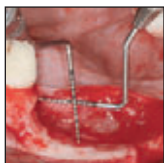


Vertikale Kammaugmentation mit einem Block equiner Herkunft, der mit rhPDGF-BB getränkt wurde: Eine histologische Studie am Hundemodell



Massimo Simion, MD, DDS¹/Myron Nevins, DDS²/Isabella Rocchietta, DDS³/Filippo Fontana, DDS⁴/Emilio Maschera, MD, DDS⁵/Peter Schupbach, PhD⁶/David M. Kim, DDS, DMSc⁷

In dieser präklinischen Studie wurde die Wirksamkeit von gereinigtem rekombinantem humanem thrombozytärem Wachstumsfaktor (rhPDGF-BB) in Kombination mit einem neuartigen Hydroxylapatit equiner Herkunft und einem Kollagenblock (eHAC) untersucht. Dazu wurde die vertikale Knochenregeneration in Defekten kritischer Größe ausgewertet, mit denen eine lokalisierte Alveolarkammatrophy im Unterkiefer simuliert wurde. Zusätzlich wurde die Auswirkung einer Barrieremembran auf die Knochenregeneration mithilfe eines Wachstumsfaktors untersucht. Bei 12 ausgewachsenen Foxhounds wurden nach Entfernung aller vier unteren Prämolare Defekte erzeugt, die eine starke lokalisierte knöchernen Atrophie simulierten. Drei Monate später wurden die Defekte folgendermaßen transplantiert: Gruppe A: nur eHAC-Block; Gruppe B: eHAC-Block + Kollagenmembran; Gruppe C: eHAC-Block + rhPDGF-BB; Gruppe D: eHAC-Block + rhPDGF-BB + Membran. Die Tiere wurden nach fünf Monaten eingeschläfert. Die transplantierten Bereiche wurden histologisch, röntgenologisch und klinisch untersucht. Die Gruppen A und B (Kontrolle) zeigten wenig bis gar keine vertikale Knochenregeneration. Gruppe C zeigte eine signifikante vertikale Knochenregeneration, mit dichtem, gut vaskularisiertem Knochen und hohem Knochen-Implantat-Kontakt. Die Transplantatpartikel waren rasch durch neugebildeten Knochen ersetzt worden. In Gruppe D, bei der eine Barrieremembran verwendet worden war, war die robuste Knochenregeneration im Vergleich zu Gruppe C weniger offensichtlich. Wie in der ersten Studie dieser Serie wird die Bedeutung des Periosts als Quelle von Knochenvorläuferzellen bei wachstumsfaktor-vermittelten regenerativen Verfahren untersucht. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2009;29:229-239.)

Massimo Simion und Myron Nevins haben zu gleichen Teilen zu diesem Artikel beigetragen.

¹ Professor und Leiter, Department of Periodontology, School of Dentistry, Universität Mailand, Italien; Institute for Dental Research and Education, Mailand, Italien.

² Klinischer Privatdozent, Department of Oral Medicine, Infection, and Immunity, Division of Periodontics, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

³ Forschungsassistent, Department of Periodontology, School of Dentistry, Universität Mailand, Italien; Institute for Dental Research and Education, Mailand, Italien.

⁴ Forschungsassistent, Department of Periodontology, School of Dentistry, Universität Mailand, Italien; Institute for Dental Research and Education, Mailand, Italien.

⁵ Privatpraxis, Mailand, Italien; Institute for Dental Research and Education, Mailand, Italien.

⁶ Nebenamtlicher Professor, School of Dental Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

⁷ Assistenzprofessor, Department of Oral Medicine, Infection, and Immunity, Division of Periodontics, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

Korrespondenz an: Prof. Massimo Simion, Institute for Dental Research and Education, Viale Tunisia 48, 20100 Mailand, Italien; E-Mail: msimion@studiosimion.it

In der Entwicklung der Hilfsmittel für die Knochenregeneration sind signifikante Fortschritte zu verzeichnen. Trotzdem ist es häufig immer noch sehr schwierig, einen stark atrophierten unbezahnten Alveolarkamm effektiv vertikal wiederherzustellen. Für das erfolgreiche langfristige Überleben und die Funktion von Implantaten ist die Wiederherstellung der vertikalen Knochenhöhe in diesen atrophierten Kiefersegmenten entscheidend. Für das Management des stark atrophierten Alveolarknochens gibt es verschiedene Behandlungsalternativen¹⁻⁶, darunter Bone-Splitting, Distraktionsosteogenese, forcierte Zahneruption, gesteuerte Knochenregeneration und autogene Onlay-Knochentransplantate. Jedes dieser Verfahren ist zwar sinnvoll, aber bei allen können Komplikationen auftreten. Bei einem starken Abbau des Alveolarknochens ist der Erfolg nachweislich eingeschränkt. Autogene Knochentransplantate bleiben vielleicht die wichtigste Methode zur Augmentation des stark atrophierten Alveolarknochens.

Autogene Knochentransplantate sind eine ideale Matrix. Sie liefern immunologisch kompatiblen Knochen mit lebensfähigen Knochenvorläuferzellen und reifen Osteoblasten, ein effektives osteokon-



duktives Gerüst und zahlreiche Wachstumsfaktoren als Signalmoleküle, die für die optimale Knochenregeneration erforderlich sind⁷. Die Verwendung autogener Transplantate ist allerdings häufig durch begrenzte Entnahmemöglichkeiten sowie Schmerzen und Morbidität im Spenderbereich eingeschränkt oder unmöglich⁸.

