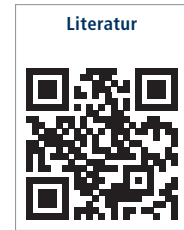


In der dentalen Implantologie sind Knochenersatzmaterialien (KEM) sowohl als Ersatz für dezimierten Knochen als auch zur verbesserten Regeneration defizitärer Knochenlager unverzichtbar. Zum Einsatz können hier natürliche (auto-, allo- und xenogene) sowie synthetische (alloplastische) KEM kommen.<sup>1,2</sup> Den Goldstandard stellt der autologe Knochenersatz dar, wobei hier als entscheidende Nachteile sowohl der zusätzliche operative Eingriff als auch die geringe Entnahmemenge zu sehen sind.



# Gesinterte und ungesinterte xenogene KEM im Vergleich

## Osteokonduktion auf Basis von 2D- und 3D-Daten

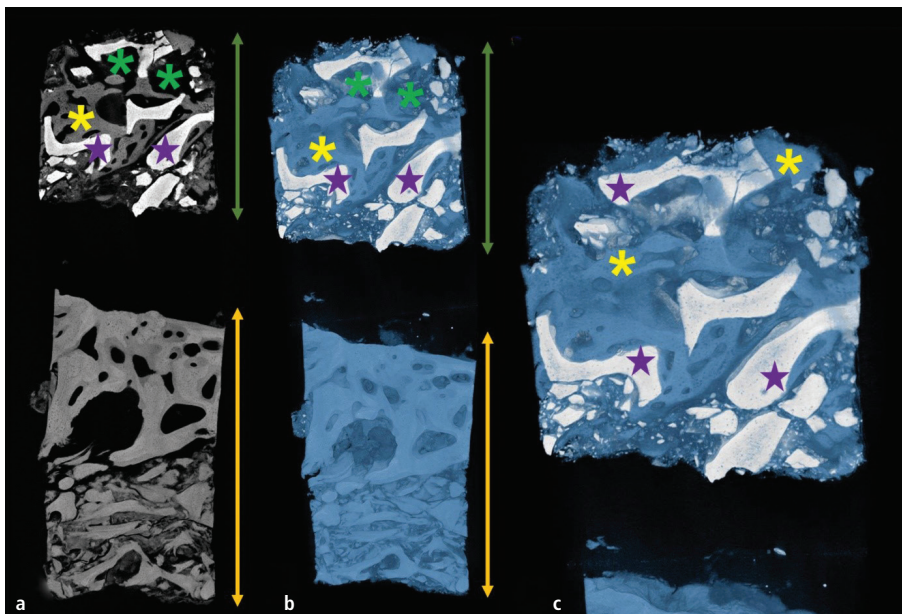
Eleni Kapogianni, M.Sc., Dr. med. Ole Jung, MD, Dr. Mike Barbeck

Die xenogenen KEM, welche beispielsweise aus Rinderknochen gewonnen werden, haben gegenüber den alloplastischen KEM den Vorteil der natürlichen Knochenstruktur.<sup>3</sup> Essenziell ist hierbei jedoch eine korrekte Aufreinigung zur Eliminierung potenzieller Pathogene

und Reduktion der immunogenen Eigenschaften.<sup>4</sup> Es werden aufwendige mehrstufige Verfahren zur Aufreinigung des Ursprungsgewebes angewendet, welche sowohl chemische als auch physikalische Methoden einschließen. Dabei stellen die verschiedenen Aufreinigungs-

methoden immer wieder einen Grund zur Diskussion dar. Neben der Angst vor Materialabstoßungen oder Krankheitsübertragungen spielen befürchtete Unterschiede in der materialunterstützten knöchernen Regeneration immer wieder eine Rolle. So wurde vielfach diskutiert, ob der Temperatur zur Aufreinigung der xenogenen KEM eine entscheidende Rolle zukommt.

