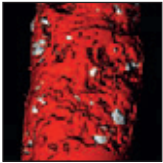


Humanhistologische Auswertung von mineralisiertem Kollagen-Knochenersatzmaterial und rhPDGF-BB für die Knochenregeneration zur Implantatinser-tion in Extraktionsalveolen mit Knochendefekten nach vier und sechs Monaten: Eine Fallserie



Marc L. Nevins, DMD, MMSc¹

Marcelo Camelo, DDS²

Peter Schupbach, PhD³

David M. Kim, DDS, DMSc⁴

Joao Marcelo Borges Camelo, DDS²

Myron Nevins, DDS⁵

In dieser Pilotstudie wurde mineralisiertes Kollagen-Knochenersatzmaterial (MCBS) in Kombination mit rekombinantem humanem thrombozytärem Wachstumsfaktor-BB (rhPDGF-BB) (0,3 mg/ml) in Extraktionsalveolen mit bukkalen Defekten eingebracht. Es wurde untersucht, ob ausreichend Knochen für eine Implantatinser-tion regeneriert werden konnte. Die primäre Ergebnisvariable war die Knochenqualität, die mit Mikro-CT und histologisch gemessen wurde. Bei allen acht Biopsaten, die von acht Patienten stammten, war ein Erfolg zu verzeichnen. Die sekundären Ergebnisvariablen waren die Knochenqualität und -quantität, die klinisch und röntgenologisch sowie anhand der Primärstabilität der Implantate bei der Insertion zu beobachten waren. Die Weichgewebeheilung war ausgezeichnet, und es traten keine Komplikationen auf. In allen Biopsaten war nach vier bzw. sechs Monaten eine stabile Knochenbildung und die Resorption des MCBS zu verzeichnen. Es wurden keine Barrieremembranen verwendet. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2009;29:121–131.)

¹ Klinischer Assistenzprofessor, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Division of Periodontology, Harvard School of Dental Medicine, Cambridge, Massachusetts, USA; Boston Periodontics and Dental Implants, Boston, Massachusetts, USA.

² Direktor, Institute for Advanced Dental Studies, Belo Horizonte, Brasilien.

³ Nebenamtlicher Professor, Department of Periodontics, School of Dental Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

⁴ Assistenzprofessor, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Division of Periodontology, Harvard School of Dental Medicine, Cambridge, Massachusetts, USA.

⁵ Klinischer Privatdozent, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Division of Periodontology, Harvard School of Dental Medicine, Cambridge, Massachusetts, USA.

Korrespondenz an: Dr. Marc L. Nevins, 175 Cambridge Street, Suite 310, Boston, MA 02114, USA; Fax: 617-720-0836; E-Mail: marc_nevins@hms.harvard.edu

Die Resorption des Alveolarkamms nach einer Zahnextraktion ist ein physiologisch unerwünschtes Phänomen, dem sich wahrscheinlich vorbeugen lässt¹. Der Erhalt der Morphologie der Extraktionsalveole wird sehr wichtig, wenn die Insertion eines Implantats für die prothetische Versorgung gewünscht wird². Die Heilung von Extraktionswunden bei Menschen und Tieren ist umfassend erforscht worden. Dazu wurde der Ablauf der Heilung histologisch, röntgenologisch und klinisch ausgewertet^{3–7}. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Resorption des Alveolarkamms an der bukkalen Seite signifikant größer ist als an der lingualen und dass das bukkale Knochen-niveau dadurch reduziert wird^{8–10}. Der Verlust der Knochenkontur beträgt nach sechs Monaten durchschnittlich 3 bis 5 mm und nach einem Jahr 50 %^{11–15}. Die Kammresorption ist nach der Extraktion von Zähnen mit stark gewölbter Wurzel wahrscheinlicher. Dort kann seit der Eruption eine Lücke oder Fenestration vorliegen².

Aktuell werden für die Behandlung von Extraktionsalveolen verschiedene osteokonduktive Materialien mit und ohne Barrieremembran verwendet^{16–19}. Aus den Berichten geht hervor, dass die klinischen Erfolge eine Implantatinser-

tion ermöglichen, aber bei der histologischen Auswertung zeigt sich regelmäßig eine signifikante Retention des Transplantatmaterials^{2, 20-26}. Die Verwendung von mineralisiertem oder demineralisiertem Knochen-Allotransplantatmaterial mit einer Barrieremembran ist gut dokumentiert. Die Verwendung einer Barrieremembran ist jedoch technisch anspruchsvoll. Komplikationen wie Wunddehiscenzen oder eine Membranfreilegung können das Ergebnis beeinträchtigen²⁷⁻³⁰. Es muss also ein Primärverschluss erzielt und erhalten werden, um einer Membranfreilegung und Infektionen vorzubeugen. Man darf dabei nicht übersehen, dass sich bei manchen Tierversuchen in den klinischen Ergebnissen andere Einheilungsmuster zeigten als am humanen Modell³¹.

Dank der Fortschritte in der rekombinanten Gentechnologie sind Zytokine (d. h. Wachstumsfaktoren) inzwischen kommerziell erhältlich. Die Wirksamkeit von rhPDGF-BB (Gem21S, Osteohealth) für die parodontale Regeneration wurde durch die Ergebnisse von Proof-of-principle- und randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen³². In klinischen Studien wurde er eingehend in Kombination mit Knochenersatzgerüsten für die Rekonstruktion des verloren gegangenen Parodonts und des beschädigten Alveolarkamms getestet³³⁻⁴⁰.

