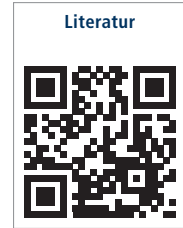


Zur Regeneration von größeren Knochendefekten des zahnlosen Alveolarkamms werden gemäß dem Konzept der gesteuerten Knochenregeneration (GBR) verschiedene Techniken beschrieben. Obgleich die Autoren sich über die Wahl des Knochenersatzmaterials (KEM) nicht einig sind, werden zum Zwecke des Erfolgs dieser Augmentationsmethode die Verwendung einer Barrieremembran sowie die einwandfreie Stabilisierung des Augmentats als wichtigste Faktoren zugrunde gelegt.<sup>1-4</sup>



# Barrieremembranen im Vergleich

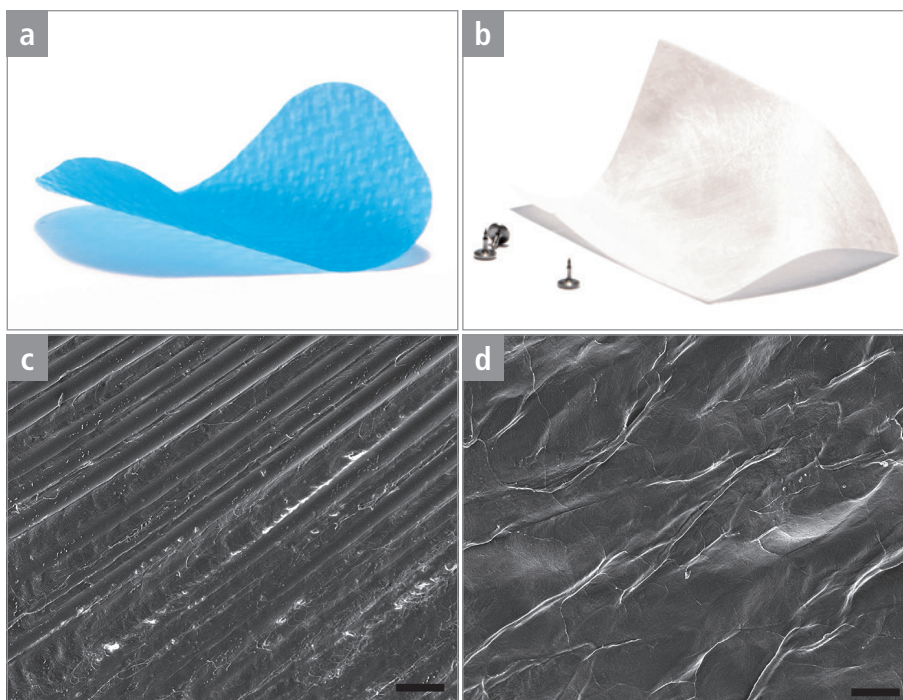
## Nicht resorbierbar vs. bioresorbierbar

Tadas Koržinskas, Dr. rer. nat. Mike Barbeck, Dr. med. Ole Jung, Univ.-Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets, Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. Reinhard Schnettler