Das Tissue Engineering kann eine sinnvolle und attraktive Alternative zu den aktuellen Behandlungsmodalitäten für das chirurgische Management einer starken Kieferatrophie sein. Rekombinant hergestellter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB (rhPDGF-BB) kann möglicherweise bei der Behandlung des stark atrophierten Alveolarknochens eine wichtige Funktion übernehmen⁹⁻¹¹, dank seiner guten chemotaktischen und mitogenen Wirkung auf solche Zielzellen wie das parodontale Ligament und den Alveolarknochen und seine entscheidende Rolle bei der Angiogenese. Simion et al. haben bei schweren Alveolarkammdefekten im Unterkiefer eine signifikante vertikale Knochenregeneration erzielt. Sie verwendeten im Hundemodell einen deproteinierten bovinen Knochenblock, der mit rhPDGF-BB getränkt war¹². In einem humanen Fallbericht wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Dort wurde vor der Implantatinsertion in den Seitenzahnbereich des Unterkiefers ein mit rhPDGF-BB getränkter boviner Block verwendet¹³. In beiden Studien waren wegen der Knochenregeneration, die durch den Wachstumsfaktor vermittelt wurde, autogene Transplantate nicht erforderlich.

Die Insertion einer anwenderfreundlichen Matrix mit dem entsprechenden Wachstumsfaktor und entsprechenden Freisetzungsmechanismen spielt bei der erfolgrei-

chen Knochen- und Geweberegeneration eine entscheidende Rolle. Ein Knochenblock equinen Ursprungs aus Hydroxylapatit und Kollagen (eHAC) war offensichtlich biokompatibel. Außerdem ließ er sich bei der Behandlung von atrophierten knöchernen Oberflächen im Hundemodell leicht handhaben¹⁴. In der aktuellen Studie wurde die Sicherheit und Effektivität des eHAC-Blocks für die Erzielung einer vertikalen Knochenaugmentation bei schweren Defekten kritischer Größe im Unterkiefer am standardisierten Hundemodell untersucht. Der Block war mit rhPDGF-BB getränkt und wurde entweder mit oder ohne eine Kollagenbarrieremembran verwendet.

Material und Methode

Das Studienprotokoll wurde im Einverständnis mit dem Ethischen Komitee Biomatech in Lyon, Frankreich, genehmigt und durchgeführt.

Zahnextraktion und Defekterzeugung

12 Foxhounds (jeder mindestens 25 kg schwer) wurden für die Studie ausgewählt. Für die Erzeugung eines Alveolarknochendefekts kritischer Größe, bei dem die bukkale und die linguale Knochenplatte fehlten, wurden alle vier unteren Prämolare beidseitig extrahiert. Die Kammhöhe und -breite wurde mit rotierenden und Handinstrumenten chirurgisch reduziert. Die Defekte wurden mit Dimensionen von 20 bis 25 mm mesiodistal, 7 bis 8 mm apikokoronal und 10 mm bukkolingual standardisiert (Abb. 1a). Der primäre Wundverschluss erfolgte mit Einzelknopfnähten (CV-5, W. L. Gore & Associates). Vor und unmittelbar nach dem Eingriff wurden periapi-

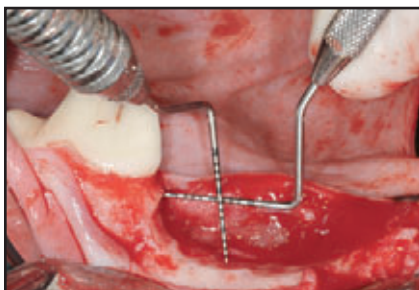


Abb. 1a Anfänglicher Defekt kritischer Größe, der 3 Monate vor der Augmentation erzeugt wurde.

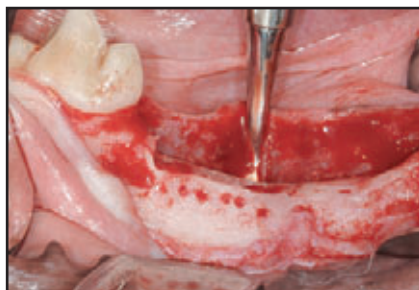


Abb. 1b Vor dem regenerativen Verfahren wurden im Unterkiefer Lappen voller Dicke gelöst. Die Kortikalis wurde perforiert, um die Blutung zu fördern.

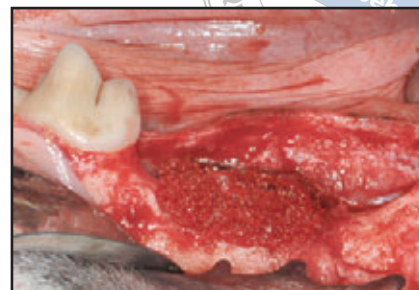


Abb. 2 Ein Knochenblock aus Hydroxylapatit und Kollagen (eHAC) wurde auf der atrophierten Oberfläche im Unterkiefer platziert und mit zwei mesialen und distalen Titanimplantaten fixiert. An 14 Stellen (Gruppen C und D) wurde der Block vor der Insertion in den Defekt mit rhPDGF-BB angereichert.



Abb. 3 Ein Bereich mit eHAC + rhPDGF-BB (Gruppe C) nach 5 Monaten gedeckter Einheilung. Das Volumen des Kamms und der vollständige Verschluss des Weichgewebes sind gut zu erkennen.



Abb. 4a Klinische Wiedereröffnung eines Bereichs der Gruppe C. Die Implantate sind vollständig von knochenähnlichem Gewebe bedeckt.



Abb. 4b Biopsat der Gruppe C mit Knochenneubildung innerhalb der Deckschrauben.

kale Röntgenaufnahmen gemacht. Die Fäden wurden nach 10 bis 14 Tagen entfernt.

