsten Ausbildung von Fasergewebe, das schnellste knöchernen Einwachsen und den meisten Knochenkontakt, sowie die meisten Osteoklasten ähnlichen Zellen am Interface nach 7 und 28d zeigte Indo-OA. Auf molekularer Ebene akzelerierte und steigerte es die Knochenbildung im Vergleich zur Leerlochkontrolle und den anderen Implantatmaterialien. Nach 84d zeigte Indo-OA einen Trend zu weniger Knochenkontakt als HEMA-OA. Dies beruhte hauptsächlich darauf, dass an 2 der 6 Implantate von Indo-OA in der Lichtmikroskopie kein Knochenkontakt bestand. Hier zeigten sich in einem Fall Zeichen einer chronischen Entzündung.

Die schlechten mechanischen Eigenschaften des nanokristallinen HA konnten durch den organischen Zusatz verbessert werden. Die HEMA-OA-Implantate waren am stabilsten. PLL-OA erschien durch die meiste entzündliche Reaktion, Oberflächendegradation und Implantatfragmentation sowie geringste Knochenbindung als Implantatmaterial weniger geeignet.

Allgemein begann die Oberflächendegradation an Weichgewebekontaktstellen, Knochen und Osteoid wurden dann sowohl auf degradiertes als auch (in etwas geringerem Maße) nicht degradiertes Oberfläche gebildet, sodass nach 84d 30% aller Gewebearten in Kontakt mit degradiertes Oberfläche standen, was dem Anteil der degradiertes Oberfläche an der Gesamtoberfläche entsprach. Die Implantate waren zellulär degradierbar und es zeigte sich eine Zunahme der Riesenzellen (RZ) am Interface über die Zeit. Allgemein wird diese Zunahme in einer ersten Phase (7-28d) vor allem von den Osteoklasten-ähnlichen-Zellen (OCLC) und in der 2. Phase (28-84d) v.a. von den Fremdkörperriesenzellen (FKRZ) getragen. Nach 84d liegen 50% der RZ unabhängig von ihrer Subspezies auf degradiertes Oberfläche. Es zeigte sich somit kein Unterschied im Anlagerungsverhalten der Riesenzellen. Es konnte extrazelluläre Auflösung sowie Phagozytose mit intrazellulärer Auflösung von Implantatbestandteilen nachgewiesen werden. Als Zeichen zellulärer Degradation fanden sich Lakunen in der Implantatoberfläche. Die durchschnittliche Lakunengröße von PLL-OA war größer als von Indo-OA (HEMA-OA nahm eine Mittelstellung ein), möglicherweise eine stärkere Degradation durch FKRZ andeutend. Andererseits waren Lakunen mit Knochenkontakt bei PLL-OA kleiner und seltener zu finden, was ein evt. schlechter vorbereitetes Fundament für den Knochenkontakt zeigte. Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass Knochen beim Aufbrechen des Interface v.a. in Lakunen auf dem Implantat haften blieb, hier also die Verbindung fester zu sein schien als auf glattem, unveränderten Implantat. Die Auslaugung der Indo-OA Implantate war stärker als von PLL-OA, was durch eine leichtere Auswaschbarkeit von Indo-OA oder durch die stärkere faserige Umgebungsreaktion von PLL-OA bedingt sein könnte.

Für die klinische Anwendung ist Indo-OA empfehlenswert, da es degradierbar ist, schnell einwächst und die postoperative Entzündung minimiert. Auf Grund der geringen Festigkeit kann es nur in nicht belasteten Defekten eingesetzt werden. Die gesteuerte lokale Freisetzung bei geringen unerwünschten systemischen Wirkungen ist ein vielversprechender Ansatz für die weitere Implantatentwicklung. Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik solcher Systeme muss in vitro und in vivo weiter untersucht werden.

Es wurden darüber hinaus Daten zum Tiermodell gesammelt. Es zeigte sich eine Zunahme des Knochenkontakts von ventral nach dorsal (über die aufsteigende Schnittfolge) im Implantatbett, sodass die Aufarbeitung durch serielle Schneidetechnik vom Patellagleitlager bis zum Ende des Implantats angepasst werden sollte.