Anorganisches bovines Knochen-transplantatmaterial (Bio-Oss, Osteohealth) wird in der parodontalen Regeneration erfolgreich verwendet, um unbezahnte Bereiche zu behandeln und den Knochen der Kieferhöhle zu rekonstruieren⁴¹⁻⁴⁵. Die histologischen Ergebnisse zeigen einen direkten Kontakt zwischen den Transplantatmaterialien und dem neugebildeten mineralisierten Knochen⁴²⁻⁵¹.

Bei mineralisiertem Kollagen-Knochenersatzmaterial (MCBS) (Bio-Oss Collagen, Osteohealth) handelt es sich um ein xenogenes Knochen-transplantatmaterial, das zu 90 % aus bovinem Knochen und zu 10 % aus porcinem Kollagen besteht. Es wird als Knochen-transplantatmaterial verwendet, um die parodontale Regeneration zu induzieren⁵²⁻⁵⁶. Die Wirksamkeit dieses Verfahrens wurde histologisch am humanen Modell nachgewiesen⁵²⁻⁵⁴. Bei der Insertion von MCBS in frische Extraktionsalveolen im Hundemodell blieben die Dimensionen der knöchernen Alveolenwände und das Profil des Kamms erhalten³¹.

Sinnvoll ist eine Methode zur Kammerhaltung, die eine prognostizierbare Regeneration des beschädigten Alveolarfortsatzes ermöglicht und ohne den Einsatz von Barrieremembranen die Knochenneubildung stimuliert. Es hat sich gezeigt, dass MCBS auch rhPDGF-BB bindet und ein geeignetes Trägermaterial mit dem Potenzial für klinische Anwendungen ist^{57, 58}.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit einer Kombination aus rhPDGF-BB und MCBS zum Erhalt des Kamms getestet. rhPDGF-BB und MCBS wurden in Extraktionsalveolen mit Dehiscenzdefekten der bukkalen Wand inseriert. Die Hypothese lautete, dass Defekte in Extraktionsalveolen, die mit rhPDGF-BB und MCBS behandelt werden, nach der Einheilung ausreichend Knochen für eine Implantatinsertion aufweisen.

Material und Methode

Diese Untersuchung wurde als prospektive klinische Einzelcenter-Open-Label-Studie konzipiert und durchgeführt. Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip für die

Wiedereröffnung nach vier bzw. sechs Monaten eingeteilt. Sie gaben vor Beginn der Studie ihre Einwilligung nach Information gemäß der Erklärung von Helsinki.

Die Probanden für die Studie wurden aus der Patientenpopulation ausgewählt, die sich vom 15. Januar bis zum 15. Februar 2007 vorstellte. Sie mussten zwischen 18 und 70 Jahren alt und bereit und fähig sein, das Studienprotokoll einzuhalten. Die Studienteilnehmer unterschrieben die Einwilligung nach Information. Sie mussten mindestens einen Zahn haben, der aufgrund der Diagnose extrahiert werden musste. Es mussten noch > 4 mm Knochen von der Wurzelspitze bis zum Alveolarkamm und > 2 mm Knochen von der Wurzelspitze zum Boden der Kieferhöhle vorliegen. Ausschlusskriterien waren weiterhin: (1) eine akute Sinusitis, eine angeborene Knochenkrankung oder eine Erkrankung des Knochenstoffwechsels oder (2) die Patienten waren Raucher (im Zeitraum von sechs Monaten vor der Studie). Auch schwangere Frauen wurden nicht in die Studie aufgenommen.

In der Voruntersuchung wurde die Eignung für die Studie geprüft. Außerdem wurde die Anamnese erhoben und es fanden extra- und intraorale Untersuchungen statt. Beim chirurgischen Eingriff wurden periapikale Röntgenaufnahmen und Fotos gemacht. Vor dem Eingriff wurde die Dentalprophylaxe durchgeführt.

Beim ersten Behandlungstermin (Tag 0) wurden periapikale Röntgenaufnahmen und Fotos gemacht. Nach einer örtlichen Betäubung (2 % Lidocain mit 1:100000 Epinephrin) wurden Mukoperiostlappen voller Dicke gelöst. Für den Zugang zum Eingriffsbereich und für den Verschluss wurden intrakrevikuläre Inzisionen, gegebenenfalls



Abb. 1a Extraktionsalveole des oberen rechten ersten Prämolars. Der Defekt der bukkalen Wand betrug vertikal 14 mm und horizontal 10 mm. Der Verlust des bukkalen Knochens betrug 10 mm.



Abb. 1b Der Defekt wurde mit einer Kombination aus MCBS und rhPDGF-BB behandelt.



Abb. 1c Der Primärverschluss über dem behandelten Defekt wurde mit einem bukkalen Verschiebelappen erreicht.



Abb. 1d (links) Klinische Ansicht nach der Entnahme eines Biopsats mit dem Trepanbohrer.

