

Mit herkömmlichen und modernen histologischen Methoden ist es möglich, Einheilungsvorgänge von Knochenersatzmaterialien in Biopsien aus augmentierten Regionen zu untersuchen. Histologische Studien an einem neuen, synthetischen nanokristallinen Material (NanoBone®) konnten zeigen, dass dabei osteokonduktive und wahrscheinlich auch osteoinduktive Phänomene beobachtet werden können. Zudem wird das Material schon früh in die körpereigenen Umbauprozesse des Knochens integriert.

# Einheilung von Knochenersatzmaterialien

Autor: Prof. Dr. med. Werner Götz

Die Einheilung eines Knochenersatzmaterials im Rahmen einer implantologischen Behandlung hängt von zahlreichen prognostischen Faktoren ab. Diese Faktoren lassen sich zu drei Gruppen zusammenfassen:<sup>35,37</sup>

- Beschaffenheit des Knochenlagers des Patienten: Dazu zählen Aspekte wie Knochenquantität und -qualität und das osteogene Potenzial, die alle wiederum von vielen zahlreichen klinischen und biologischen Aspekten, wie z.B. der Versorgung mit Blutgefäßen, beeinflusst werden.
- Systemische Faktoren vonseiten des Patienten, wie z.B. Alter oder Allgemeinerkrankungen, lokale Erkrankungen im orofazialen Bereich, aber auch das Vorliegen verschiedener Lifestylefaktoren wie Ernährung oder Rauchen.
- Behandlungsfaktoren: Dazu gehören die Art und Technik der Augmentation, die Art des Knochenersatzmaterials, mögliche Vermischungen z.B. mit PRP, die Verwendung von Membranen und natürlich die implantologische Versorgung im augmentierten Bereich.

Unter diesen Faktoren spielt die Art des eingesetzten Knochenersatzmaterials, also ob es auto-, allo-, xenogener oder alloplastischer Natur ist, eine sehr große Rolle. Zusammensetzung und Struktur des Materials wirken sich nämlich auf seine Fähigkeit zur Integration und Einheilung in das Knochenlager und damit auf Ausmaß und Qualität der

erwünschten Knochenneubildung aus. Es ist deswegen sinnvoll, dass auch in der klinischen Praxis Kenntnisse über das biologische Verhalten von Knochenersatzmaterialien vorhanden sind, wenn es um die Auswahl eines geeigneten Produktes und die Einschätzung seines Erfolgs geht.<sup>27</sup>

## Klinische Anforderungen

Die Anforderungen an ein optimales Knochenersatzmaterial in Praxis und Klinik sind hoch. Hinter den meisten dieser Anforderungen verbirgt sich ein biologischer Zusammenhang:<sup>23,30</sup>

## Keine Nebenwirkungen

Hinter der Forderung nach Nebenwirkungsfreiheit steckt die Frage nach der Biokompatibilität, d.h. nach der biologischen Verträglichkeit eines Materials.

## Knochenbildung

Ein modernes Knochenersatzmaterial sollte bioaktiv und damit in der Lage sein, einen funktionell belastbaren Knochen zu bilden. Wie eine solche Osteogenese im ortsständigen Knochenlager abläuft, ist während der Einheilungsphase klinisch nicht zu erkennen. Man weiß aber, dass prinzipiell zwei Arten

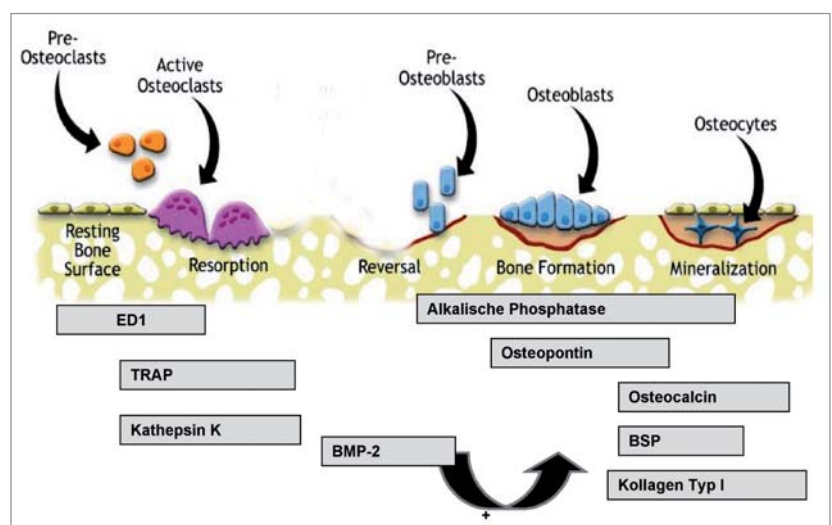


Abb. 1: Einige Faktoren des Knochenabbaus („Resorption“, linke Bildhälfte) und der Knochenbildung („Bone Formation, Mineralization“, rechte Bildhälfte), die in der vorliegenden Studie nachgewiesen wurden.