Vertikale Kammaugmentation

Um einen chronischen knöchernen Defekt zu schaffen, wurde vor der Augmentation eine dreimonatige Wartezeit eingehalten. Bei dem Eingriff wurden beidseitig im Unterkiefer bukkale und linguale Mukoperiostflappen gelöst. Sie erstreckten sich von der mesialen Seite des Eckzahns bis zur distalen Seite des ers-

ten Molars. Von der Defektoberfläche wurde das gesamte restliche Weichgewebe entfernt. Mit einem runden Karbidbohrer wurde die Kortikalis perforiert, um das Knochenmark freizulegen (Abb. 1b). Ein eHAC-Knochenblock (Geistlich Pharma) wurde sorgfältig an den knöchernen Defekt angepasst und mit zwei Titanimplantaten (3,3 x 10 mm, Speedy Groovy, Nobel Biocare) stabilisiert. Sie durchdrangen sowohl den Block als auch die natürliche Kortikalis im Unterkiefer (Abb. 2). Dann wurden die Implantate mit Deckschrauben versehen.

In dieser Studie wurden vier Kohorten gebildet. Gruppe A, eine der beiden Kontrollgruppen, erhielt nur einen eHAC-Knochenblock. Gruppe B, die zweite Kontrollgruppe, erhielt den eHAC-Knochenblock in Kombination mit einer resorbierbaren Kollagenmembran (Bio-Gide, Geistlich Pharma) zur Abdeckung. In Gruppe C wurden die Tiere mit einem eHAC-Block behandelt, der mit rhPDGF-BB (Osteohealth) getränkt war. In Gruppe D wurden die Tiere mit einem eHAC-Block behandelt, der mit rhPDGF-BB getränkt war und mit einer resorbierbaren Kolla-

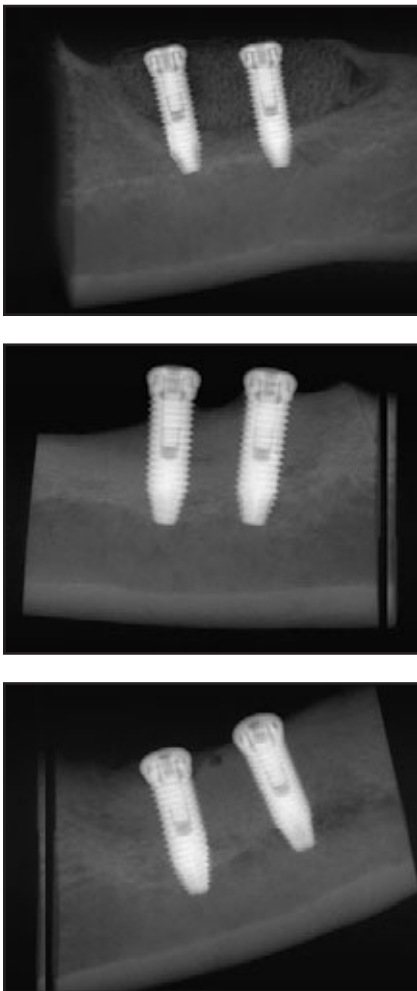
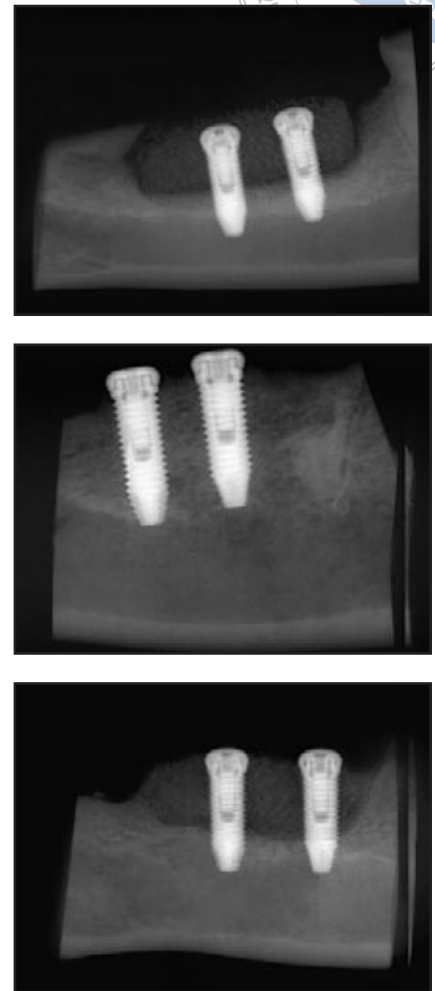


Abb. 5 Repräsentative periapikale Röntgenbilder aus jeder der vier Gruppen vor dem Einschlafen der Tiere. Die Gruppen A (oben links) und B (oben rechts) zeigen keine erhöhte Röntgendichte. (Mitte) Bei Gruppe C zeigt sich eine signifikant erhöhte Röntgendichte und somit eine gute Integration des neugebildeten Knochens in den natürlichen Knochen. (unten) Bis auf ein Biopsat zeigten die Biopsate der Gruppe D koronal zum Basalknochen nur eine geringe neue Röntgendichte.



genmembran abgedeckt wurde. Nach dem Zufallsprinzip wurden 10 Defektbereiche den Gruppen A und B zugeteilt und 14 Bereiche den Gruppen C und D (insgesamt 24 Bereiche).