Abb. 1e (rechts) In den geheilten Defekt wird ein Dentalimplantat inseriert.



mit vertikalen Inzisionen, geführt. Die Studienzähne wurden extrahiert und die Alveolen von Granulationsgewebe befreit. An jedem Defekt wurden drei Messwerte erhoben (Abb. 1a): Defekttiefe (vertikal von der Spitze des Defekts zum koronalssten Bereich des Knochenkamms); Verlust des bukkalen Knochens (koronaler Bereich des Knochenkamms vertikal zur koronalen Ausdehnung der bukkalen Knochenwand und horizontal am Kamm); Alveolenbreite (an der breitesten Stelle). Der Knochen wurde gegebenenfalls bis zum Mark penetriert, um die Blutung in den Defekt zu stimulieren und den Zugang für Vorläuferzellen und die Angiogenese zu ermöglichen.

Die Extraktionsalveole wurde mit MCBS (Bio-Oss Collagen) gefüllt,

das mit rhPDGF-BB (Gem 21S) getränkt worden war. Es wurde in Inkrementen in den Defekt inseriert (Verhältnis: 250 mg MCBS/0,5 ml rhPDGF-BB) und verdichtet, um die Partikel zu stabilisieren (Abb. 1b). Bei Bedarf wurden für den primären Wundverschluss Entlastungsinzisionen geführt. Der Verschluss erfolgte mit einer Kombination aus vertikalen Matratzen- und Einzelknopfnähten (Abb. 1c).

Die Probanden wurden angewiesen, zweimal täglich eine Mundspülung (0,12 % Chlorhexidin) zu verwenden und den Eingriffsbereich zwei Wochen lang nicht mit der Zahnbürste zu putzen. Außerdem wurden gegen Entzündungen und Schmerzen für sieben Tage orale Antibiotika verschrieben (Amoxicillin 500 mg oder Clindamycin 300 mg;

dreimal täglich), außerdem Ibuprofen (drei Tage lang dreimal täglich 800 mg). Die Patienten erhielten Anweisungen zu den Follow-up-Terminen, wie in der Protokollübersicht (Tabelle 1) ausgeführt.

Bei den Follow-up-Terminen 3, 4 und 5 (Tag 7, 14 und 28) wurden Fotos von den Eingriffsbereichen gemacht. Die Eingriffsbereiche wurden untersucht und mit Gaze gereinigt, die mit Salzlösung getränkt war. Die Weichgewebeheilung wurde nach einem früher beschriebenen Wundheilungsindex beurteilt⁵⁹. Es galten folgende Werte: 1 = komplikationslose Wundheilung ohne gingivales Ödem, Erythem, Eiterung, Patientenbeschwerden oder Lappendehisenz; 2 = komplikationslose Wundheilung mit leichtem gingivalem Ödem, Erythem oder Patienten-

Tabelle 1 Studienprotokoll

Ereignis	Termin Nr.						
	1 (Screening)	2 (Tag 0)	3 (Tag 7)	4 (Tag 14)	5 (Tag 28)	6 (Mon. 3)	7 (Mon. 4 od. 6)
Anamnese (Aufnahmekriterien)	X						
Extraktion und Behandlung*		X					
Periapikale Röntgenbilder	X	X				X	X
Fotos	X	X	X	X	X	X	X
Defektmessungen		X					X
Postoperativ: Anweisungen und Medikation		X					
Orale Untersuchung–WHI**		X	X	X	X	X	X
Dentalprophylaxe	X					X	X [†]
Wiedereröffnung und Biopsie							X
Implantatinsertion							X

*Behandlung = MCBS und rhPDGF-BB.

**Die Einheilung wurde nach einem Wundheilungsindex (WHI) beurteilt.

†Die Prophylaxe erfolgte nach 3 und 6 Monaten für alle Studienteilnehmer.

Tabelle 2 Demografische Angaben zu den Teilnehmern u. chirurgische Messungen (Ausgangssituation*)

Proband	Alter	Geschlecht	Behandlungsareal	MCBS (mg)	rhPDGF (ml)	Defektdimensionen (mm)		
						Vertikal	Breite	Bukkaler Verlust
1	59	M	13	250	0,5	10	11	5
2	49	W	6	375	0,75	20	6	16
3	31	W	5	500	1,0	14	9	12
4	49	W	5	250	0,5	14	10	10
5	36	W	7	375	0,75	12	6	9
6	35	W	8	500	1,0	16	6	14
7	36	W	9	375	0,75	15	6	11
8	42	M	10	375	0,75	12	8	6

*Probanden 1 bis 4: Wiedereröffnung nach 4 Monaten Heilung; Probanden 5 bis 8: Wiedereröffnung nach 6 Monaten.

beschwerden, aber leichte Lappendehiszenz und keine Eiterung; 3 = schlechte Wundheilung mit signifikantem gingivalem Ödem, Erythem, Patientenbeschwerden, signifikanter Lappendehiszenz oder Eiterung. Die Anweisungen zur Mundhygiene wurden bei jedem Termin wiederholt. Beim Termin nach drei Monaten erfolgten die gleichen Untersuchungen. Außerdem wurden pe-

riapikale Röntgenaufnahmen gemacht und die Dentalprophylaxe durchgeführt.

Die chirurgische Wiedereröffnung des Eingriffsbereichs erfolgte nach vier bzw. sechs Monaten (nach dem Zufallsprinzip) unter örtlicher Betäubung mit Lösung eines Mukoperiostlappens voller Dicke. Der freigelegte Knochen wurde untersucht und es wurde festgestellt,

ob noch Transplantatpartikel vorhanden waren. Vor und nach der Wiedereröffnung wurden Fotos von den Eingriffsbereichen gemacht. Mit Trepanbohrern wurden aus der Mitte des behandelten Bereichs Biopsate entnommen (mindestens 2 mm breit und 7 mm tief) (Abb. 1d). Die Biopsate wurden mit dem Trepan intakt in Formalin eingebettet. Diese nicht dekalzifizierten Kno-

chenbiopsate wurde gescannt. Die Daten wurden mithilfe eines dreidimensionalen Mikro-CT (mCT 40, Scanco Medical) quantifiziert.