# RESORBA® DENTAL

## RESODONT®

Resorbierbare Kollagenmembran zur gesteuerten Geweberegeneration (GBR, GTR)

## GENTA-COLL *resorb*® MKG

Kollagenschwamm/-kegel mit Antibiotikumschutz für die kieferchirurgische Anwendung

## PARASORB® Dentalkegel

Kollagenkegel zur Verminderung der Kieferkammatrophy (socket preservation)

## PARASORB®

Sterile Wundauflage/-einlage aus Kollagen für die kieferchirurgische Anwendung, lokales Hämostyptikum

## PARASORB® HD

Sterile Wundauflage/-einlage aus höher konzentriertem Kollagen für die kieferchirurgische Anwendung, lokales Hämostyptikum

## RESORBA® Chirurgisches Nahtmaterial

Resorbierbares und nicht resorbierbares Nahtmaterial für die Oralchirurgie

Resorba Wundversorgung GmbH + Co. KG  
Am Flachmoor 16  
D-90475 Nürnberg / Germany

Tel.: +49 (0) 91 28 - 91 15 - 0  
Fax : +49 (0) 91 28 - 91 15 - 91  
E-Mail: [infomail@resorba.com](mailto:infomail@resorba.com)  
[www.resorba.com](http://www.resorba.com)

CE 1275

 **RESORBA®**  
REPARIEREN UND REGENERIEREN

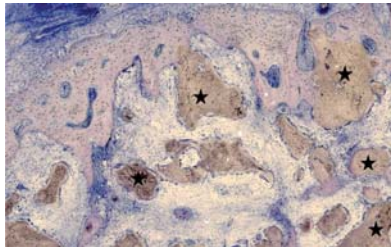
der Knochenneubildung möglich sind.<sup>3,24,34</sup> Bei der Knochenbildung über Osteokonduktion dient das Material nur als Platzhalter. Es erfüllt einen Leitschieneffekt, indem es das Einwachsen von Blutgefäßen (Angiogenese) sowie von Bindegewebe und Knochenvorläuferzellen vom Defektrand her erleichtert. Dies sind Vorbedingungen für eine Anlagerung eines sich von außen neu bildenden Knochens um oder in den Strukturen des Knochenersatzmaterials im Sinne eines appositionellen oder interstitiellen Wachstums. Gleichzeitig sollte das Knochenersatzmaterial durch Resorption, z.B. durch Osteoklasten oder durch chemische Degradierung, abgebaut werden. Dieser sogenannte „schleichende Ersatz“ („creeping substitution“) ist vor allem von der Qualität des Knochenlagers, d.h. seiner Vitalität, Durchblutung und seinem Zellreichtum, sowie vom Porositätsgrad des Ersatzmaterials abhängig. Die Poren sollten so beschaffen sein, dass Gefäße und Zellen eindringen können. Eine Knochenbildung in Form der sogenannten Osteoinduktion verlangt vom Knochenersatzmaterial, dass es eine ortsständige Osteogenese auslöst oder stimuliert.<sup>22</sup> Diese Art der Knochenbildung in situ ist nicht abhängig vom umgebenden Knochenlager



**Abb. 2:** Einsatz von NanoBone® bei Sinuslift (46-jährige Patientin; mit freundlicher Genehmigung von Dr. Glaser, Wermelskirchen).

oder den Defekträndern, sondern von der Anwesenheit undifferenzierter Stammzellen, die sich unter Einfluss des Materials zu Knochenvorläuferzellen und schließlich knochenbildenden Osteoblasten umwandeln sollen. Diese Zellen können entweder aus einem Knochentransplantat, dem Hämatom oder dem Wundsekret am Ort der Augmentation oder aber aus der Zirkulation

stammen, oder sie werden auf kurze Distanz angezogen und wandern aufgrund von Chemotaxis ein. Um ein Ersatzmaterial als osteoinduktiv bezeichnen zu können, müssen darüber hinaus bestimmte biologische Bedingungen erfüllt sein, die schon vor fast einem halben Jahrhundert in der experimentellen Knochenforschung postuliert wurden.<sup>22</sup> Zum einen muss es im Tierversuch