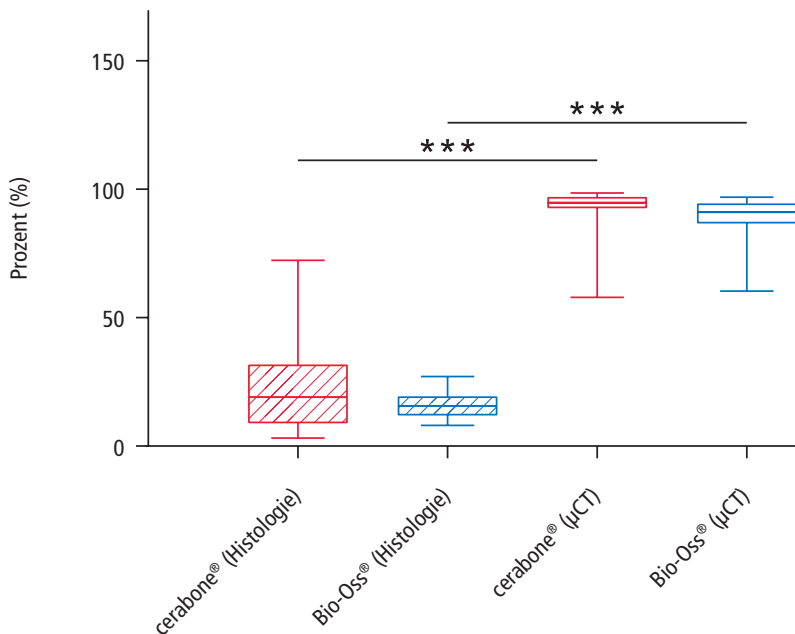
Zwei der am weitesten verbreiteten bovinen Knochenersatzmaterialien werden in der Schweiz (Bio-Oss®, Geistlich Pharma) und in Deutschland (cerabone®, botiss biomaterials) hergestellt. Die beiden Materialien unterscheiden sich deutlich in ihrer Herstellung. Bio-Oss® wird im Rahmen der Aufreinigung auf ca. 300 °C erhitzt und anschließend mit Natriumhydroxid gespült. Im Gegensatz dazu wird cerabone® in einem Hochtemperaturverfahren (Sinterung) stufenweise auf über 1.200 °C erhitzt. Aufgrund der hohen Temperaturen sind außer dem Spülen mit Wasser keine weiteren Schritte bzw. Chemikalien notwendig. Vor Kurzem wurde ein neues bovines Knochenersatzmaterial auf den Markt gebracht, welches in Korea produziert



**Abb. 1:** Exemplarische Rekonstruktion einer mit dem KEM cerabone® versorgten Biopsie. **a)** 2D-Übersicht der Biopsie. **b und c)** 3D-Rekonstruktion der Biopsie.

Grüne Doppelpfeile = Implantationsfläche; gelbe Doppelpfeile = Residualknochen; violette Sterne = xenogenes KEM; gelbe Sterne = neugebildeter Knochen; grüne Sterne = Bindegewebe.

## Osseokonduktivität



**Abb. 2a:** Ergebnisse der Bestimmung des sogenannten materialspezifischen Osteokonduktivitätsindex von cerabone® und Bio-Oss® mittels Histomorphometrie an histologischen Schnitten und µCT im Vergleich.

und sozusagen über eine „Semi-Sinterung“ aufgereinigt wird (Straumann® XenoGraft, Institut Straumann). Hierbei wird der Rinderknochen auf 600 °C erhitzt und anschließend mit Natriumhypochlorit gespült. Allerdings liegen zu diesem Material bisher kaum Daten vor, weshalb kein Vergleich zu Bio-Oss® oder cerabone® stattfinden kann.

cerabone® wurden Werte an neugebildetem Knochengewebe von 0–40 Prozent für den Zeitrahmen zwischen 21 und 28 Tagen, 14–78 Prozent für die Zeitspanne zwischen 42 und 84 Tagen und schließlich 21–30 Prozent nach 168 Tagen bestimmt. Insgesamt zeigte dieser Vergleich der präklinischen Daten, dass die Anwendung der beiden