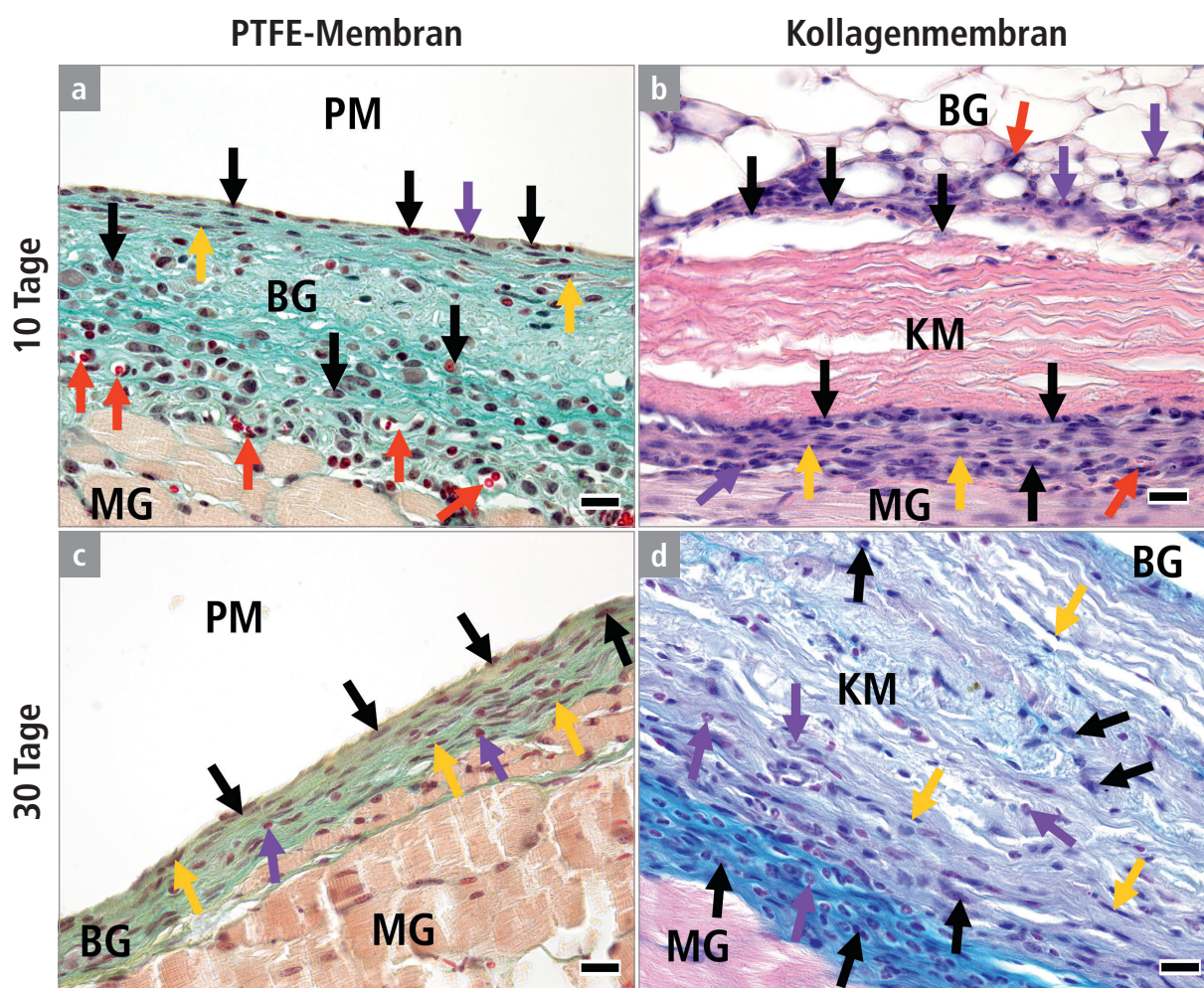
Barrieremembranen lassen sich grob in natürliche und synthetische sowie resorbierbare und nicht resorbierbare Membranen unterteilen.<sup>5-7</sup> Weltweit wird derzeit aufgrund stabiler und valider Langzeitergebnisse und der guten Biokompatibilität vor allem auf resorbierbare xenogene Membranen auf

Basis von Kollagen aus porcinen und bovinen Ursprungsgeweben, wie z. B. dem Pericard, zurückgegriffen (Abb. 1a).<sup>5</sup> Eben die Resorbierbarkeit dieser Biomaterialklasse macht deren Einsatz so erfolgreich, da Kollagenmembranen einen zweiten operativen Eingriff, wie im Falle der nicht resorbierbaren Membranen,

überflüssig machen.<sup>8</sup> Jedoch stellen unter anderem die geringgradigen volumenstabilen Eigenschaften sowie eine mehrfach beobachtete vorschnelle Resorbierbarkeit, insbesondere im Falle von Wunddehiszenzen, auch Nachteile dieser Biomaterialien dar.<sup>9</sup> Aus diesem Grund werden im Falle bestimmter Indikationen, wie beispielsweise bei mehrwandigen ausgedehnten vertikalen Kieferkammdefekten, immer noch nicht resorbierbare Barrieremembranen eingesetzt, welche eine höhere Formstabilität und einen besseren Volumenerhalt aufweisen.<sup>11</sup> Insbesondere Barrieremembranen auf Basis des Polytetrafluorethylen (PTFE) werden aufgrund ihrer guten Biokompatibilität, ihrer hervorragenden Barrierefunktionalität gegen Zell- und Bakterienmigration sowie der Kombinierbarkeit mit strukturverstärkenden Elementen, wie z. B. Titan, und der damit verbundenen Volumenstabilität, bevorzugt eingesetzt (Abb. 1b).<sup>9,12,13</sup> Dabei werden PTFE-basierte Membranen als bioinerte Biomaterialien beschrieben.<sup>14</sup> Es konnte jedoch gezeigt werden, dass nahezu jedes Biomaterial abhängig von dessen physikalischen und chemischen Eigenschaften eine spezifische Entzündungsreaktion hervorruft.<sup>15</sup> Die Schlüssel-



**Abb. 1:** Makroskopische (a und b) und elektronenmikroskopische (c und d) Darstellung der untersuchten PTFE-Membran und der Kollagenmembran.