**Abb. 3:** Ektope Knochenbildung im Subkutangewebe eines Minischweins vier Monate nach Implantation von NanoBone®, „Sternchen“ = NanoBone®-Reste; Knochendünn-schliff, Toluidinblau-Färbung. – **Abb. 4:** Bohrkern nach Bohrung vor Implantatinserterion vier Monate nach Augmentation (Pat. wie in Abb. 2; mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Glaser, Wermelskirchen).

in der Lage sein, eine ektope oder heterotope Knochenbildung zu induzieren, d.h. also an Stellen, an denen physiologischerweise kein Knochen gebildet wird, z.B. subkutan oder im Skelettmuskel. Als weiteres Kriterium gilt, dass osteogene Faktoren, die heute als Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) bekannt sind, abgegeben werden.<sup>4,5,7,29</sup> Man geht davon aus, dass eine solche Abgabe nur von biologischen Materialien, also z.B. auto- oder allogenen Knochentransplantaten geleistet werden kann, die physiologischerweise BMPs enthalten können. Die Frage, ob ein osteoinduktiv wirkendes Knochenersatzmaterial klinische Vorteile mit sich bringt, kann unter bestimmten Bedingungen als mit ja beantwortet werden, nämlich dann, wenn große Defekte oder ein sogenanntes „ersatzschwaches“ Knochenlager mit schlechter Qualität vorliegen. Da einem osteoinduktiv wirkenden Material keine adjuvanten osteogenen Faktoren beigemischt werden zu brauchen, könnten zudem auch Kosten gespart werden.

#### Resorption und Umbau

Weiterhin wird nach einer Augmentation bis zur erhofften Knochenregeneration eine Primärstabilität erwartet, gleichzeitig aber auch eine angepasste und kontrollierte Resorption.<sup>2</sup> Dies sollte mit einer Substitution des Materials durch neugebildeten Knochen bei intaktem Volumen verbunden sein. Auf bio-

logischer Ebene bedeutet dies, dass Knochenumbau ablaufen muss, also sogenanntes Remodelling, d.h. eine Kopplung von Osteogenese und Knochenabbau. Resorbiert werden soll natürlich zuerst das Ersatzmaterial, das seine „Dienstes getan“ hat. Unter den Begriff Remodelling fällt auch der spätere Umbau des bereits im Augmentat entstandenen neuen Knochens.



#### Biologische Eigenschaften

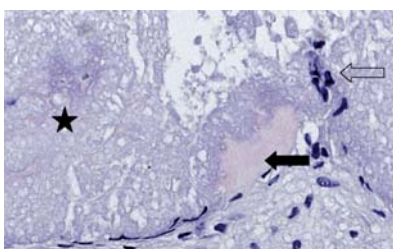
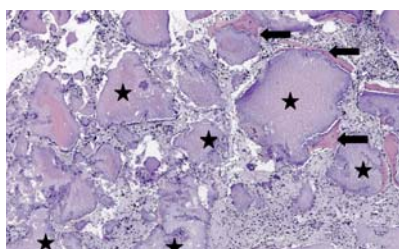
Die Angaben zu den biologischen Eigenschaften der einzelnen Knochenersatzmaterialien sind in der Literatur und nach den Herstellerangaben unterschiedlich. Auch die Meinungen unter den Anwendern divergieren oft stark. Dabei werden synthetische Materialien oft schlechter beurteilt. Eine Osteokonduktivität wird zwar allen Arten der Knochenersatzstoffe zugesprochen, Osteoinduktivität nur den autogenen Knochentransplantaten, manchmal auch noch den allogenen. Die Meinung, dass alloplastische, also synthetische Materialien keine induktiven Wirkungen besäßen, ist weit verbreitet.<sup>36</sup> Auch ihre Resorptions- und Remodellierungsfähigkeiten werden im Vergleich zu auto- und allogenen Stoffen gelegentlich schlechter beurteilt. Die Vorteile der synthetischen Ersatzmaterialien werden stattdessen oft an ihrer unbegrenzten Verfügbarkeit, dem fehlenden Infektions- und Abstoßungsrisiko oder ihrer geringen postoperativen Morbidität festgemacht.<sup>21,36,37</sup> In der Zahnmedizin ist jedoch kaum bekannt, dass es seit Jahrzehnten immer wieder Untersuchungen und Studien an synthetischen Materialien ganz unterschiedlicher Art gegeben hat, für die intrinsische osteoinduktive Eigenschaften beschrieben wurden. Zu den untersuchten Stoffen zählen vor allem die Biokeramiken auf der Basis der Kalziumphosphate, wie