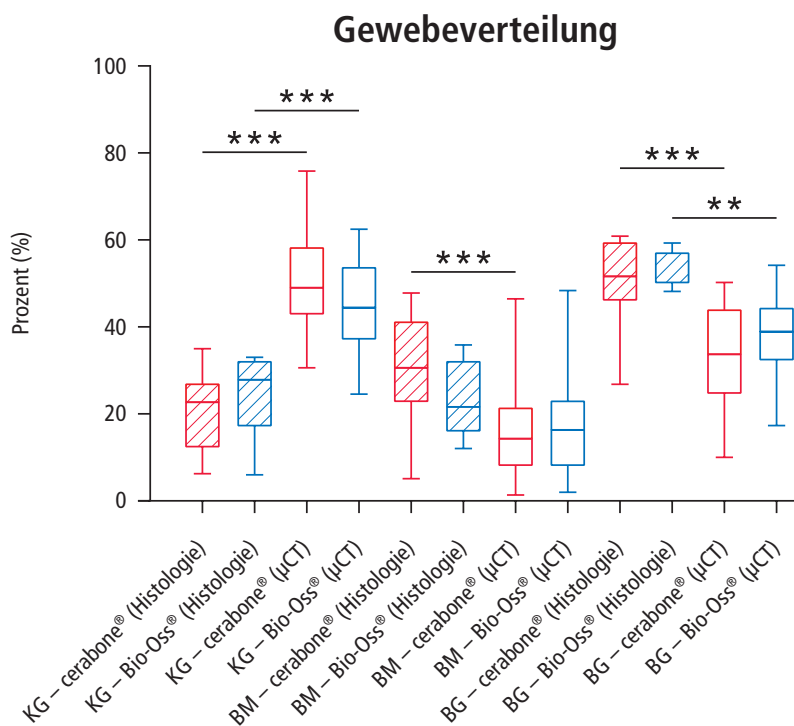
xenogenen KEM zu ähnlichen Ergebnissen führte. Ein ähnliches Bild fanden die Autoren bei der Analyse der klinischen Daten. So wurden ebenso vergleichbare Knochenwachstumsraten nach der klinischen Applikation der beiden xenogenen KEM nach einer Zeitspanne zwischen fünf und acht Monaten gemessen, wobei die Wachstumsraten zwischen 20,1 und 33,4 Prozent nach der Anwendung von Bio-Oss® und zwischen 23,4 und 31,63 Prozent nach der Anwendung von cerabone® lagen.

Analytik der Knochenneubildung durch Messung der osseokonduktiven Materialfunktionalität

Die zuvor beschriebenen Daten wurden jedoch bisher lediglich auf Grundlage von Einzelhistologien von Sinusbiopsien erhoben. Zudem wurde ausschließlich der Gesamtanteil neugebildeten Knochengewebes innerhalb der Implantationslager der KEM bestimmt. Zum Zwecke der besseren Untersuchung der regenerativen Eigenschaften der beiden xenogenen KEM auf Grundlage