**Abb. 2:** Histologische Aufnahmen des Implantationsbetts der untersuchten Barrieremembranen am Tag 10 und 30 postoperativ (400-fache Vergrößerung, Maßstabsbalken = 20 µm). **a und c:** PTFE-Membran (PM). **b und d:** Kollagenmembran (KM).

*a und c:* Movat-Pentachrom-Färbung, *b:* Hämatoxylin-Eosin-Färbung, *d:* Alcianblau-Färbung

*Abkürzungen und Pfeile:* Subkutanes Bindegewebe (BG), Muskelgewebe (MG), Makrophage (schwarzer Pfeil), Granulozyten (purpurner Pfeil), Fibroblasten (gelber Pfeil), Blutgefäße (roter Pfeil).

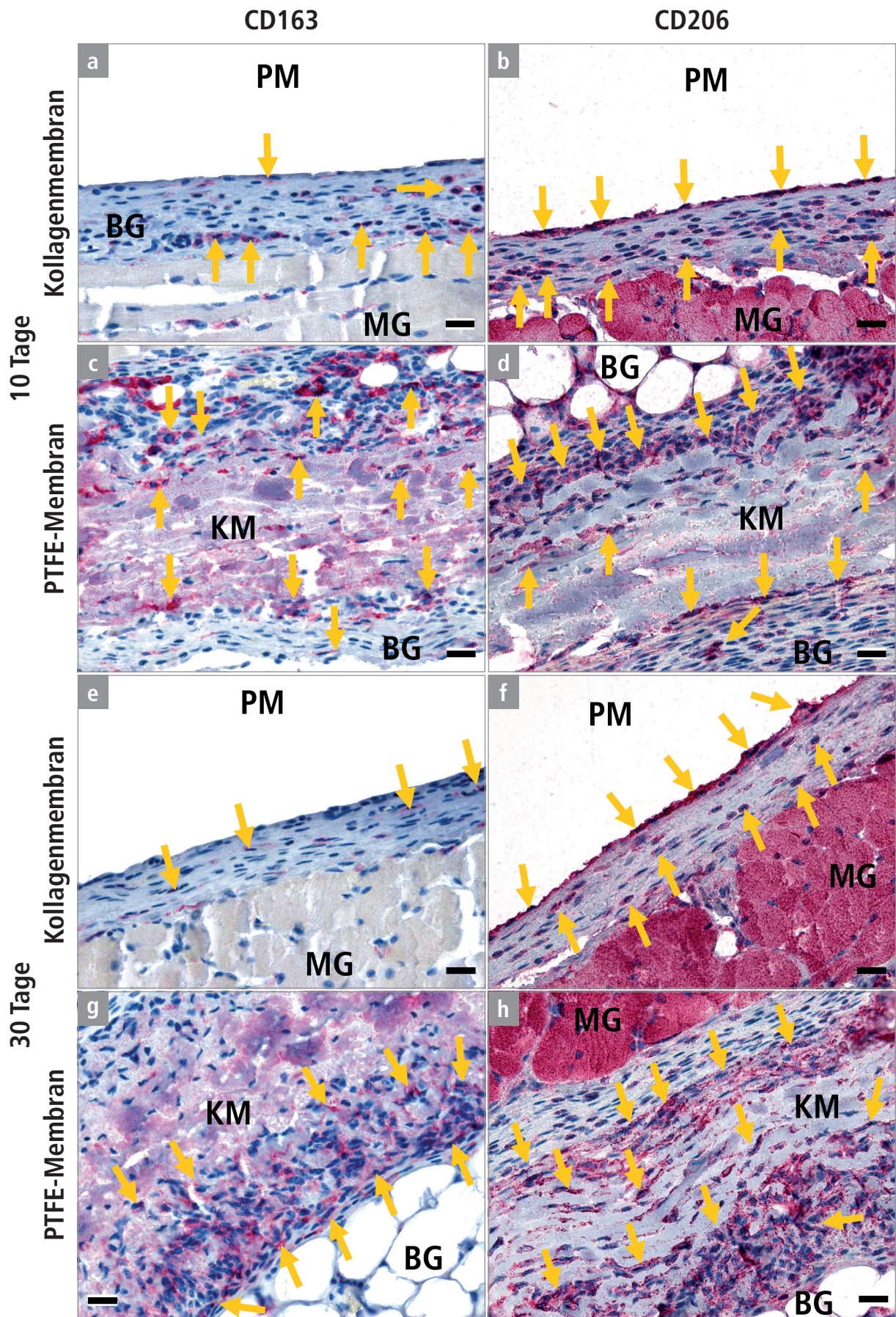
elemente der entstehenden Gewebereaktion sind vor allem Makrophagen, welche aufgrund der Expression einer Vielzahl von immunmodulatorischen Molekülen in proinflammatorische (M1) und antiinflammatorische (M2) Subtypen eingeteilt werden.<sup>16–20</sup> Es wird insgesamt angenommen, dass ein erfolgreicher Einsatz eines Biomaterials von der Biomaterial-vermittelten Induktion einer überwiegend M2-Makrophagen beinhaltenden Gewebsantwort abhängig ist. Im Gegensatz dazu wird eine chronisch proinflammatorische Gewebsantwort mit negativen Ergebnissen wie einer fibrösen Inkapsulation des Materials und dessen Funktionsverlust in Verbindung gebracht.<sup>19,20</sup>