Hydroxylapatite oder  $\beta$ -Trikalziumphosphate. Die Implantation dieser Materialien führte in den meisten Tierversuchen zu einer ektopen Knochenbildung, wobei auch eine Aktivierung oder Hochregulation von BMPs beobachtet werden konnte. Genauere histologische und zellbiologische Untersuchungen ergaben, dass dabei osteogene Vorläuferzellen aktiviert und endogene Proteine

Untersuchungen sind heute fast schon Standard und Bestandteil vieler Veröffentlichungen zum klinischen Einsatz von Knochenersatzmaterialien. Die dabei angewandten histologischen Methoden wie die Knochen dünn-schlifftechnik oder die üblichen Färbungen an entkalkten Präparaten sind jedoch von ihrer Aussagekraft beschränkt, erlauben sie doch nur eine deskriptive Beurtei-

oder gerade ablaufende biologische Vorgänge möglich sind. In der Literatur finden sich bisher nur wenige Studien, in denen mit immunhistochemischen Methoden die Einheilung von Augmentationsmaterial untersucht wurde.<sup>32,39</sup>

In nunmehr seit zwei Jahren laufenden Studien werden immunhistochemische Untersuchungsmethoden angewandt, um das Verhalten eines neuartigen nanokristallinen Knochenersatzmaterials (NanoBone®) während der Einheilung nach Augmentation bei Patienten vor implantologischer Versorgung zu erforschen. Die Auswahl der immunhistochemisch nachzuweisenden Faktoren erfolgte so, dass damit alle möglichen biologischen Vorgänge, die bei der Einheilung zu beobachten sein könnten, charakterisiert werden (Abb. 1). Bestimmte Marker, wie z.B. runx2 oder Alkalische Phosphatase, erlauben die Identifizierung von Knochenvorläuferzellen,<sup>16</sup> Knochenmatrixproteine, wie z.B. Kollagen Typ I oder Osteokalzin, eine Beurteilung der Bildung und Entwicklung der Knochensubstanz.<sup>25,38</sup> Faktoren wie z.B. TRAP oder Kathepsine die Identifizierung von Osteoklasten. Weiterhin wurden für die Osteogenese wichtige Wachstumsfaktoren wie BMPs oder VEGF nachgewiesen. Auch die Angiogenese oder mögliche entzündliche Vorgänge können beurteilt werden.<sup>11</sup>



**Abb. 5:** Region mit noch kaum abgebauten NanoBone®-Granula (Sternchen) in einem lockeren Bindegewebe, vereinzelt frühe Knochenneubildung an der Peripherie der Granula (Pfeile); 61 Jahre, Kammaugmentation, fünf Monate Einheilzeit; H.E.-Färbung. – **Abb. 6:** In ein NanoBone®-Granulum (Sternchen) eindringende Zellen (offener Pfeil), frühe Knochenneubildung (Pfeil), gleiche Biopsie wie in Abb. 5; H.E.-Färbung.

und Wachstumsfaktoren an die Materialien gebunden werden, die als Initiatoren für eine beginnende Osteogenese eine Rolle spielen. Entscheidend für diese Vorgänge war das Vorhandensein von Makro- als auch Mikroporositäten.<sup>13,14,30</sup>

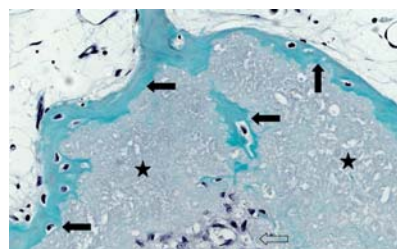
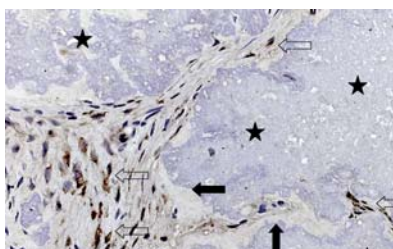
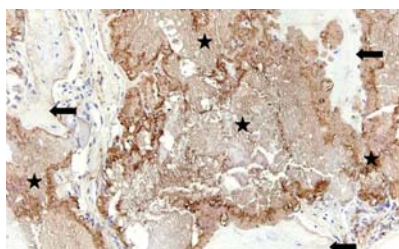
### Histologische Untersuchungen