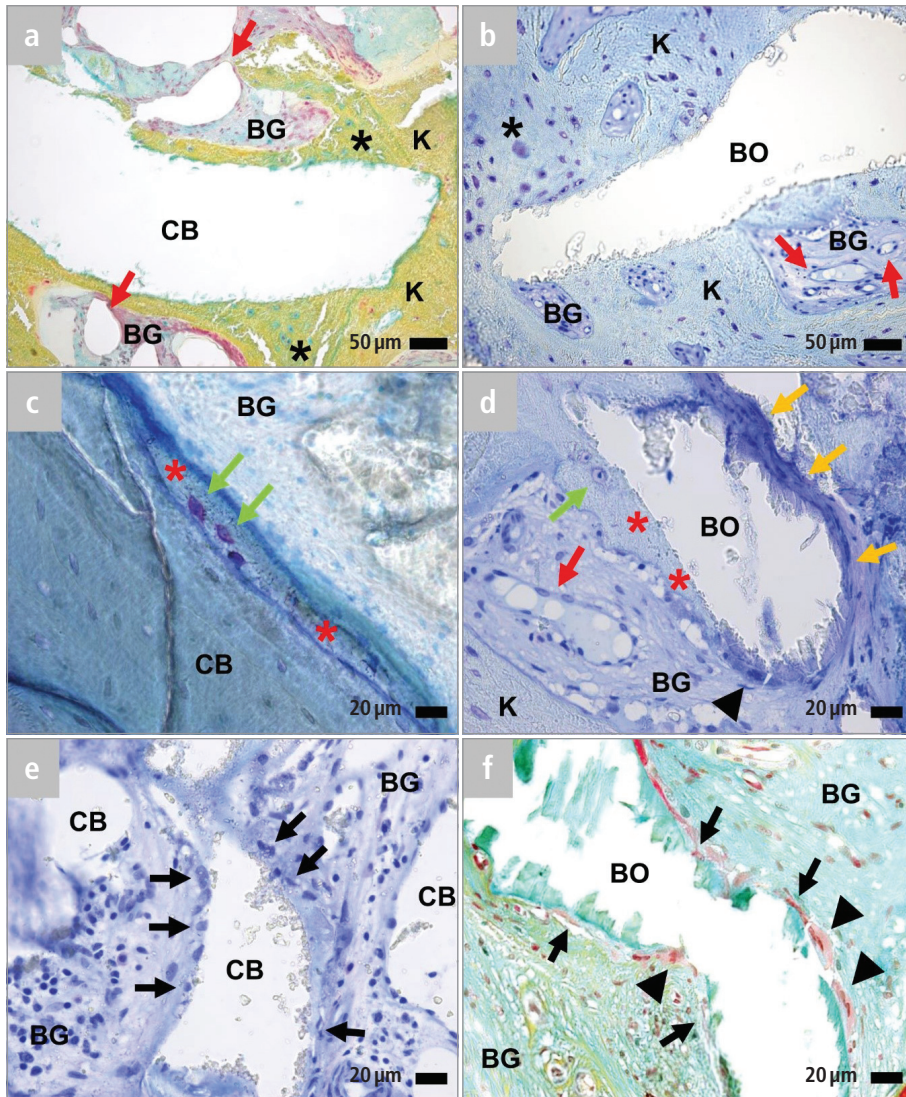
### Datenlage zur regenerativen Wirksamkeit xenogener KEM

Es existieren jedoch bereits Daten aus präklinischen und klinischen Studien zu eben diesem Themenkomplex, welche aufzeigen, dass vergleichbare Werte der Knochenneubildung, des verbliebenen Knochenersatzmaterials und des Bindegewebeanteils im Falle von Bio-Oss® und cerabone® detektiert wurden.<sup>4,8</sup> Diese Ergebnisse weisen bereits darauf hin, dass Bio-Oss® und cerabone® eine vergleichbare biologische Wirksamkeit aufweisen. So zeigten die Literaturrecherchen in einem kürzlich erschienen Review-Artikel von Perić Kačarević et al., dass Knochenwachstumsraten von 8–34 Prozent für einen Zeitraum zwischen 14 und 30 Tagen, 4–57 Prozent für einen Zeitraum zwischen 42 und 84 Tagen und 39–47 Prozent für den Zeitraum zwischen 112 und 168 Tagen in diversen präklinischen Studien im Falle des KEM Bio-Oss® detektiert wurden.<sup>4,5</sup> Im Falle des KEM



**Abb. 2b:** Ergebnisse der histomorphometrischen Analyse der Gewebeverteilung von cerabone® und Bio-Oss® mittels Histomorphometrie an histologischen Schnitten und µCT im Vergleich.  
Signifikanz: \*\*  $p < 0,01$  bzw. \*\*\*  $p < 0,001$   
KG = Knochengewebe; BM = Biomaterial; BG = Bindegewebe





**Abb. 3:** Exemplarische mikroskopische Aufnahmen der Gewebeategration und der Gewebereaktionen. **a, c, e)** cerabone® (CB) und **b, d, f)** Bio-Oss® (BO).