Im Rahmen dieser Studie wurde die Biokompatibilität einer nicht resorbierbaren PTFE-Membran (permamem®, botiss

biomaterials) untersucht (Abb. 1a). Als Kontrollmembran wurde eine bereits in diversen präklinischen und klinischen Studien untersuchte und als biokompatible Biomaterial bewertete Membran (Jason® membrane, botiss biomaterials) eingesetzt (Abb. 1b).<sup>21,23</sup>

Für die Untersuchung der Gewebereaktionen gegenüber den beiden Barrieremembranen wurden BALB/c-Mäuse eingesetzt. Die Membranen wurden in das Unterhautbindegewebe der Interskapularregion implantiert und nach zehn bzw. 30 Tagen mitsamt des umliegenden Gewebes explantiert. Zur Beurteilung der Gewebereaktionen gegenüber den Biomaterialien wurden die gewonnenen Schnittpräparate histochemisch und immunhistochemisch angefärbt. Dabei wurden zwei Antikörperfärbungen zum Nachweis

von pro- und antiinflammatorischen Makrophagen (CD163- bzw. CD206-Antikörper) verwendet. Die histopathologische Analytik der Gewebereaktionen gegenüber den untersuchten Barrieremembranen konzentrierte sich auf die vergleichenden Ausprägungen der (inflammatorischen) Gewebereaktionen unter besonderer Berücksichtigung der beteiligten Zellen, eventueller fibrotischer oder nekrotischer Reaktionen sowie der zellulären Degradation der Biomaterialien.<sup>28,42–44</sup> Die histomorphometrische Messung beinhaltete die vergleichende Bestimmung des Aufkommens pro- und antiinflammatorischer Makrophagen-Subtypen innerhalb der Implantationsareale der beiden Barrieremembranen basierend auf einer bereits mehrfach beschriebenen Technik.<sup>24–28</sup>



**Abb. 3:** Exemplarische mikroskopische Bilder aus den Implantationsarealen der beiden untersuchten Barrieremembranen am 10. (a–d) und 30. Tag (e–h) postoperativ. Mithilfe des Verfahrens der Immunhistochemie wurden sowohl die antiinflammatorischen (CD163) als auch die proinflammatorischen (CD206) Makrophagen (gelbe Pfeile) innerhalb der Implantationsareale der PTFE- und der Kollagenmembran detektiert.

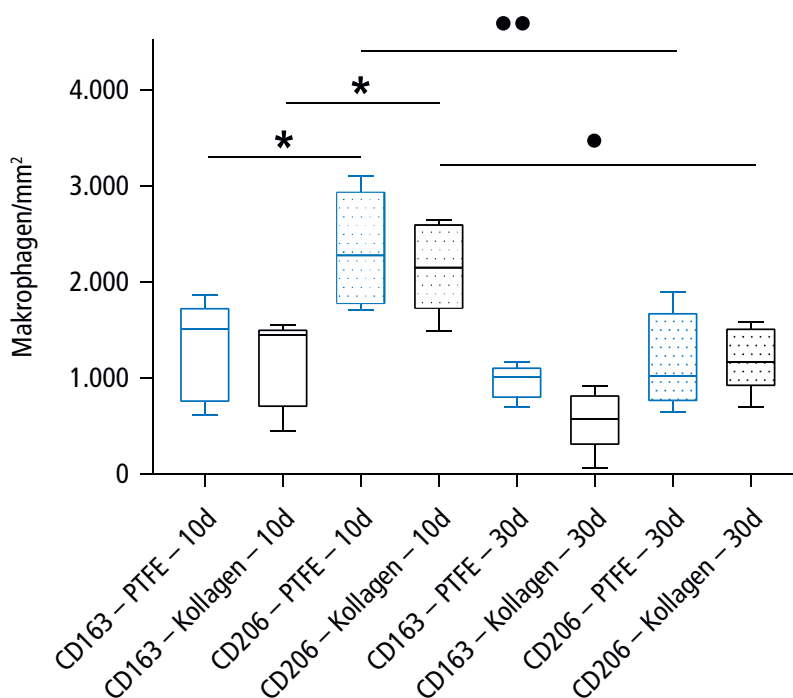
## Ergebnisse der histopathologischen und histomorphometrischen Auswertungen

