

In der Knochenregeneration sind noch viele spannende Fragen offen

Internationales Fachsymposium „*Ostim* in Berlin“ diskutierte Ergebnisse aus Grundlagenforschung und klinischen Studien zur Knochenregeneration und Knochenersatzmaterialien

Welche Prozesse laufen beim Knochenabbau ab? Wie kann man Knochenersatzmaterialien in der Entwicklung unter möglichst praxisnahen biomechanischen Parametern in vitro testen? Welche neuen Therapiemöglichkeiten eröffnet ein dreidimensionales Komposit aus Knochenersatzmaterialien und mesenchymalen Stroma-

Unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Søren Jepsen, Universität Bonn, diskutierten sie einen Tag lang Ergebnisse und Konzepte aus der Grundlagenforschung und der zahnmedizinischen Klinik zur Frage der Knochenregeneration und zum Knochenersatzmaterial *Ostim*, das Heraeus Kulzer 2003 zur Internationalen Dental-Schau erstmals präsentiert hatte. Das Symposium knüpfte dabei zum Teil an den Ergebnissen des ersten Symposiums vor einem Jahr in Oxford an.

lung eines Produkts zur Knochen- oder Geweberegeneration geeignet ist, reichen die Ergebnisse aus Züchtungen in statischen Kulturen etc. nicht aus. Vielmehr müssen die regenerativen Eigenschaften auch unter den biomechanischen Belastungen am späteren Einsatzort gegeben sein.

Das in Zürich entwickelte und aktuell mit einem Hochschulpreis ausgezeichnete Bioreaktor-System erlaubt es nun, die Zellproliferation auf einen solchen Biomaterialblock unter wechselnder Druckbelastung, Scherkräften und Spülung zu beobachten. Beim Vergleichsversuch zwischen statischen Kulturen und Bioreaktor zeigte sich, dass die Zellen nur unter biomechanischer Belastung in der Lage waren zu differenzieren. Nur im Bioreaktor gelang es den Zellen, auch in das zu testende Material einzuwandern, während sie sich beim statischen Versuch nur auf der Oberfläche vermehrten. Dies zeige, dass es nötig sei, ein dynamisches Zellkultursystem zu nutzen, um in vitro die Bedingungen in vivo so gut wie möglich nachzuahmen, so Graf-Hausner. Ein solcher Bioreaktor optimiere die Entwicklung von Biomaterialien, er spare Zeit und Kosten und reduziere Tierversuche.

■ Neuer Bioreaktor

Welchen Herausforderungen an neue Knochenersatzmaterialien sich die Forschung stellen muss und was bei den Prozessen beim Knochenauf-, um- und -abbau im Körper noch unbekannt ist und erforscht werden muss, zeigten die beiden ersten Fachreferate. Die Biologin Prof. Dr. Ursula Graf-Hausner, Dozentin für Mikro- und Zellbiologie an der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, stellte

■ Knochenstoffwechsel

Die japanische Zahnärztin und Wissenschaftlerin Dr. Fumiyo Ikeda berichtete über ihre Studien zum Knochenstoffwechsel, die sie in einer internationalen Forschergruppe zur Tumorbiologie am Institut für Biochemie der Universität Frankfurt (Main) betreibt. Dass sich Knochen in einem ständigen Umbauprozess befindet, von Osteoblasten aufgebaut und von Osteoklasten abgebaut wird, ist bekannt. Ist das Gleichgewicht von Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität gestört, sei es durch Einwirkung von außen, genetische Defekte oder Erkrankungen, kommt es zu krank-

ONLINE-SHOP

ANGEBOTEN
RUHIG
TZ GEHEN.

www.mectron.de

zellen für die Knochenrekonstruktion in der Kieferchirurgie? Welche Bewährung zeigt *Ostim* als nanokristalline Hydroxylapatitpaste in der Klinik? Diese und



Angeregte Diskussionen unter den Experten gab es nicht nur in den Pausen. Hier mit Dr. Elyan Al-Machot, Dresden, Dr. Katrin Lorenz, Dresden, Dr. Fumiyo Ikeda, Frankfurt (Main) und Dr. Adrian Kasaj, Mainz (von links)

andere Fragen beleuchteten die Vorträge auf dem internationalen Fachsymposium „*Ostim* in Berlin“, zu dem Heraeus Kulzer Anfang September 2008 gut 30 internationale Experten aus Forschung und Klinik sowie dem eigenen Unternehmen eingeladen hatte.

eine an ihrem Institut entwickelte Methode und Apparatur vor, mit der sich neue Materialien zur Geweberegeneration unter biomechanischer Stimulation in vitro testen lassen. Für die Beurteilung, ob eine Substanz oder ein Biomaterial für die Entwick-

haften Veränderungen des Knochens – Osteoporose, rheumatoide Arthritis, Tumoren, Nekrose etc. Noch nicht völlig geklärt sind jedoch die Prozesse und Signalwege, die dazu führen, dass sich Osteoklasten-Vorläuferzellen aus den hämatopoetischen Zellen zu Osteoklasten entwickeln. Drei Signalwege, die auf die Rezeptoren RANKL und RANK wirken, sind derzeit bekannt. Ikeda untersuchte, welche Rolle das sogenannte c-Jun-Signalmolekül bei der Entwicklung von Osteoklasten spielt. Bei transgenen Mäusen, denen diese Signalsubstanz fehlt, findet man eine hohe Knochendichte, es findet fast kein Zahndurchbruch statt, die Zahl der Osteoklasten ist sehr gering, und die Tiere sind sehr klein.