*K: Knochengewebe; BG: Bindegewebe; schwarze Sterne: aktive Knochenneubildung mit aktiven Osteoblasten; rote Pfeile: Blutgefäße; grüne Pfeile: Osteozyten mit umgebender kalzifizierender Knochenmatrix; rote Sterne: Knochenmatrix auf der KEM-Granulatoberfläche; schwarze Pfeile: mononukleäre Zellen auf der Materialoberfläche; schwarze Pfeilspitzen: materialassoziierte multinukleäre Riesenzellen. (a: Movat-Pentachrom-Färbung, b–e: Toluidinblau-Färbung, f: Movat-Pentachrome-Färbung. a und b: 200-fache Vergrößerung, c–f: 400-fache Vergrößerung).*

des Prozesses der Osteokonduktion wurde eine neue Studie durchgeführt. Hierbei wurden die Kontaktflächen der Knochenersatzmaterialgranulate mit dem neugebildeten Knochengewebe vermessen. Auf dieser Grundlage wurde der Osteokonduktivitätsindex der beiden Biomaterialien vergleichend bestimmt.

Dazu wurde einerseits das Verfahren der Mikro-Computertomografie ( $\mu$ CT) eingesetzt, um die regenerativen Eigenschaften der KEM innerhalb kompletter Biopsien (3D-Analytik) zu untersuchen. Die konventionellen  $\mu$ CT-Geräte erreichen bereits eine Ortsauflösung im Mikro-

meterbereich. Deshalb wurde angenommen, dass die  $\mu$ CT-Analyse im Vergleich zu der Analyse histologischer Schnittpräparate einen dreidimensionalen Einblick in die Biopsie und dadurch eine genauere Analyse ermöglichen kann.<sup>6</sup> Zum Vergleich wurde die Einheilung der KEM mittels des Verfahrens der Histomorphometrie an einzelnen histologischen Schnitten (2D-Analytik) analysiert. Dazu wurden Sinusbiopsien beider implantierter Materialien bei insgesamt 20 Patienten sechs Monate post implantationem entnommen und sowohl mit 2D- (Histomorphometrie an histologischen Schnitten) als auch 3D-Verfah-

ren (Histomorphometrie an  $\mu$ CT-Aufnahmen) analysiert (Abb. 1).

Die Ergebnisse der Messungen der materialassoziierten Osteokonduktivität zeigten, dass die beiden xenogenen KEM bezüglich der beiden unterschiedlichen Messmethoden vergleichbare Ergebnisse erzielen (Abb. 2a). Allerdings zeigen die Messungen weiterhin, dass die durch die 2D-Histomorphometrie gewonnenen Ergebnisse signifikant reduzierte Osseokonduktivitätswerte im Vergleich zu den 3D-Daten aufwiesen. Auch die Analyse der Gewebeverteilung innerhalb der Implantationsareale der beiden xenogenen KEM (neugebildetes Knochengewebe, residuales KEM, Bindegewebe) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den verwendeten Messmethoden, aber nicht zwischen der Neubildung von Knochengewebe auf Grundlage der beiden KEM (Abb. 2b). Des Weiteren zeigte die begleitende histopathologische Analyse der Biopsien, dass im Falle beider applizierter KEM vornehmlich neu gebildeter Knochen an den Materialoberflächen nachweisbar war. Im Falle des KEM cerabone® wurden vornehmlich mononukleäre Zellen und Fibroblasten an den Materialoberflächen aufgefunden. Im Falle des xenogenen KEM Bio-Oss® fielen vermehrt multinukleäre Riesenzellen an den Materialoberflächen sowie ein gesteigertes Makrophagenaufkommen auf (Abb. 3).