Mittels der histopathologischen Untersuchung konnte in den Implantationsarealen der PTFE-Membran eine entzündliche Gewebsreaktion in den am zehnten postoperativen Tag entnommenen Proben nachgewiesen werden (Abb. 2a). Zu diesem Zeitpunkt konnten keine Biomaterial-assoziierten mehrkernigen Riesenzellen (BMGCs) detektiert werden. Es konnte auch kein Einwachsen vom Gewebe in die PTFE-basierten Barrieremembranen beobachtet werden. In den Implantationsbetten der Kollagenmembran (Kontrollgruppe) konnte am zehnten postoperativen Tag eine ähnliche Gewebsreaktion beobachtet werden (Abb. 2b).

In den am 30. postoperativen Tag entnommenen Proben der PTFE-Membran-Gruppe konnte eine sichtliche Verschmälerung des reaktiven Zellwands beobachtet werden (Abb. 2c), was im Vergleich zu den Ergebnissen am zehnten postoperativen Tag einen deutlichen Rückgang der Entzündung aufzeigte. Zu diesem Zeitpunkt fanden sich einzelne PTFE-Membran-adhärente multinukleäre Riesenzellen (Abb. 2c). Es konnte jedoch keine Zelleinwanderung oder Gewebsinsprossung in die Membran beobachtet werden. Innerhalb der Implantationsareale der Kollagenmembranen (Kontrollgruppe) konnte am 30. postoperativen Tag eine vergleichbare Gewebsreaktion wie bereits am zehnten postoperativen Tag beobachtet werden (Abb. 2d).

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass am zehnten postoperativen Tag eine vorwiegend proinflammatorische bzw. M2-dominierte Gewebsantwort in beiden Gruppen detektiert wurde (Abb. 3 und 4). Außerdem konnte eine signifikante Reduktion der proinflammatorischen M1-Makrophagen am Tag 30 in beiden Gruppen nachgewiesen werden (Abb. 4). Die Anzahl der CD206-positiven antiinflammatorischen Zellen war in beiden Gruppen zu diesem Zeitpunkt zwar gleich hoch, aber es wurde eine signifikant höhere

## Vergleich der inflammatorischen Gewebereaktion



**Abb. 4:** Ergebnisse der histomorphometrischen Bestimmungen von M1- und M2-Makrophagen innerhalb der Implantationsareale der beiden untersuchten Barrieremembranen (\*/\*•  $p < 0,05$  und \*\*••  $p < 0,001$ ).

Reduktion der M1-Makrophagen in der Gruppe der PTFE-Membran im Vergleich zu der Kollagenmembrangruppe nachgewiesen (Abb. 4). Damit konnte geschlossen werden, dass die signifikant höhere proinflammatorische Gewebsantwort gemessen am zehnten Tag auch im Falle der PTFE-Membran am Tag 30 post implantationem auf eine vergleichbare Anzahl der M1- und M2-Makrophagen reduziert wurde (Abb. 3 und 4).

### Fazit

Die Ergebnisse der präklinischen Studie zeigen, dass die PTFE-Membran eine vergleichbar hohe Anzahl an pro- und antiinflammatorischen Makrophagen hervorrief, so wie auch die Kollagenmembran, deren Biokompatibilität vielfach nachgewiesen wurde. Es kann also geschlossen werden, dass die PTFE-Membran eine vergleichbare entzündliche Gewebsantwort und damit ähnliche Gewebeerträglichkeit wie die Kollagenmembran hervorgerufen hat. Auf Grundlage dieser neuen

Daten kann davon ausgegangen werden, dass die synthetische Membran biokompatibel ist. Das Vorhandensein von Makrophagen im Implantationsbett lässt aber die Einstufung der PTFE-Membran als bioinertes Biomaterial nicht zu.

### Kontakt

#### Dr. rer. nat. Mike Barbeck

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik- und Poliklinik für Mund-,  
Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Arbeitsgruppe Biomaterialien/  
Beschichtungen  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
Tel.: 040 7410532-51  
mike.barbeck@icloud.com  
www.uke.de