Dankssagungen

Herrn Prof. Dr. U. Gross danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas, die engagierte, fachlich kompetente Anleitung und menschliche Zuwendung während der Durchführung der Arbeit. Ebenso möchte ich Herrn PD Dr. C. Müller-Mai und Prof. Dr. C. Voigt für die gute Betreuung und praktische Mithilfe, M. Dilger und I. Borchert für ihre technische und menschliche Unterstützung, L. Oehring für seine fotografische Expertise und Hilfe, S. Bisson für die statistische Beratung, T. Fritz für die Anleitung und Entwicklung des Morphometriprogramms und A. Goedecke sowie K. Schmidt für die Hilfe in allen kleinen Dingen von Herzen danken.

S.I. Stupp und seiner Arbeitsgruppe möchte ich herzlich für die Überlassung der Implantate danken.

Mein Dank gilt weiter Martina Schramme für die gute Zusammenarbeit und Einführung in die Technik der In situ Hybridisierung, ebenso Dr. Neo und E. Berg bei der praktischen Durchführung sowie der AG Dürrkopp für die Vermehrung der Plasmide.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der FU-Berlin danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Ganz herzlich danke ich meinen Eltern für die fortwährende Unterstützung und meiner Freundin für Ihre Geduld und Hilfe.

Matthias Lubnow

Knesebeckstraße 75
D-10623 Berlin
030/88550809
0941/9465406
Email: lubnow@zedat.fu-berlin.de



Persönliche Angaben

Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Alter: 30 Jahre
Geburtsdatum u. -ort: 26.6.1972 in Berlin
Eltern: Siegrun Lubnow
Dr. med. Eckart Lubnow, Arzt
Geschwister: Marcus Lubnow, 27 Jahre, Student der Rechtswissenschaft

Ausbildung

- September 1978-
Juli 1984 **Schlüter - Grundschule**
 Berlin-Charlottenburg
- September 1984-
Juni 1991 **Schiller - Oberschule**
 Berlin-Charlottenburg
| Abschluß: Abitur Note: 1,5
- Oktober 1991- April
1999 **Medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin**
 Universitätsklinikum Benjamin Franklin
| *Hindenburgdamm 30 D-12200 Berlin*
- Oktober 1991-
Oktober 1993 **Vorklinischer Studienabschnitt**
 Physikum: mündlich: 1,0 schriftlich: 2,0 (14.9.1993 und 18.8.1993)
- Oktober 1993-
Dezember 1998 **Klinischer Studienabschnitt**
 1. Staatsexamen: schriftlich 3,0 (25.8.1994)
 2. Staatsexamen: mündlich 1,0 schriftlich 2,0 (23.7.1997 und 26.8.1997)
 3. Staatsexamen: mündlich 1,0 (21.4.1999)
 USMLE Step 1: Scores 223 / 88 (Prozentrang)

Famulaturen

- 5.9. - 7.10.1994 **Sankt Gertrauden Krankenhaus**
 Paretzer Straße 12 10713 Berlin
| Abteilung für Innere Medizin (Kardiologie) unter Leitung von PD Dr. med. B. Ramdohr
- 14.8. - 10.9.1995 **Universitätsklinikum Benjamin Franklin**
 Hindenburgdamm 30 12200 Berlin
| Abteilung für Neurologie unter Leitung von Prof. Dr. med. P. Marx

- 11.9. - 30.9.1995 **Klinikum Neustadt**
Am Kiebitzberg 10 23730 Neustadt in Holstein
 | Abteilung für Chirurgie unter Leitung von Dr. med. M. Ankermann
- 15.8. - 28.8.1996 **Diakonissenkrankenhaus Mannheim**
Speyerer Straße 91-93 68163 Mannheim
 | Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin unter Leitung von Fr. Dr. med. Scharitzer-Würl
- 29.8. - 29.9.1996 **Praxis Dr. Kroll / Dr. Winter**
Kurfürstendamm 37 10719 Berlin
 | Radiologie
- 3.2. - 16.2.1997 **DRK Frauen- und Kinderklinik Pulsstraße**
Pulsstraße 4 14059 Berlin
 | Abteilung für Pädiatrie unter Leitung von Prof. Dr. med. Siemes und Prof. Dr. med. Spohr
- 17.2. -16.3.1997 **Universitätsklinikum Benjamin Franklin**
Hindenburgdamm 30 12200 Berlin
 | Abteilung für Dermatologie unter Leitung von Prof. Dr. med. C. Orfanos
- Praktisches Jahr**
- 20.10. - 31.12.1997 **Krankenhaus Neukölln**
ÖB Mariendorferweg, Eschersheimer Str. 25 12051 Berlin
 | Abteilung für Pädiatrie unter Leitung von PD Dr. med. Rossi
- 5.1. - 1.3.1998 **Yale University School of Medicine/ Yale New Haven Hospital**
60 Colledge Street, New Haven, Connecticut 06520, USA
 | Abteilung für Innere Medizin (Pulmonologie und Endokrinologie) unter Leitung von Prof. R. Matthay und Prof. S. Inzuchi
- 2.3. - 7.5.1998 **Charité Campus Virchow Klinikum**
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
 | Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin unter Leitung von Prof. Dr. med. U. Frei
- 11.5. - 31.8.1998 **Chris Hani Baragwanath Hospital**
P.O. Bertsham 2013, Soweto/Johannesburg, South Africa
 | Abteilung für Chirurgie unter Leitung von Dr. med. W. Piotrowicz / Prof. Saadia
- 7.9.- 13.12.1998 **The National Hospital For Neurology and Neurosurgery**
Queens Square, London WC1N 3BG
 | Abteilung für Neurologie unter Leitung von Dr. Schott, Dr. Plant, Dr. Howard