### Histomorphometrie zur Bestimmung der Gewebeparameter

Das Verfahren der Histomorphometrie bezeichnet die quantitative Untersuchung der mikroskopischen Organisation und Struktur eines Gewebes (z. B. Knochen), insbesondere durch computergestützte Analyse von mikroskopisch erzeugten Bildern. In der Berlin-Analytik GmbH werden dazu zunächst die Schnittpräparate komplett mithilfe eines neuentwickelten Digitalmikroskops (Modell M8, PreciPoint) digitalisiert (Abb. 4a). Dieses Spezialmikroskop stellt eine Zwei-in-Eins-Lösung dar, da es sowohl ein präzises Mikroskop als auch einen flexiblen Scanner

# PRÄZISE 3D-BILDGEBUNG

Zeigen Sie, was in Ihnen steckt – mit der Präzision von *PreXion*.

## EXPLORER PreXion3D

2019 wurde das neue DVT-Gerät *PreXion3D EXPLORER* des japanischen Technologiekonzerns *PreXion* erfolgreich eingeführt. Das extra für den europäischen und US-amerikanischen Markt entwickelte System ermöglicht eine außergewöhnliche Kombination aus präziser Bildgebung, großem Bildausschnitt, geringer Strahlenbelastung, sicherer Diagnostik und digitaler Planung für alle Indikationsbereiche der modernen Zahnheilkunde.

Zeigen Sie, was in Ihnen steckt – mit Präzision von *PreXion*.

**JETZT kostenloses  
Einführungstraining  
vereinbaren.**

(Tel. +49 6142 4078558 | [info@prexion-eu.de](mailto:info@prexion-eu.de))



**PreXion (Europe) GmbH**

Stahlstraße 42-44 · 65428 Rüsselsheim · Deutschland

Tel: +49 6142 4078558 · [info@prexion-eu.de](mailto:info@prexion-eu.de) · [www.prexion.eu](http://www.prexion.eu)





Abb. 4a: Digitalmikroskop Modell M8 (PreciPoint, Freising).

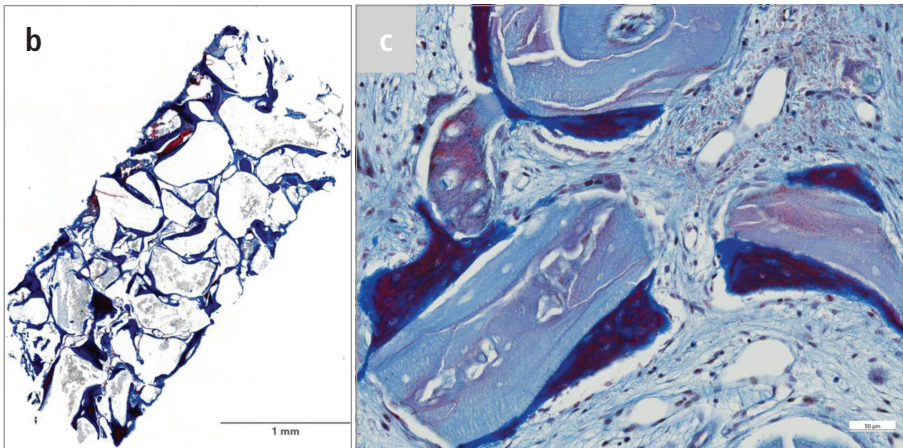


Abb. 4b: „total scan“ einer Sinusbiopsie aus der aktuellen Studie. – Abb. 4c: Detailaufnahme eingeeilter cerabone®-Granulate aus dem Gesamtimplantationsareal zur Messung der Osteokonduktion.