Prinzipiell sei es möglich, durch ein Unterbrechen der Signalwege die Bildung von Osteoklasten zu verringern, also die für den Knochenabbau verantwortlichen Faktoren zu verringern. Allerdings seien diese Prozesse und der Knochenstoffwechsel sehr komplex und das Unterbrechen einzelner Signalwege sehr schwierig. Die jetzt und in Zukunft zu erwartenden Forschungsergebnisse erlaubten jedoch ein besseres Verständnis dieser Prozesse und helfen auch dabei, die Wirkungen von Knochenersatzmaterialien auf Osteoklasten und Osteoblasten zu untersuchen. So seien in ihrem Labor jetzt auch Tests mit *Ostim* vorgesehen, so Ikeda.

Ebenfalls aus dem Bereich angewandte Grundlagenforschung präsentierte OA Dr. Dr. Ralf Smeets vom Interdisziplinären klinischen Forschungszentrum „Biomat“ aus Aachen Ergebnisse zu seinen Untersuchungen zu einem experimentellen dreidimensionalen Knochenersatzmaterial (3-D-Komposit) für das Decken großer Knochendefekte von mehr als fünf Zentimetern Durchmesser. Grundlage ist ein feines, in Schlauchform hergestelltes Textilgewebe, das den Vorteil einer großen Oberfläche bietet.

Smeets testete dieses Gewebe in der Kombination mit mesenchymalen Stromazellen (MSC) von Ratten, mit denen ein Fibringel beschichtet wurde, und *Ostim*. Im In-vitro-Versuch wurden dann drei verschiedene Agenzien zur Beschleunigung der Zelldifferenzierung zugegeben.

Nach 21 Tagen fanden sich in allen Proben noch vitale MSC. Eine osteogene Differenzierung der Zellen im 3-D-Komposit konnte dabei schon allein durch *Ostim* (nur mit Fibringel, ohne Zusätze) erreicht werden, nur hier war eine Differenzierung zu Knochenzellen zu beobachten. Das Material sei offenbar porös genug für die Zellen, es biete Osteoblasten den passenden Platz und eine schnelle Vaskularisation. „*Ostim* scheint von sich aus die osteoinduktive Differenzierung von mesenchymalen Stromazellen in einem 3-D-Komposit zu fördern. Es ist damit das erste osteoinduktive Material. Bei anderen Knochen-

ersatzmaterialien zeigt sich dieser Effekt nicht,“ so Smeets. Jetzt werden In-vivo-Studien an Tieren durchgeführt und neue Textilstrukturen und Fasern getestet.

Die weiteren Vorträge befassten sich mit der klinischen Anwendung von *Ostim* in der Chirurgie, Implantologie und Parodontologie und stellten zwei neue Verfahren für den internen Sinuslift vor. Dabei wurden im vergangenen Jahr in Oxford erstmals berichtete Ergebnisse um die jetzt neu vorliegenden Daten ergänzt. Die Frage nach möglichen Risiken der in zellgängiger Nanogröße in *Ostim* enthaltenen Hydroxylapatitpartikel wurde nicht erneut erörtert.

Insgesamt berichteten die Referenten von guten und sehr guten Ergebnissen beim Einsatz von *Ostim* in verschiedenen Bereichen, so nach Extraktionen und vor dem Setzen von Implantaten (Prof. Marco Manzotti, Turin, zur Stimulierung der Knochenheilung, Dr. Esteban Barragán, Barcelona, zur Socket Preservation), aber auch in der Parodontalchirurgie (Dr. Adrian Kasaj, Mainz) und beim Aufbau sehr großer Knochendefekte im Oberkieferseitenzahnbereich vor Implantation (beeindruckende Bilder zeigte Dr. Dr. Stefan Schermer, Berlin, zu einer Sinusbodenaugmentation und Aufbau mit *Ostim* und künstlicher Membran nach Verlust der Schneiderschen Membran wegen Zystektomie).

■ Gute Ergebnisse

Von allen Referenten für die klinischen Untersuchungen immer wieder betont wurde, dass *Ostim* im Vergleich zu anderen Materialien meist deutlich bessere Ergebnisse zeige und leichter zu handhaben sei. So berichtete Kasaj, dass sich in der Parodontalchirurgie mit *Ostim* klinisch und statistisch bessere Ergebnisse erzielen lassen, als bei einer reinen Lappen-OP. Allerdings müsse man die Stabilität der Ergebnisse noch abwarten.

Der Umbauprozess in ortständigen Knochen sei im Röntgenbild nicht leicht zu beurteilen, hieß es, aber gerade die Implantologen berichteten, dass sie bei der Aufbereitung des Implantatbetts nach einem Knochenaufbau mit *Ostim* festen Knochen vorgefunden hätten. Zudem eignete sich das Material wegen seiner pastösen, sich gut adaptierenden Darreichungsform für sonst schwierig zu füllende Defekte, so beim internen Sinuslift und beim Decken von Knochendefekten in der Parodontalchirurgie.

Die beiden Verfahren für den internen Sinuslift (Dr. Michele Lopez, Italien, ML-Instrument, Dr. Philip Jesch, Wien, Sinuslift-Pumpe) nutzten gerade diese pastöse Eigenschaft. Gezeigt wurden kleine Apparaturen für ein minimal-invasives, atraumatisches Anheben der Schneiderschen Membran mit gleichzeitigem kuppelförmigen Auffüllen des Hohlraums mit *Ostim* und nachfolgender Implantation. *MM*



Eine internationale Expertenrunde diskutierte auf Einladung von Heraeus Kulzer Anfang September in Berlin Fragen der Knochenregeneration und klinische Ergebnisse zum Knochenersatzmaterial *Ostim*.
Fotos: Bert Wichmann, JP/Kom