Der eHac-Knochenblock, der in Gruppe C und D verwendet wurde, wurde in eine leere sterile Spritze gegeben und fünf Minuten unter Druck mit rhPDGF-BB (drei Einheiten) getränkt. In allen Eingriffsbereichen erfolgte der spannungsfreie primäre Wundverschluss mit periostalen Entlastungsschnitten, gefolgt von hori-

zontalen Matratzen- und Einzelknopfnähten. Vor und unmittelbar nach dem Eingriff wurden periapikale Röntgenaufnahmen gemacht. Die antimikrobielle Prophylaxe bestand aus Spiramycin 750000 IU und Metronidazol (125 mg, eine Tablette/10 kg am Tag oral). Sie begann mindestens fünf Tage vor dem Eingriff und wurde anschließend noch mindestens 14 Tage fortgesetzt (Stomorgyl, Meril). Für die Maulhygiene wurden zwei Wochen lang dreimal wöchentlich mit Chlorhexidindigluconat getränkte Tücher verwen-

det. Die Fäden wurden nach 15 Tagen entfernt. Im Anschluss an die fünfmonatige Einheilung nach der Transplantation wurden periapikale Röntgenaufnahmen gemacht. Anschließend wurden die Tiere eingeschläfert.

Histologische Bearbeitung

Es wurden Blockschnitte angefertigt, die in 10 % neutralem gepuffertem Formalin fixiert und dehydriert und für die Lichtmikroskopie bearbeitet

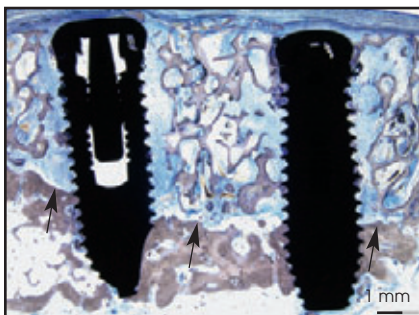


Abb. 6 (links) Ein Biopsat der Gruppe A (nur eHAC-Block) zeigt in einem koronalen beschliffenen Schnitt reichlich Bindegewebe ohne Anzeichen einer Knochenregeneration. Es ist noch intaktes Ersatzmaterial zu erkennen (Vergrößerung x 8).

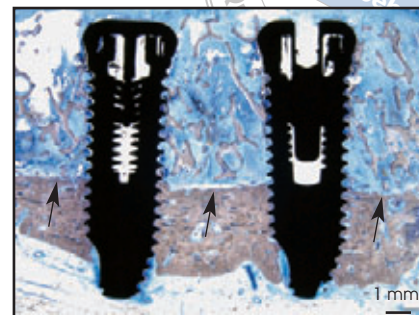


Abb. 7 (rechts) Ein Biopsat der Gruppe B (eHAC-Block + Membran) zeigt das Implantat, das in Bindegewebe eingebettet ist, ohne Anzeichen einer vertikalen Knochenregeneration. Im gesamten Schnitt ist nicht resorbiertes Ersatzmaterial zu erkennen (Vergrößerung x 8).

wurden. Sie wurden nicht demineralisiert. Die Blöcke wurden in Harz (Kulzer Technovit 7200 VLC) eingebettet. Die Schnitte wurden mit einem Exakt-Trennschleifsystem angefertigt. Anschließend wurden die Schnitte mit einem Exakt-Schleifsystem auf eine einheitliche Dicke von 30 bis 40 µm geschliffen und mit Toluidinblau/Pyronin G eingefärbt. Sie wurden mit einem Lichtmikroskop Leica DM6000B untersucht. Die Schnitte wurden in mesiodistaler Richtung präpariert.

Ergebnisse

Klinische Ergebnisse

Die Heilung verlief in allen 24 Bereichen in den drei Monaten nach Erzeugung der Unterkieferdefekte komplikationslos. Der Alveolarkamm im Unterkiefer war in jedem Fall flach, mit Defekten ohne Knochenwände. Dadurch wurden lokalisierte Defekte im Seitenzahnbereich des atrophierten Unterkiefers simuliert.

Die fünfmonatige Einheilung nach der Transplantation verlief für 13 der 24 Bereiche komplikationslos. Vier Bereiche wiesen kleine Weichgewebefisteln auf und sechs Be-

reiche Weichgewebedehiszenzen. In einem Bereich in Gruppe A (nur eHAC-Block) gingen der implantierte Block und die Implantate verloren. Vier der sechs Weichgewebedehiszenzen traten in Bereichen auf, die den Block mit bzw. ohne Membran, aber ohne rhPDGF-BB erhalten hatten (Gruppe A und B). In den Bereichen, die mit rhPDGF-BB behandelt worden waren, war also eine komplikationslose klinische Heilungsrate von 85,7 % zu verzeichnen, im Vergleich zu 50 % in den Bereichen ohne Wachstumsfaktor.

Bei der chirurgischen Wiedereröffnung der Bereiche der Gruppe C (eHAC-Block + rhPDGF-BB) waren die Implantate vollständig von knochenähnlichem Gewebe bedeckt (Abb. 3 und 4).

Röntgenologische Ergebnisse

Alle 10 Bereiche in den Gruppen A (nur eHAC-Block) und B (eHAC-Block + Membran), die kein rhPDGF erhalten hatten, zeigten keine Röntgendichte, die über der der transplantierten Defektoberfläche lag, somit also keine Knochenneubildung (Abb. 5). In den Bereichen der Gruppe C (eHAC-Block + rhPDGF-

-BB) war röntgenologisch eine Knochenneubildung zu erkennen. Einige der Implantate waren vollständig in Knochen eingebettet. Röntgenologisch war der regenerierte Knochen anscheinend gut in den darunterliegenden Basalknochen und den transplantierten eHAC-Block integriert. In der Gruppe D (eHAC-Block + rhPDGF-BB + Membran) wiesen bis auf ein Biopsat alle Bereiche koronal zur transplantierten Defektoberfläche wenig bis keine erhöhte Röntgendichte auf. In einem Biopsat der Gruppe D erstreckte sich die erhöhte Röntgendichte koronal bis zum Niveau der Deckschrauben, was auf eine signifikante Knochenregeneration hindeutet (Abb. 5).