Dann wurden in die regenerierten Bereiche Dentalimplantate (SIHS Dental Implants) inseriert, wenn die Primärstabilität erzielt werden konnte (Abb. 1e). Zum Zeitpunkt der Implantatinsertion wurden Fotos gemacht und nach der Insertion periapikale Röntgenaufnahmen angefertigt. Alle Probanden erhielten nach drei und sechs Monaten eine Dentalprophylaxe.

Die primäre Ergebnisvariable war die Knochenqualität gemäß der Histologie und dem Mikro-CT. Die sekundären Ergebnisvariablen waren die Knochenqualität (die anhand der klinischen Fotos von der Wiedereröffnung, der periapikalen Röntgenaufnahmen und der Primärstabilität der Implantate bei der Insertion ermittelt wurde), die Weichgewebeheilung nach dem Wundheilungsindex und das Auftreten von unerwarteten Komplikationen im Heilungsverlauf.

Ergebnisse

Klinische Befunde

Die Angaben zu allen acht Probanden (insgesamt acht Eingriffsbereiche) aus der Ausgangssituation sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Heilung verlief bei allen unauffällig und es traten keine unerwarteten Komplikationen auf. In allen acht Bereichen war die Knochenqualität bei der Wiedereröffnung ausreichend für die Insertion von Implantaten mit Standardgröße und die Entnahme des Biopsats mit dem Trepanbohrer. Bei der klinischen Beobachtung zeigte sich in allen Bereichen eine feste, knochenartige Substanz, sowohl nach vier als



Abb. 2 Mikro-CT-Scan eines Biopsats, der den Knochen (rot) und das MCBS (weiß) zeigt.

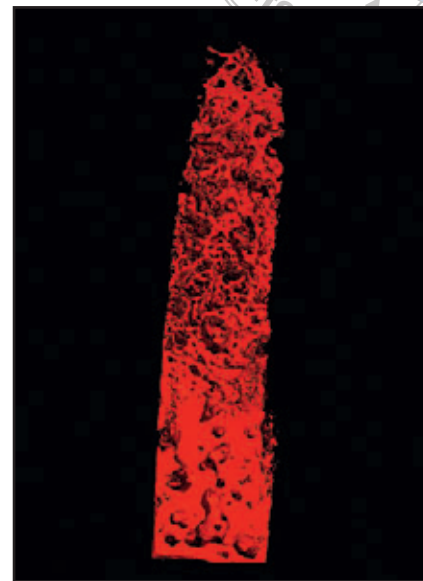


Abb. 3 Längsschnitt, der nur Knochen zeigt.

auch nach sechs Monaten. Nach der Lappenlösung waren nur noch minimale Mengen von Transplantatpartikeln erkennbar.

Mikro-CT-Befunde

Die Biopsate zeigten nach vier bzw. sechs Monaten stabilen neuen Knochen, wobei noch einige MCBS-Partikel vorhanden waren (Abb. 2). Das MCBS und der neue Knochen wurden in den dreidimensionalen Querschnitten direkt in engem Kontakt festgestellt. In den Biopsaten waren überall reichlich Knochenbälkchen zu erkennen (Abb. 3).

Histologische Befunde

In den Biopsaten zeigte sich nach vier bzw. sechs Monaten die Bildung

von stabilem neuem Knochen, mit engem Kontakt zwischen dem neuen Knochen und dem restlichen MCBS (Abb. 4 bis 7). Es lagen Osteozyten mit ausgedehnten Osteoidlinien mit Osteoblasten vor. Die restlichen MCBS-Partikel wiesen an der Oberfläche Demineralisierungslinien in engem Kontakt mit mehrkernigen Riesenzellen auf (Abb. 8). Ein Großteil der MCBS-Oberfläche war von neuem Knochen umgeben. Zapfenförmige Ausläufer und Haversche Kanäle waren zu sehen. In isolierten Bereichen des Knochenmarks wurden Eosinophile festgestellt.

Histomorphometrische Befunde

Gestützt auf die Mikro-CT-Auswertung war der durchschnittliche Prozentsatz an neuem Knochen (23,2 %