Neue synthetische Knochenersatzmaterialien werden laufend entwickelt und auf den Markt gebracht. Zwar sind sie in der Zellkultur und im Tierversuch getestet, der Nachweis zu erwartender biologischer Vorgänge im Rahmen der Einheilung im Patienten ist dagegen schwierig. Eine Möglichkeit dazu bietet die feingewebliche Beurteilung von Biopsien, die man aus augmentierten Bereichen z.B. als Bohrkern, bei einem Zweiteingriff gewinnen kann. Solche histologischen

lungen des Zustands der Materialeinheilung und damit nur indirekt Rückschlüsse auf die dabei ablaufenden biologischen Phänomene. Zu diesem Zweck bieten sich neuere Untersuchungsmethoden an, wie z.B. die Immunhistochemie, ein Verfahren, das in der biomedizinischen Forschung schon seit Jahrzehnten etabliert ist. Damit lassen sich auf histologischen Schnitten mithilfe spezifischer Antikörper Stoffe nachweisen und lokalisieren. Manche dieser Stoffe gelten als Marker bestimmter Zellen oder Zellpopulationen, andere findet man extrazellulär als typische Komponenten z.B. der Knochenmatrix. Immunhistochemische Verfahren bieten also die Möglichkeit, Faktoren zu identifizieren, die an zellulären und molekularen Phänomenen beteiligt sind, sodass in Zusammenschau mit anderen histologischen Befunden Rückschlüsse auf abgelaufene

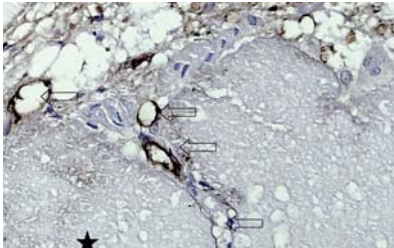
### Nanokristallines Material

Das Knochenersatzmaterial NanoBone® (Fa. ARTOSS, Rostock) besteht aus synthetischem Hydroxylapatit (HA), das in eine poröse Matrix aus Kieselgel (Siliziumdioxid, SiO<sub>2</sub>) eingebettet ist. Die Herstellung erfolgt nicht im Sinterverfahren wie bei anderen Knochenersatzmaterialien, sondern in einem sog. Sol-Gel-Verfahren bei Temperaturen bis 700 °C



**Abb. 7:** NanoBone®-Granula (Sternchen): Braunfärbung zeigt die Anwesenheit von Osteopontin, einem Knochenmatrixprotein, an; Pfeile: neugebildeter Knochen; 72 Jahre, Kammaugmentation, drei Monate Einheilzeit; immunhistochemische Färbung. – **Abb. 8:** Osteoblastenvorläuferzellen (Braunfärbung, offene Pfeile) an der Peripherie von sowie in NanoBone®-Granula (Sternchen) eindringend, schwarze Pfeile: Knochenneubildung; 62 Jahre, Kammaugmentation, sechs Monate Einheilzeit; immunhistochemische Färbung. – **Abb. 9:** Ablagerung von Osteoid (unverkalkter Knochen, schwarze Pfeile) an der Peripherie und im Inneren eines NanoBone®-Granulums (Sternchen), offener Pfeil: eingedrungene Zellen und Gefäße, 67 Jahre, Sinuslift, sechs Monate Einheilzeit; Trichrom-Färbung.

und weiteren Trocknungsprozessen. Durch diese Prozeduren entsteht ein hochporöses Granulat mit Poren vom Nanometer- bis Mikrometerbereich, das nach Anmischung mit Patientenblut verwendet wird.<sup>6,8,10</sup> Neuerdings steht das Material auch in Blockform zur Verfügung. Die bisherigen Anwendungen im orofazialen Bereich umfassen verschiedene Indikationen bei Augmentationen und Defektauffüllungen aller Art einschließ-



**Abb. 10:** Immunhistochemische Anfärbung von Blutgefäßen (Braunfärbung, offene Pfeile) an und in einem NanoBone®-Granulum (Sternchen); 66 J., Sinuslift, sechs Monate Einheilzeit; Färbung gegen von-Willebrand-Faktor.

lich des Sinuslifts (Abb. 2), parodontale Defekte oder bei Periimplantitis.<sup>23</sup> Auch in der Orthopädie, Neurochirurgie und HNO-Chirurgie findet das Material neuerdings Verwendung.<sup>28</sup> Verschiedene tierexperimentelle Studien nach Auffüllung von sogenannten „critical size“-Defekten beim Minischwein und humanhistologische und histomorphometrische Studien hatten bereits gezeigt, dass das Material eine schnelle Einheilung unter knöchernem Umbau zeigt,