Histologische Ergebnisse

Gruppe A (eHAC-Block)

Die nur mit dem eHAC-Block transplantierten Bereiche wiesen koronal zum natürlichen Basalknochen wenig bis gar keine Knochenregeneration auf (Abb. 6). Es waren reichlich nicht resorbierte HA-Partikel in gesundem Bindegewebe eingebettet, das keine Entzündungszeichen aufwies. Ein intaktes Epithel

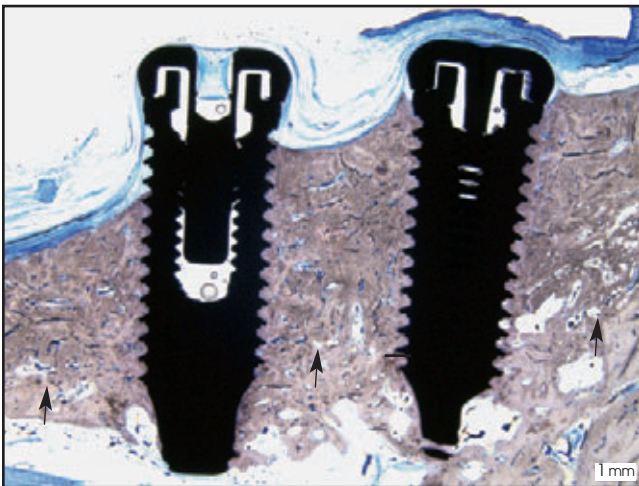


Abb. 8 Biopsat der Gruppe C (eHAC-Block + rhPDGF-BB), das eine Knochenneubildung bis zur Implantatdeckschraube aufweist. Das Implantat ist von dichtem, gut vaskularisiertem Knochen umgeben. 5 Monate nach der Transplantation sind so gut wie keine Matrixpartikel mehr zu erkennen (Vergrößerung x 8).

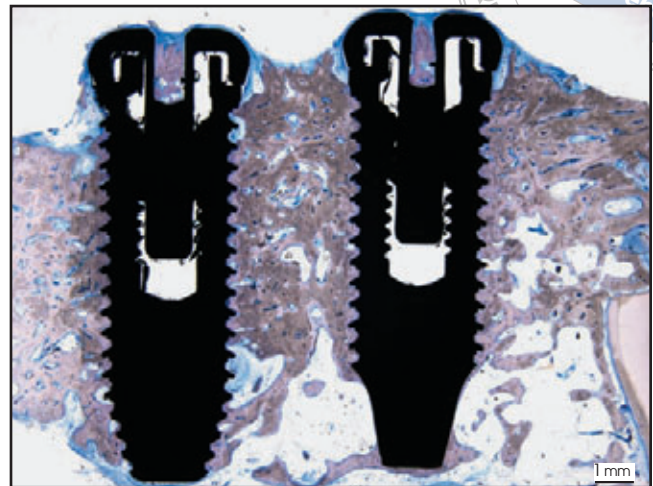


Abb. 9 Biopsat der Gruppe C mit Knochenneubildung innerhalb der Deckschrauben.

bedeckte die transplantierten Bereiche.

Gruppe B (eHAC-Block + Membran)

Die Bereiche der Gruppe B zeigten ähnliche histologische Befunde wie die der Gruppe A. Koronal zum apikalen natürlichen Knochen war nur eine geringe bis gar keine Knochenregeneration zu erkennen. Die Implantate waren von gesundem, entzündungsfreiem Bindegewebe umgeben. Wie in Gruppe A war in den Biopsaten noch überall nicht resorbiertes Matrixmaterial zu erkennen (Abb. 7).

Gruppe C (eHAC-Block + rhPDGF-BB)

Fünf der sieben Bereiche dieser Gruppe hatten histologische Anzeichen einer Knochenneubildung. In drei der fünf Bereiche, die eine Knochenneubildung aufwiesen, reichte die Knochenregeneration bis zu den Deckschrauben der Implantate (Abb. 4). In einem typischen Beispiel

dieser Kohorte war dichter, gut vaskularisierter Knochen zu sehen, der den gesamten Implantatkörper umgab (Abb. 8). Besonders wichtig war der histologisch erkennbare Umfang an Knochen-Implantat-Kontakt. Die Dichte des regenerierten Knochens übertraf die des apikalen natürlichen Knochens. Außerdem waren im transplantierten Bereich kaum oder keine restlichen Matrixpartikel zu erkennen. Dieser Bereich war fast vollständig durch neugebildeten Knochen ersetzt. Interessanterweise hatte sich in einem der Biopsate sogar innerhalb der Deckschrauben selbst neuer Knochen gebildet (Abb. 9).

Bei starker Vergrößerung ergaben sich weitere Einblicke in die intensive pro-osteogene und angiogene Wirkung des rhPDGF-BB. In Abbildung 10 ist am Rand des neugebildeten Knochens eine intensive osteogene Aktivität zu erkennen, die durch die chemotaktisch aktivierten

Osteoblasten vermittelt ist. Das aktive Remodeling und die Resorption der Partikel der eHAC-Matrix durch mehrzellige Riesenzellen war in allen mit rhPDGF-BB transplantierten Bereichen zu erkennen. In den Biopsaten ohne Wachstumsfaktor fehlte es aber zum größten Teil (Abb. 11). Wichtig ist auch, dass der gut ausgebildete regenerierte Knochen nahtlos in den darunterliegenden natürlichen Knochen überging (Abb. 12). Zwischen dem neugebildeten Knochen und den Implantatwindungen hatte eine Osseointegration stattgefunden, die einen hohen Knochen-Implantat-Kontakt zur Folge hatte (Abb. 13). Die gelegentlich noch vorhandenen restlichen eHAC-Partikel, die unter der stärkeren Vergrößerung zu erkennen waren, gingen nahtlos in den umgebenden regenerierten Knochen über (Abb. 14).