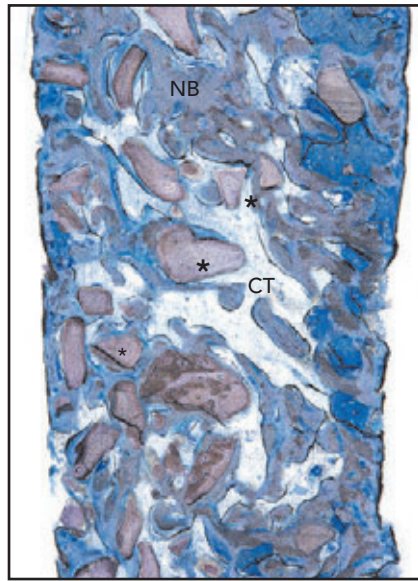
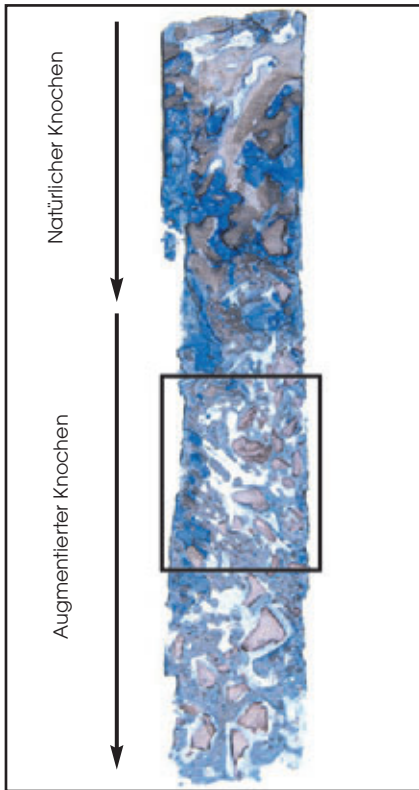


Abb. 5 Stärkere Vergrößerung des Bereichs aus Abb. 4: MCBS-Partikel (Sternchen), neuer Knochen (NB) und Bindegewebe (CT).

Abb. 4 (links) Biopsat mit augmentiertem und natürlichem Knochen.

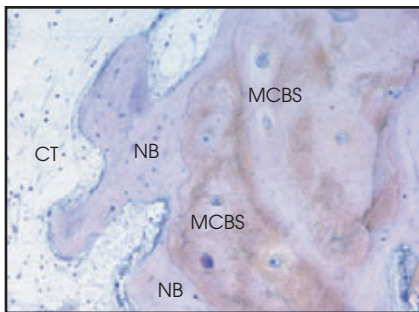


Abb. 6 MCBS-Partikel (Bio-Oss) mit benachbartem neugebildetem Knochen. NB = neuer Knochen; CT = Bindegewebe.

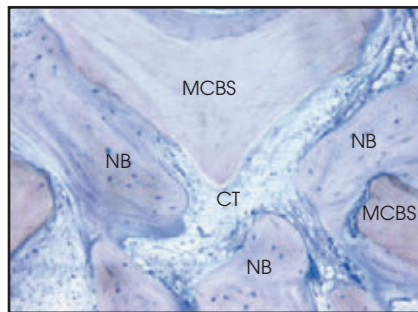


Abb. 7 Histologischer Schnitt, der die Bildung von stabilem Knochen und das Remodeling zeigt. Die MCBS-Partikel sind von neuem Knochen (NB) umgeben. CT = Bindegewebe.

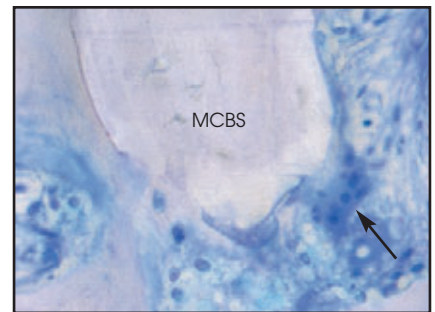


Abb. 8 Demineralisierung eines MCBS-Partikels durch eine mehrkernige Riesenzelle (Pfeil).



Abb. 9a Die Extraktionsalveolen wurden von Granulationsgewebe befreit und kürettiert, sodass die bukkalen Defekte zu erkennen waren.



Abb. 9b Es lag ein adäquates Knochen-
volumen für die Entnahme eines Biopsats mit dem Trepanbohrer vor.

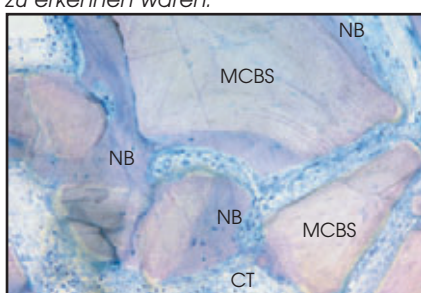


Abb. 9c Die stärkere Vergrößerung zeigt die Bildung von neuem Knochen (NB) um die MCBS-Partikel und das Remodeling der MCBS-Partikel mit Resorption und Ersatz durch neuen Knochen.

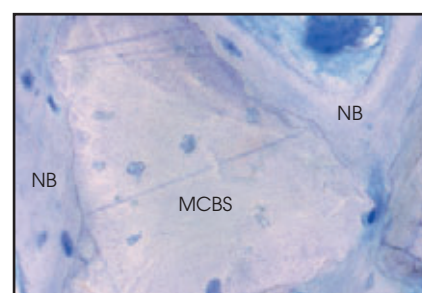


Abb. 9d Ein weiterer Schnitt zeigt den engen Kontakt zwischen MCBS-Partikeln und neuem Knochen (NB).

$\pm 3,2 \%$), restlichem MCBS ($9,5 \% \pm 9,1 \%$) und Weichgewebe ($67,3 \% \pm 11,6 \%$) in der Vier-Monatsgruppe dem durchschnittlichen Prozentsatz an neuem Knochen ($18,2 \% \pm 2,1 \%$), restlichem MCBS ($17,1 \% \pm 7,0 \%$) und Weichgewebe ($64,7 \% \pm 7,1 \%$) in der Sechs-Monatsgruppe vergleichbar.