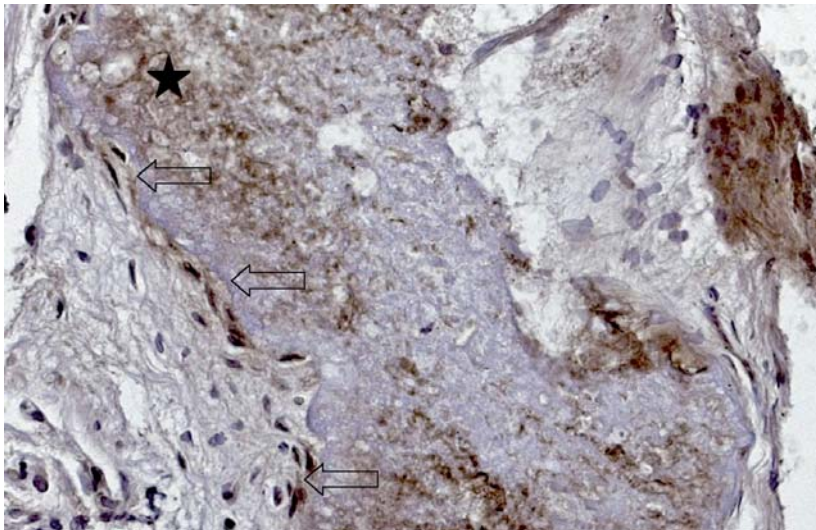
im Empfängerlager resorbiert und in den körpereigenen Knochenumbau integriert wird.<sup>6,9,17–20,26,31</sup> Bereits nach drei Monaten war ein solides Lager für eine primärstabile Implantatinsertion geschaffen.<sup>26</sup> Die experimentelle Implantation in Unterhautfettgewebe und Muskulatur des Schweins führte zu ektopter Knochenbildung (Abb. 3), ein starker Hinweis auf mögliche osteoinduktive Eigenschaften.<sup>12</sup> Im Rahmen einer retrospektiven humanhistologischen Studie, bei der Biopsien aus der Praxis eines der Autoren (F.H.) sowie bundesweit aus weiteren Praxen und Kliniken untersucht werden, konnten erste Ergebnisse an Bohrkernen (Abb. 4) von zwölf Patienten veröffentlicht werden.<sup>11</sup> Sie stammen aus mit NanoBone® augmentierten Bereichen vor allem bei Kammaugmentationen und Sinuslift. Untersuchungen an über 50 weiteren Biopsien sind im Gange.

### Einblicke in die Einheilung

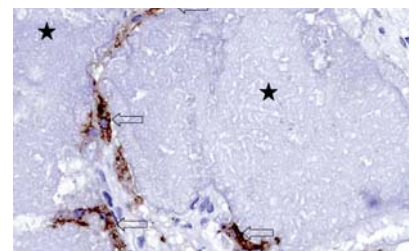
Aufgrund der histologischen Befunde lässt sich folgender Einheilvorgang beobachten:<sup>11</sup> Die als Granula in den Defekt eingebrachten NanoBone®-Partikel durchlaufen einen Transformationsprozess, bei dem sich um und innerhalb der Partikel neuer Knochen bildet. Gleichzeitig kommt es zur Auflösung des Knochenersatzmaterials. In einem ersten Schritt der Einheilung liegen die noch nicht degradierten Granula in einem lockeren, gefäßreichen und zellreichen Bindegewebe (Abb. 5, 13). Aus ihm heraus wandern

Zellen in die Granula ein, teilweise über bindegewebige Ausläufer und Blutgefäße (Abb. 6, 8), ein Vorgang, der typisch für osteokonduktive Materialien ist. Die Porosität von NanoBone® spiegelt sich in der granulären, porösen Matrix der Granula wider (Abb. 5, 6, 9, 10, 12, 13). Wie biophysikalische und Tierversuche ergaben, wird das SiO schon früh aus dem Verbund des Materials gelöst. Nach diesem sogenannten „Matrixwechsel“ wirkt das zurückgebliebene HA wie ein Schwamm und „saugt“ dank seiner Nanoporosität Proteine aus der Umgebung, wahrscheinlich aus dem Knochenlager oder aus dem Serum, das bei der Einbringung freigesetzt oder mit der Blutbeimengung hineingelangte, auf. Dies konnte durch die immunhistochemischen Untersuchungen gezeigt werden (Abb. 7) und ist durch frühere elektronenmikroskopische und biophysikalische Studien belegt.<sup>9</sup> Es bildet sich eine proteinreiche, organische Matrix am HA, die in ihrer Zusammensetzung wahrscheinlich der physiologischen organischen Knochenmatrix entspricht.<sup>6</sup>