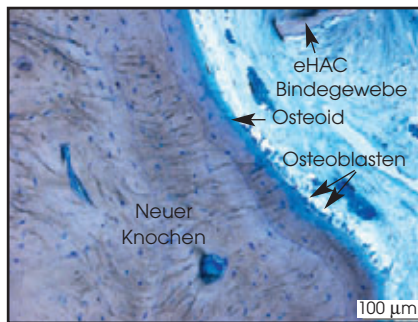


Abb. 10 Lichtmikroskopansicht (Gruppe C) der andauernden Knochenbildung dort, wo vorher eHAC-Matrixpartikel vorlagen. Die Knochenneubildung und der Saum von Osteoiden, umgeben von Osteoblasten, fallen auf (beschliffener Schnitt, Toluidinblau).

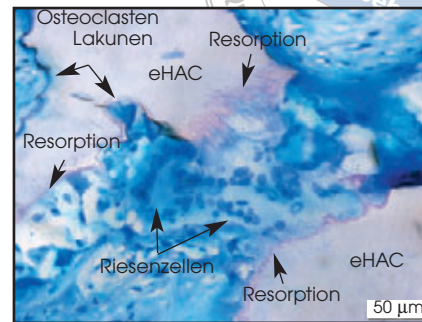


Abb. 11 Lichtmikroskopansicht (Gruppe C) der andauernden Resorption in den Bereichen der eHAC-Partikel. Mehrkernige Riesenzellen bilden Resorptionsräume. Die Osteoklastenaktivität führt zu Osteoclastenlakunen (beschliffener Schnitt, Toluidinblau).

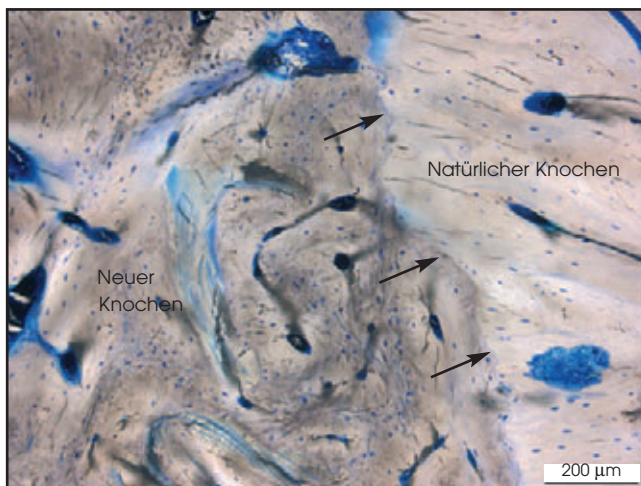


Abb. 12 (oben) Lichtmikroskopansicht (Gruppe C) der Grenze (Pfeile) zwischen dem natürlichen und dem neugebildeten Knochen in einem eHAC-Biopsat mit rhPDGF-BB ohne Membran. Man erkennt das intensive Remodeling im neugebildeten Knochen (beschliffener Schnitt, Toluidinblau). Neuer Knochen Natürlicher Knochen

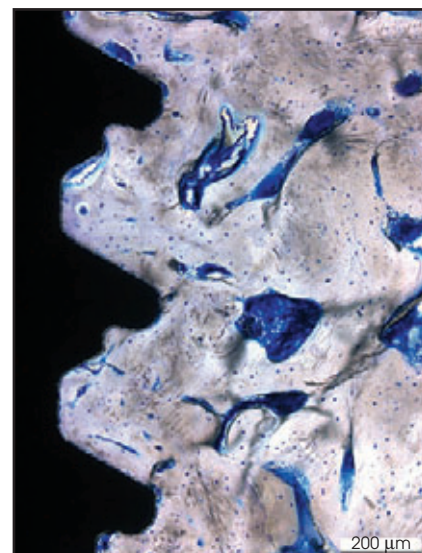


Abb. 13 (oben rechts) Lichtmikroskopansicht (Gruppe C) der Osseointegration des Implantats durch die Bildung von neuem Geflechtknochen (NB) in einem eHAC-Biopsat mit rhPDGF-BB ohne Membran. Man erkennt das intensive Remodeling im Geflechtknochen (beschliffener Schnitt, Toluidinblau).

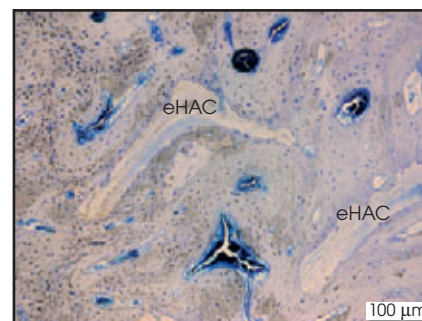


Abb. 14 Lichtmikroskopansicht (Gruppe C) des restlichen eHAC-Blocks, der in den neugebildeten Knochen eingebettet ist. Man erkennt das intensive Remodeling im neugebildeten Knochen (beschliffener Schnitt, Toluidinblau).

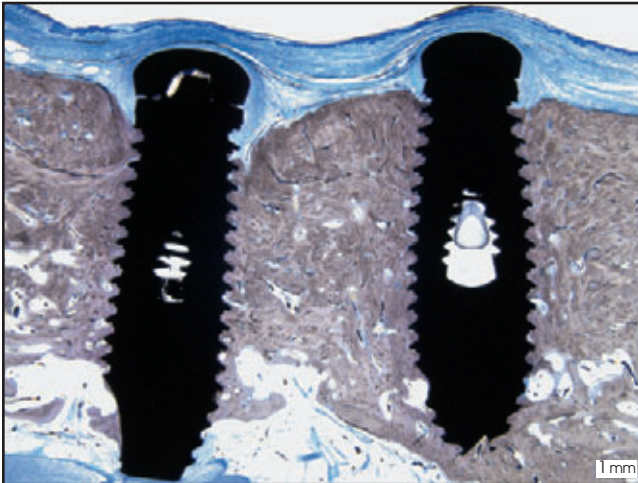


Abb. 15 Biopsat der Gruppe D (eHAC-Block + rhPDGF-BB + Membran), das die vollständige Knochenneubildung um beide Implantate zeigt. Die Knochendichte und der Knochen-Implantat-Kontakt sind ähnlich wie bei den Bildern der Gruppe C (Vergrößerung x 8).