Abbildung 9 zeigen das beschriebene Vorgehen und die Befunde bei einem Probanden, dem das Biopsat nach sechs Monaten Einheilung entnommen worden war.

Diskussion

In diesem Bericht wird gezeigt, dass rhPDGF-BB in Kombination mit MCBS das Potenzial besitzt, Extraktionsalveolen mit bukkalen Knochendefekten zu regenerieren. Die klinischen Ergebnisse nach vier bzw. sechs Monaten zeigten den Erhalt der Form des Alveolarkamms. So konnten alle acht Patienten ohne Komplikationen im Heilungsverlauf Implantate erhalten.

Die aus den Studienarealen entnommenen Biopsate wurden mit dem Mikro-CT ausgewertet und für die histologische Analyse bearbeitet. Diese osteopromotive Transplan-

tatkombination stimulierte die Knochenneubildung und konnte den Knochenstoffwechsel anscheinend hochregulieren. Die Mikro-CT-Scans zeigten MCBS-Partikel, die von Wirtsknochen umgeben waren. Somit stammten die Knochenbiopsate tatsächlich aus den transplantierten Bereichen. Alle acht Biopsate waren ähnlich. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede zwischen den Vier- und Sechs-Monatsgruppen festgestellt.

Die histologische Analyse bestätigte, dass die MCBS-Partikel von neuem vitalem Knochen umgeben waren. An der Oberfläche lagen Osteoide mit den dazugehörigen

Osteoblasten vor. Sowohl in den Vier- als auch in den Sechs-Monatsbiopsaten wurden Knochenremodelingseinheiten festgestellt. Sie zeigten die erwartete Abfolge der Ereignisse der Knochenreifung. Das Vorliegen der mehrkernigen Riesenzellen an den MCBS-Partikeln war mit gegenläufigen Linien verbunden, was auf eine aktive Resorption der Partikel hindeutete. Das ermöglichte den Umbau des Wirtsknochens, wie sich an den Osteoiden und Osteoblasten im Bereich der Resorption zeigte. Dies steht im Gegensatz zu mehreren Studien mit Xenotransplantatmaterial oder MCBS, die nur ein minimales Remodeling oder einen minimalen Abbau der Xenotransplantatpartikel zeigten^{19, 25, 31, 60}. Der Nutzen des MCBS-Gerüsts in Kombination mit dem potenten mitogenen Wachstumsfaktor rhPDGF-BB für die Regeneration von fortgeschrittenen bukkalen Knochendefekten, die zum Zeitpunkt der Zahnextraktion behandelt werden, ist anscheinend ausgezeichnet. Diese Methode schneidet im Vergleich zur Verwendung von rekombinantem humanem Wachstumsfaktor Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) für die Behandlung solcher Defekte gut ab. Es gab in dieser Studie keine Kontrollgruppe ohne Behandlung, weil Fiorellini et al.¹⁶ und Nevins et al.² gezeigt haben, dass ein signifikanter Teil der bukkalen Knochenwand resorbiert wird, wenn Zähne mit stark gewölbter Wurzel gezogen werden. Ohne Behandlung konnte z. B. nur in neun von 20 Arealen (45 %) ein Implantat ohne zusätzliches Knochenimplantat inseriert werden. Zum Vergleich: 18 von 21 Arealen (88 %), die mit rhBMP-2 behandelt worden waren, konnten ein Implantat erhalten. Nevins et al. berichteten vom Kammerhalt mit einem Xenotransplantat allein, ohne Membran, zur Behandlung von

Extraktionsalveolen ohne Defekte². Es gibt reichlich Nachweise, die die Verwendung von Knochenersatzmaterialien mit Membran unterstützen. Aber in der vorliegenden Studie ging es darum, die Knochenregeneration ohne Verwendung von Membranen zu erzielen.

Simion et al. zeigten eine signifikante Kammaugmentation mit rhPDGF-BB in Kombination mit einem Xenotransplantatblock³⁷. In dieser Studie wurden drei Behandlungskohorten verglichen: In Gruppe A wurde ein deproteinisierter boviner Knochenblock in Kombination mit einer Kollagenmembran verwendet, in Gruppe B wurde der Block mit rhPDGF-BB getränkt und in Gruppe C wurde der mit rhPDGF-BB getränkte Block mit einer Kollagenmembran bedeckt. Die histologische Untersuchung der Biopsate der Gruppe B zeigte eine signifikante Menge an neugebildetem Knochen, der den resorbierten Xenotransplantatblock ersetzt hatte. In den Arealen der Gruppe A trat eine Dehiszenz des Transplantats auf und die Areale der Gruppe C zeigten eine signifikant geringere Knochenentwicklung.

Ein wichtiges Ergebnis von Simion et al. ist die Dokumentation des Remodeling des Xenotransplantats³⁷. Die Partikel wiesen, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, demineralisierte Säume auf, ebenso wie Anzeichen eines intensiven physiologischen Remodeling. Das stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Es bestätigt, dass rhPDGF-BB die osteogene Wundheilung hochregulieren kann. In dieser Studie zeigten sowohl die Vier- als auch die Sechs-Monatsgruppen die Resorption des MCBS und seinen Ersatz durch vitalen Knochen. Im Gegensatz dazu hieß es in früheren Berichten, Xenotransplantate seien zwar osteokonduktiv, würden aber

nicht resorbiert und ersetzt, wenn sie bei Parodontaldefekten, Extraktionsdefekten, für die Kammaugmentation oder den Sinuslift verwendet werden⁴¹⁻⁴⁵. Die vorliegenden histologischen Befunde dokumentieren mehrkernige Riesenzellen an der Oberfläche der MCBS-Partikel mit Resorptionslakunen und Demineralisierungssäumen.