Arzt im Praktikum

- 1.10.2000- 31.3.2002 **Krankenhaus am Urban**
Dieffenbachstr. 1 10963 Berlin
 | med. D. Andresen
 1. Innere Abteilung (Kardiologie und Intensivmedizin) unter Leitung von Prof. Dr.

Assistent in Weiterbildung

- seit 1.7.2002 **Klinikum der Universität Regensburg**
Franz Josef Strauß Allee 11 93053 Regensburg
 | 2. Medizinische Klinik (Kardiologie, Pneumologie, Nephrologie und Intensivmedizin) unter Leitung von Prof. Dr. med. G. Riegger

Qualifikationen & Tätigkeiten neben dem Studium

Extrawächter auf peripheren und der Intensivstation von Oktober 1991 -1995 im Paulinen Krankenhaus (Berlin)

Tutor im studentischen Unterricht (Präparierkurs) von Oktober 1993 bis Oktober 1996 im

Institut für Anatomie der Freien Universität Berlin, Königin Luise Straße 15, 14195 Berlin

Mitarbeiter der anästhesiologischen Gemeinschaftspraxis Dres. T. Heil und K. Beck-Oerter, Hohenzollerndamm 28a, 10713 Berlin, von Mai 1999 bis September 2000

Publikationen und Vorträge

M. Lubnow, J. Hwang, S.I. Stupp, C. Müller-Mai and U.M. Gross

“Indomethacin releasing Bone Substitute” Poster auf dem

World Biomaterials Congress 15.-20.5.2000, Kamuela, Hawaii, USA.

S.I. Stupp, J. Hwang, M. Lubnow, U.M. Gross, C. Voigt, M.J. Suhrbuhr, E. Spoerke

“Organoapatite artificial bone, Growth on Implant Metal and Anti-inflammatory Structures”. In: Bone Engineering, J.E. Davies (editor) p. 204 – 212, em squared incorporated, Toronto, Canada, 2000.

U.M. Gross, M. Lubnow, O. Majdani Shabestari, T. Fritz, C. Voigt, C. Müller-Mai.

“Trabecular bone arrangement around loaded implants” Keynote lecture at the 5th WCOI in Tokyo July 1-2, 2001

C. Müller-Mai, R. Rahmzadeh, M. Lubnow, C. Voigt, S.I. Stupp, U. Gross

„Organoapatite – neue degradierbare Apatite zur gerichteten Geweberegeneration“

In: Hefte zu „Der Unfallchirurg“, Heft 265. L. Claes, A. Ignatius (Hrsg.), Biodegradierbare Implantate und Materialien. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1998.

C. Müller-Mai, R. Rahmzadeh, M. Lubnow, C. Voigt, S.I. Stupp, U. Gross

„Organoapatite – eine Gruppe neuer Apatite zur gerichteten Geweberegeneration“

In: Hefte zu „Der Unfallchirurg“, Heft 257. K.E. Rehm (Hrsg.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996.

Dissertation

Dissertation am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der FU Berlin unter Betreuung von Prof. Dr. med. U. Gross

Thema: Reaktion auf Nanoapatit-haltige Implantate mit pharmakologisch aktivem Polymer

Methoden: Lichtmikroskopische Morphometrie, SEM, TEM, In-Situ-Hybridisierung

Es ist kein weiterer Promotionsversuch auch nicht an einer anderen Universität unternommen worden.

Berlin, den 25.04.2003