Abb. 16 Biopsat der Gruppe D. Es hat ein vertikales Knochenwachstum stattgefunden, mit guter Dichte und Knochen-Implantat-Kontakt. Die vertikale Knochenregeneration ist allerdings unvollständig. Ein Teil der Implantatwindungen ist von dichtem Bindegewebe umgeben (Vergrößerung x 8).

Gruppe D (eHAC-Block + rhPDGF-BB + Membran)

Die Bereiche der Gruppe D weisen zwar regenerierten Knochen auf, aber das vertikale Knochenwachstum war im Allgemeinen geringer als in den Biopsaten der Gruppe C. Die Knochenmenge und -dichte war in einem Biopsat mit den Biopsaten der Gruppe C vergleichbar (Abb. 15). Andere Biopsate wiesen weniger neugebildeten Knochen auf als die Bereiche der Gruppe C (Abb. 16).

Diskussion

Die vertikale Kammaugmentation ist immer noch eine große klinische Herausforderung, vor allem bei einem stark atrophierten Unterkiefer. Es gibt einige neue Verfahren zur Korrektur von vertikalen Alveolar-

defekten, mit unterschiedlichen Methoden. In den neueren systematischen Untersuchungen wird betont, dass prognostizierbare Ergebnisse fehlen und bei den aktuellen Therapien für die vertikale Kammaugmentation häufig Komplikationen auftreten^{15, 16}. Um die Wirksamkeit zu verbessern, die Komplikationsrate zu verringern und vor allem denjenigen Komplikationen vorzubeugen, die bei autogenen Transplantaten im Spenderbereich auftreten, können regenerative Verfahren mit Wachstumsfaktoren attraktive Alternativen bieten. Die vorliegende Studie ist die zweite in einer Serie von Proof-of-principle-Studien, mit denen das Potenzial von rhPDGF-BB in Kombination mit einem entsprechenden Knochenersatzmaterial zur Regeneration von gut vaskularisiertem, dichtem Knochen bei schweren lokalisierten Defekten im

Seitenzahnbereich des Unterkiefers untersucht werden soll.

Wie in der ersten Studie dieser Serie¹² wurden Defekte kritischer Größe erzeugt, um einen stark resorbierten Alveolarkamm im Seitenzahnbereich zu simulieren, wie er beim menschlichen Unterkiefer häufig zu sehen ist. Um einen chronischen knöchernen Defekt nachzuahmen, lag zwischen der Defekterzeugung und der Kammaugmentation eine dreimonatige Wartezeit. Anders als in der früheren Studie gab es hier eine weitere Kontrollkohorte, d. h. eine Gruppe, in der nur das Knochenersatzmaterial verwendet wurde, damit ein paralleler Vergleich zur Testgruppe C (Block + rhPDGF-BB) möglich war.

Zusätzlich zu der weiteren Kontrollgruppe wurde in der vorliegenden Studie ein anderes Knochenersatzmaterial verwendet¹⁴. In der

früheren Studie war ein spröder deproteinisierter boviner Spongiosa-block (Bio-Oss, Osteohealth) verwendet worden, der eigentlich für andere Indikationen bestimmt ist als für die vertikale Kammaugmentation im Unterkiefer. Er neigte zu Frakturen bei der Implantatinsertion. Außerdem war der Block wegen der Sprödigkeit schwer zu formen¹². In der aktuellen Untersuchung waren das neue HA equinen Ursprungs und der kollagene Knochenblock (eHAC) auch besser formbar. Sie brachen seltener und konnten leichter zugeschnitten werden. Die Kanten waren weniger scharf, und so ließ sich die Form besser dem natürlichen Basalknochen des Unterkieferdefekts anpassen. In dieser zweiten Untersuchung traten weniger Dehiszenzen auf, was vielleicht daran lag, dass dieses besser formbare Blockmaterial weniger Druck auf das koronal verschobene Weichgewebe ausübte und weniger scharfe Kanten hatte.

Die klinischen und histologischen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind ähnlich wie diejenigen der ersten Studie dieser Serie. In beiden Studien wurde in den Kontrollgruppen, ohne rhPDGF-BB, mit oder ohne Barrieremembran, kein neues vertikales Knochenwachstum beobachtet. In allen Fällen waren die Implantatkörper von entzündungsfreiem Bindegewebe umgeben, und es gab kaum Anzeichen einer Knochenregeneration. Es wurden zwar in den Studien unterschiedliche Matrizen verwendet, aber in allen Kontrollgruppen lagen noch Matrixpartikel vor. Innerhalb des Zeitrahmens der Studie war also nur eine geringe Tendenz zum Remodeling festzustellen.