Diese Matrix fördert das weitere Einwachsen von Bindegewebe und die Einwanderung von Zellen. Speziell wird sie auch die Anlockung und Differenzierung von Knochenvorläuferzellen fördern. Tatsächlich konnten in der Studie mithilfe der Antikörpertechnik solche Vorläufer identifiziert werden. Vorstadien von Osteoblasten und junge Osteoblasten bevölkern die Regionen zwischen dem Material und dringen in die Granula ein (Abb. 8). Die Osteoblasten beginnen an der Peripherie und im Inneren der NanoBone®-Granula mit der Bildung einer frühen unverkalkten Knochenmatrix, dem sog. Osteoid, das diese bald schalenförmig umhüllt und in das Innere hineinwächst (Abb. 6–9, 13). Diese frühe Osteogenese findet also nicht nur vom Rand her statt, wie dies für autogene Transplantate oder andere Knochenersatzmateri-

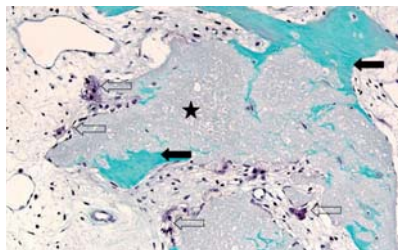


**Abb. 11:** Nachweis von BMP-2 (Braunfärbung) in der Matrix eines NanoBone®-Granulums (Sternchen) sowie in Osteoblasten (offene Pfeile); 55 J., Sinuslift, sechs Monate Einheilzeit; immunhistochemische Färbung. – **Abb. 12:** Markierung von Osteoklasten (Braunfärbung, offene Pfeile) an NanoBone®-Granula (Sternchen); Biopsie wie in Abb. 5 und 6; immunhistochemische Färbung gegen ED1.



alien beschrieben ist, sondern zwischen und in den Granula des Materials. Die typischen Komponenten des Osteoids, wie z.B. Kollagen Typ I, das wichtigste Knochenkollagen, können nachgewiesen werden. Auffällig ist in dieser Phase auch die dichte Vaskularisation im Augmentatlager und das Einwachsen von Blutgefäßen bis in die Granula hinein, was immunhistochemisch zum ersten Mal für ein Knochenersatzmaterial im orofazialen Bereich gezeigt wurde (Abb. 10). In Tierversuchen konnte inzwischen die angiogene Potenz von NanoBone® bestätigt werden.<sup>1</sup> Während dieser initialen Phase der Knochenbildung kommt es auch zu einem verstärkten Nachweis von BMP-2 (Abb. 11), einem der wichtigsten BMPs, das die Knochenbildung fördert. Insbesondere rekrutiert es osteogene Stammzellen und induziert Faktoren, die eine Differenzierung zu Osteoblasten fördern.<sup>4, 5, 7, 29</sup> Das Knochenersatzmaterial scheint BMPs zu absorbieren bzw. am Ort seine Sekretion durch Zellen zu fördern. Damit scheinen wichtige Bedingungen für eine Osteoinduktivität erfüllt zu sein: Anlockung von Knochenstammzellen und Bereitstellung von BMPs.

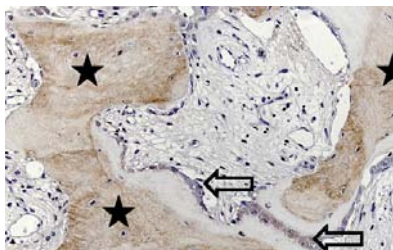
Während der frühen Knochenbildung laufen aber auch schon Abbauvorgänge an: Mithilfe der Immunfärbungen wurden Osteoklasten bzw. deren Vorläufer lokalisiert, die wahrscheinlich ebenfalls angezogen durch die organische HA-Matrix, in Richtung der Granula wandern und dort Resorption durchführen (Abb. 12). Es konnte somit gezeigt werden,



**Abb. 13:** Abbau von NanoBone® durch Osteoklasten (offene Pfeile), parallel Knochenneubildung (schwarze Pfeile); 78 Jahre, Sinuslift, sieben Monate Einheilzeit; Trichrom-Färbung.