Für die vorliegende Untersuchung wurde MCBS gewählt, wegen seiner biologischen und mechanischen Eigenschaften und der gut dokumentierten Daten zur Verbindung und Freisetzung in Kombination mit rhPDGF-BB^{57, 58}. Dieses Biomaterial ist für natürliche Knochendefekte geeignet, ohne dass Schrauben oder Membranen verwendet werden müssen. Es ermöglicht die optimale Umgebung für die Einheilung, die durch den Wachstumsfaktor begünstigt wird. So wird keine Membran benötigt, die anscheinend die Vorläuferzellen aus dem Periost blockiert.

Die Einschränkungen des MCBS-Gerüsts hängen seiner schwammartigen Konsistenz zusammen. Es ist fraglich, in welchem Umfang damit überhaupt eine dreidimensionale Struktur gebildet werden kann. Das hier verwendete klinische Vorgehen erhöhte das Volumen des Transplantats, das in den Defekt inseriert wurde. So wurde die Kompression wieder ausgeglichen. Dies erwies sich als effektive Möglichkeit, ein Knochenvolumen zu generieren, das für die Implantatinsertion unter prothetisch optimalen Bedingungen geeignet war. Es sind noch weitere Forschungsarbeiten notwendig, um zu untersuchen, wie sich das Transplantat in offeneren Defekten verhält.

Schlussfolgerungen

Ein mineralisiertes Kollagen-Knochenersatzmaterial in Kombination mit rhPDGF-BB wurde erfolgreich zur Behandlung von Extraktionsalveolen mit bukkalen Defekten verwendet. Das primäre Ergebnis der Knochenqualität wurde durch das Mikro-CT und die histologische Analyse unterstützt. Die Knochenquantität wurde während des Eingriffs für die Implantatinsertion visuell beurteilt. In allen acht Arealen wurde die Primärstabilität der Implantate erzielt. Die Vier- und Sechs-Monatsbiopsate waren identisch. Dieses Behandlungsprotokoll kann die klinische Behandlungsdauer auf vier Monate verkürzen.

Danksagung

Diese Studie wurde durch ein Stipendium von Osteohealth unterstützt.

Literatur

1. Carlsson GE, Thilander H, Hedegård B. Histologic changes in the upper alveolar process after extractions with or without insertion of an immediate full denture. *Acta Odontol Scand* 1967;25:21–43.
2. Nevins M, Camelo M, De Paoli S, et al. A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:19–29.
3. Huebsch RF, Hansen LS. A histopathologic study of extraction wounds in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969;28:187–196.
4. Amler MH, Johnson PL, Salsman I. Histologic and histochemical investigation of human alveolar sockets healing in undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Assoc* 1960;61:32–44.
5. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, et al. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: A clinical and histologic study in humans. *J Periodontol* 2003;74:990–999.
6. Pietrokovski J, Massler M. Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *J Prosthet Dent* 1967;17:21–27.
7. Evian CI, Rosenberg ES, Coslet JG, Corn H. The osteogenic activity of bone removed from healing extraction sockets in humans. *J Periodontol* 1982;53:81–85.
8. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003;30:809–818.
9. Johnson K. A study of the dimensional changes occurring in the maxilla following closed face immediate denture treatment. *Aust Dent J* 1969;14:370–376.
10. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005;32:212–218.
11. Lam RV. Contour changes of the alveolar process following extractions. *J Prosthet Dent* 1960;10:25–32.
12. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:313–323.
13. Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, et al. A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol* 1997;68:563–570.
14. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol* 1998;69:1044–1049.
15. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, et al. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:581–586.
16. Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol* 2005;76:605–613.
17. Sclar AG. Preserving alveolar ridge anatomy following tooth removal in conjunction with immediate implant placement. The Bio-Col technique. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1999;7:39–59.
18. Artzi Z, Nemcovsky CE, Tal H. Efficacy of porous bovine bone mineral in various types of osseous deficiencies: Clinical observations and literature review. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:395–405.
19. Norton MR, Odell EW, Thompson ID, Cook RJ. Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: A human histologic study. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:775–783.
20. Nevins M, Mellonig JT, Clem DS 3rd, Reiser GM, Buser DA. Implants in regenerated bone: Long-term survival. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:34–45.