In den Testgruppen der vorliegenden Studie wurden im Vergleich zu der früheren Studie ähnliche, allerdings nicht identische Ergebnis-

se beobachtet. Die vertikale Knochenregeneration war offensichtlich besser prognostizierbar und beständiger, wenn der Knochenblock mit rhPDGF-BB getränkt und keine Barrieremembran verwendet wurde. In der vorliegenden Studie wiesen fünf der sieben Bereiche in Gruppe C (eHAC + rhPDGF-BB) ein vertikales Knochenwachstum auf. In drei Bereichen zeigte sich eine vollständige Knochenregeneration bis hin zu den Implantatdeckschrauben. In einem Fall bildete sich innerhalb der Deckschrauben neuer Knochen. Außerdem war der regenerierte Knochen dicht und gut vaskularisiert, mit ausgezeichnetem Knochen-Implantat-Kontakt. In den Bereichen mit einer Knochenregeneration war der neugebildete Knochen offensichtlich dichter als der natürliche apikale Knochen. Wie in der früheren Studie fand eine effiziente Resorption der Matrixpartikel mit Ersatz durch neugebildeten Knochen statt, wenn die Matrix mit rhPDGF-BB getränkt war. In Gruppe C und D trat in den Biopsaten, die eine Knochenregeneration aufwiesen, eine beschleunigte Transplantatresorption mit Bildung von dichtem neuem Knochen auf.

Aus beiden Studien geht hervor, wie wichtig das Periost als Quelle von Vorläuferzellen für ein Verfahren zur Knochenregeneration ist¹⁷⁻¹⁹. Die durch den Wachstumsfaktor vermittelte Knochenregeneration profitierte davon, wenn der Zugang zum Periost nicht durch eine Barrieremembran behindert war. Die hervorragenden regenerativen Ergebnisse, die in der Gruppe C ohne Barrieremembranen beobachtet wurden, zeigen, wie wichtig es ist, die Chemotaxis zu den osteogenen Zellen des Periosts zuzulassen.

Schlussfolgerungen

Die vertikale Kammaugmentation stellt den Kliniker immer noch vor große chirurgische Herausforderungen, vor allem beim stark atrophierten Unterkiefer. In dieser Proof-of-principle-Studie wurde rhPDGF-BB in Kombination mit einem neuartigen Hydroxylapatit equiner Herkunft und einem Kollagenblock ohne Barrieremembran verwendet. Dies führte zu einer signifikanten vertikalen Knochenregeneration mit dichtem, gut vaskularisiertem Knochen, hohem Knochen-Implantat-Kontakt und dem beschleunigten Ersatz der Transplantatpartikel durch neugebildeten Knochen. Fünf der sieben Bereiche in der Gruppe, die rhPDGF-getränkte Knochenblöcke erhalten hatte, wiesen eine erhebliche Knochenregeneration auf. Drei der Bereiche zeigten eine vollständige vertikale Wiederherstellung des atrophierten Unterkiefers. Die vorliegende Studie liefert weitere Nachweise dafür, dass es möglich ist, für das Management von schwer zu behandelnden Kieferknochendefekten mithilfe des Tissue Engineering Lösungen zu finden.

Danksagung

Unser besonderer Dank gilt dem Wissenschaftsautor und Berater Dr. Stuart Kay, Huntington, New York, USA, für seine Hilfe bei der Organisation und Erstellung des Manuskripts.

Literatur

1. Simion M, Trisi P, Piattelli A. Vertical ridge augmentation using a membrane technique associated with osseointegrated implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:496–511.
2. Nyman S. Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1991;18:494–498.
3. Scipioni A, Bruschi GB, Calesini G. The edentulous ridge expansion technique: A five-year study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:451–459.
4. Froum SJ, Rosenberg ES, Elian N, Tarnow D, Cho SC. Distraction osteogenesis for ridge augmentation: Prevention and treatment of complications. Thirty case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28:337–345.
5. McAllister BS, Haghighat K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol* 2007; 78:377–396.
6. Levin L, Nitzan D, Schwartz-Arad D. Success of dental implants placed in intraoral block bone grafts. *J Periodontol* 2007;78:18–21.
7. Nyström E, Ahlqvist J, Kahnberg KE, Rosenquist JB. Autogenous onlay bone grafts fixed with screw implants for the treatment of severely resorbed maxillae. Radiographic evaluation of preoperative bone dimensions, postoperative bone loss, and changes in soft-tissue profile. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25:351–359.
8. Jensen OT, Laster Z. Preventing complications arising in alveolar distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60: 1217–1218.
9. Nevins M, Lynch SE, Cappetta EG. Treatment of advanced periodontal defects using bioactive therapies in tissue engineering. In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner-Lynch LA (eds). *Tissue Engineering*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2008:67–86.

10. Hollinger JO, Hart J, Gruber R, Doll B. Protein therapeutics and bone healing in tissue engineering. In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner-Lynch LA (eds). *Tissue Engineering*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2008;3–25.
11. 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.
12. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of a 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.
13. 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.
14. Fontana F, Rocchietta I, Dellavia C, Nevins M, Simion M. Biocompatibility and manageability of a new fixable bone graft for the treatment of localized bone defects. Preliminary study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:601–607.
15. Rocchietta I, Fontana F, Simion M. Clinical outcomes of vertical bone augmentation to enable dental implant placement: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2008; 35(suppl):203–215.
16. Tonetti MS, Hämmerle CH, European Workshop on Periodontology Group C. Advances in bone augmentation to enable dental implant placement: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35(suppl):168–172.
17. Shimizu T, Sasano Y, Nakajo S, Kagayama M, Shimauchi H. Osteoblastic differentiation of periosteum-derived cells is promoted by the physical contact with the bone matrix in vivo. *Anat Rec* 2001;264:72–81.
18. Park BW, Hah YS, Kim DR, Kim JR, Byun JH. Osteogenic phenotypes and mineralization of cultured human periosteal-derived cells. *Arch Oral Biol* 2007;52:983–989.
19. Hayashi O, Katsube Y, Hirose M, Ohgushi H, Ito H. Comparison of osteogenic ability of rat mesenchymal stem cells from bone marrow, periosteum, and adipose tissue. *Calcif Tissue Int* 2008;82:238–247.