darstellt. Durch das Zusammenspiel von ausgezeichneter Optik und moderner Software, können Bilder der gesamten Probe in hoher Qualität mit 20- bis 60-facher Vergrößerung erstellt werden, die zur präzisen histomorphometrischen Beurteilung dienen. Weiterhin erlaubt dieses Spezialmikroskop in Kombination mit der angepassten Softwarelösung den Zugriff auf Proben von überall und jederzeit auch live, was gerade die Zusammenarbeit über weite Entfernung möglich macht. Ebenso ist es mit der speziell entwickelten Software möglich, die Studiendaten virtuell zu speichern und zu verwalten, sowie Bildanalysen vorzunehmen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde das Mikroskop eingesetzt, um sogenannte „total scans“ der aus den Sinusbiopsien entstandenen Schnittpräparate zu generieren (Abb. 4b). Anhand dieser „total scans“ konnten mittels manueller Markierung sowohl die verschiedenen Gewebefractionen (neugebildetes Knochengewebe, residuales KEM, Binde-

gewebe) als auch die Kontaktflächen der Knochenersatzmaterialgranulate mit dem neugebildeten Knochengewebe vermessen werden (Abb. 4c).

Zukünftig soll es sogar möglich sein, diese wie auch weitere Gewebeparameter automatisiert bestimmen zu lassen. Dazu arbeiten die Firma PreciPoint und die Firma BerlinAnalytix in einem gemeinsamen staatlich geförderten Forschungsprojekt eng zusammen.

#### Fazit

Die gewonnenen Daten bezüglich des Vergleichs der beiden Analysemethoden zeigen eindrücklich, dass sich das herkömmliche  $\mu$ CT als noch nicht präzise genug für die Messungen von genauen Gewebeverteilungen eignet. So werden sowohl das bovine KEM als auch der neugebildete Knochen insbesondere an den Materialoberflächen mit ähnlichen Grauwerten dargestellt, was eine spezifische Zuordnung erschwert.<sup>6</sup> Diese Problematik kann nach wie vor mittels

des präzisen Verfahrens der Histomorphometrie umgangen werden. Somit ist die Erstellung histologischer Schnittpräparate und deren Analyse zum Zwecke der Analytik der Einheilung von KEM weiterhin als Goldstandard anzusehen. In diesem Zusammenhang seien auch einfache, aber spezielle histochemische Färbungen erwähnt, welche unter geringerem Aufwand eine gute Abgrenzung des KEM zu dem neugebildeten Knochengewebe ermöglichen. Dabei ist anzumerken, dass Speziallaboratorien (BerlinAnalytix) neben einem geschulten Team von Wissenschaftlern ein breites Repertoire an Einbett- und Färbemethoden und zudem an histomorphometrischen Messverfahren anbietet, um die Wirksamkeit von KEM und diversen anderen Biomaterialien zu testen. Im Rahmen wissenschaftlicher Ansätze können dabei neue Projekte (ScientiFY) koordiniert und konzipiert werden.

Beide Materialien können aufgrund ihrer sehr guten Dokumentation und langjährigen, etablierten Anwendung im klinischen Alltag als absolut sicher und zuverlässig erachtet werden. Die umfangreichen Studien und wissenschaftlich-klinischen Ergebnisse zu beiden Produkten zeigen weiterhin, dass die beiden KEM (Bio-Oss®, cerabone®) hinsichtlich der knöchernen Einheilung und Fähigkeit zur Osteokonduktion als gleichwertig wirksam betrachtet werden können. Dieser Schluss kann, aufgrund des Fehlens ausreichender wissenschaftlicher Studien und systematischer klinisch-wissenschaftlicher Evidenz für kürzlich registrierte, semigesinterte bovine KEM (z. B. XenoGraft®, creos™ xenogain) nicht gezogen werden.

#### Kontakt



**Dr. Mike Barbeck, PhD**

BerlinAnalytix GmbH  
Ullsteinstraße 108, 12109 Berlin  
mike.barbeck@berlinanalytix.com



**tiologic**  
TWINFIT

conical

plattform

IT'S MY CHOICE.

Entscheiden Sie jederzeit individuell und flexibel, welche Abutmentvariante für Ihren Patienten die beste ist – conical oder platform.

Mehr Informationen  
und Test-OP sichern



25  
Years  
Implantology

**D** DENTAURUM  
IMPLANTS

[www.dentaurum-implants.com](http://www.dentaurum-implants.com)