21. Fugazzotto PA. Success and failure rates of osseointegrated implants in function in regenerated bone for 6 to 51 months: A preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:17–24.
22. Buser D, Dula K, Lang NP, Nyman S. Long-term stability of osseointegrated implants in bone regenerated with the membrane technique. 5-year results of a prospective study with 12 implants. *Clin Oral Implants Res* 1996;7:175–183.
23. Becker W, Clokie C, Sennerby L, Urist MR, Becker BE. Histologic findings after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium micro screws into extraction sockets: Case reports. *J Periodontol* 1998;69:414–421.
24. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol* 2000;71:1015–1023.
25. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:137–143.
26. Froum S, Cho SC, Rosenberg E, Rohrer M, Tarnow D. Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze-dried bone allograft: A pilot study. *J Periodontol* 2002;73:94–102.
27. Nevins M, Mellonig JT. Enhancement of the damaged edentulous ridge to receive dental implants: A combination of allograft and the GORE-TEX membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:96–111.
28. Nyman S. Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1991;18:494–498.
29. Simion M, Trisi P, Maglione M, Piattelli A. A preliminary report on a method for studying the permeability of expanded polytetrafluoroethylene membrane to bacteria in vitro: A scanning electron microscopic and histological study. *J Periodontol* 1994;65:755–761.
30. Simion M, Trisi P, Maglione M, Piattelli A. Bacterial penetration in vitro through GTAM membrane with and without topical chlorhexidine application. A light and scanning electron microscopic study. *J Clin Periodontol* 1995;22:321–331.
31. Araújo M, Linder E, Wennström J, Lindhe J. The influence of Bio-Oss Collagen on healing of an extraction socket: An experimental study in the dog. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:123–135.
32. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, et al. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol* 2005;76:2205–2215.
33. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE, Nevins M. Periodontal regeneration in human Class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:213–225.
34. Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol* 2003;74:1282–1292.
35. McGuire MK, Kao RT, Nevins M, Lynch SE. rhPDGF-BB promotes healing of periodontal defects: 24-month clinical and radiographic observations. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:223–231.
36. Nevins M, Hanratty J, Lynch SE. Clinical results using recombinant human platelet-derived growth factor and mineralized freeze-dried bone allograft in periodontal defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27:421–427.
37. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: A histologic study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:415–423.
38. Canullo L, Trisi P, Simion M. Vertical ridge augmentation around implants using e-PTFE titanium-reinforced membrane and deproteinized bovine bone mineral (bio-oss): A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:355–361.
39. Simion M, Rocchietta I, Dellavia C. Three-dimensional ridge augmentation with xenograft and recombinant human platelet-derived growth factor-BB in humans: Report of two cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27:109–115.
40. Nevins ML, Mellonig JT. Site development for implant placement: Regenerative and esthetic techniques in oral plastic surgery. In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner-Lynch LA (eds). *Tissue Engineering*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2008:119–131.
41. Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, et al. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-Gide. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:321–331.
42. Camelo M, Nevins ML, Lynch SE, Schenk RK, Simion M, Nevins M. Periodontal regeneration with an autogenous bone-Bio-Oss composite graft and a Bio-Gide membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:109–119.
43. Fugazzotto PA. GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membranes. Part 1: Histologic results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:361–369.
44. Fugazzotto PA. GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membranes. Part 2: Clinical results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:599–605.
45. Wallace SS, Froum SJ, Cho SC, et al. Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (Bio-Oss) with absorbable and nonabsorbable membranes placed over the lateral window: Histomorphometric and clinical analyses. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:551–559.
46. Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1995;6:155–163.

47. Skoglund A, Hising P, Young C. A clinical and histologic examination in humans of the osseous response to implanted natural bone mineral. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:194–199.
48. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1997;8: 117–124.
49. Zitzmann NU, Schärer P. Sinus elevation procedures in the resorbed posterior maxilla. Comparison of the crestal and lateral approaches. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:8–17.
50. Araújo MG, Carmagnola D, Berglundh T, Thilander B, Lindhe J. Orthodontic movement in bone defects augmented with Bio-Oss. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2001;28:73–80.
51. Cardaropoli G, Araújo M, Hayacibara R, Sukekava F, Lindhe J. Healing of extraction sockets and surgically produced—augmented and non-augmented—defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005;32: 435–440.
52. Nevins ML, Camelo M, Lynch SE, Schenk RK, Nevins M. Evaluation of periodontal regeneration following grafting intrabony defects with Bio-Oss collagen: A human histologic report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:9–17.
53. Hartman GA, Arnold RM, Mills MP, Cochran DL, Mellonig JT. Clinical and histologic evaluation of anorganic bovine bone collagen with or without a collagen barrier. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:127–135.
55. Nevins ML, Camelo M, Rebaudi A, Lynch SE, Nevins M. Three-dimensional micro-computed tomographic evaluation of periodontal regeneration: A human report of intrabony defects treated with Bio-Oss collagen. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:365–373.
55. Sculean A, Chiantella GC, Windisch P, Arweiler NB, Brex M, Gera I. Healing of intra-bony defects following treatment with a composite bovine-derived xenograft (Bio-Oss Collagen) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide PERIO). *J Clin Periodontol* 2005;32:720–724.
56. Reddy KP, Nayak DG, Uppoor AS. A clinical evaluation of anorganic bovine bone graft plus 10% collagen with or without a barrier in the treatment of class II furcation defects. *J Contemp Dent Pract* 2006;7:60–70.
57. Stephan EB, Renjen R, Lynch SE, Dziak R. Platelet-derived growth factor enhancement of a mineral-collagen bone substitute. *J Periodontol* 2000;71:1887–1892.
58. Jiang D, Dziak R, Lynch SE, Stephan EB. Modification of an osteoconductive anorganic bovine bone mineral matrix with growth factors. *J Periodontol* 1999;70: 834–839.
59. Mohammadi M, Shokrgozar MA, Mofid R. Culture of human gingival fibroblasts on a biodegradable scaffold and evaluation of its effect on attached gingiva: A randomized, controlled pilot study. *J Periodontol* 2007;78:1897–1903.
60. Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli A. Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: A histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:835–840.