dass NanoBone® spezifisch durch Osteoklasten abgebaut wird, im Gegensatz zu anderen Knochenersatzmaterialien, wie z.B. xenogenen Produkten, bei denen es widersprüchliche Befunde zur Resorption durch solche Zellen gibt.<sup>15</sup> Die Histologie zeigte auch, dass man auf und in den NanoBone®-

Granula abgegrenzte Areale nachweisen kann: Zonen der Knochenneubildung und Ablagerung von Knochensubstanz (Apposition) sowie Zonen der Resorption (Abb. 13). Es hat den Anschein, dass somit NanoBone® als „körpereigene Struktur“ oder körpereigener Knochen erkannt wird und in die physiologischen Prozesse von An- und Abbau einbezogen wird, eine Integration in körpereigene Vorgänge im Sinne einer „Biomimetik“. Ent-



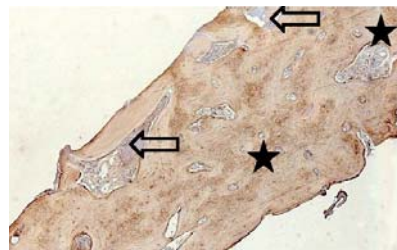
**Abb. 14:** (a) Nachweis von Osteocalcin (Braunfärbung) in der Matrix neugebildeten spongiösen Knochens (Sternchen) nach NanoBone®-Implantation, offene Pfeile: Osteoblasten; 24 Jahre, Sinuslift, elf Monate Einheilzeit; immunhistochemische Färbung; (b) Nachweis von Kollagen Typ I (Braunfärbung, Sternchen) in neugebildetem kompaktem Knochen, Pfeile: NanoBone®-Reste; 63 Jahre, Alveolenauffüllung; immunhistochemische Färbung.

zündliche Veränderungen wurden in allen bisher untersuchten Proben nicht gefunden. Aufgrund der beschriebenen biologischen Vorgänge kann man NanoBone® eher als Knochenaufbaumaterial denn als Ersatzmaterial bezeichnen.

Im Laufe der weiteren Knochenbildung kommt es dann zur Mineralisation des Osteoids. Wie bei allen Osteogenesevorgängen nach Einbringen von Knochenersatzmaterialien entsteht zuerst ein Geflecht- oder Faserknochen, der von seiner biomechanischen Belastung her noch minderwertig ist. Aber auch dieser früh gebildete Knochen unterliegt Umbauvorgängen. Er wird schnell remodelliert und in reifen, lamellären Knochen umgewandelt, wahrscheinlich schon ab der vierten Woche nach Augmentation. Aufgrund der immunhistochemischen Untersuchungen gleicht dieser neugebildete Knochen dem originären Knochen, wie er im Kieferbereich zu finden ist (Abb. 14a, b). Bei zeitnaher Implantation kann sich unter funktioneller Belastung der Knochenumbau verstärkt fortsetzen.<sup>26</sup> Nur geringe Reste von NanoBone® bleiben als kleine inselartige Residualkörper innerhalb der Knochenmatrix liegen. Im Gegensatz zu anderen, z.B. xenogenen Knochenersatzmaterialien, die eventuell Jahre im Knochenlager verbleiben,<sup>33</sup> erfährt NanoBone® damit einen zügigen Ab-

bau. Untersuchungen des neugebildeten Knochens nach langer Einheilzeit, z.B. nach elf bis zwölf Monaten zeigten sowohl kompakten als auch spongiösen Knochen (Abb. 14a, b).

Weitere Untersuchungen sind im Gange und konzentrieren sich vor allem auf die frühen Phasen der Einheilung von NanoBone® und der Aufklärung der osteoinduktiven Phänomene. ◀



Literatur beim Erstautor.

Für die Bereitstellung von Untersuchungsmaterial für die hier vorgestellten Studien danken wir den Kollegen Dr. Heinze (Berlin), Dr. Hoffmann u. Dr. Puschmann (Jena), Dr. Hotz (Sigmaringen), Prof. Jacob (Göttingen), Dr. Klingler (Bad Salzung), Dr. Dr. Meier (Bremerhaven), Dr. Scopp (Berlin), Dr. Sontheimer und Dr. Fries (Issing) sowie den Firmen ARTOSS und Dentaurum Implants für die Unterstützung.

## kontakt

Prof. Dr. med. Werner Götz  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität  
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Welschnonnenstr. 17  
53111 Bonn  
Tel.: 02 28/2 87-2 21 16  
Fax: 02 28/2 87-2 25 88  
E-Mail: wgoetz@uni-bonn.de