

Minimalinvasives Verfahren zur Kammaugmentation (Tunneltechnik) unter Verwendung von rhPDGF-BB in Kombination mit drei Matrizen: Eine Fallserie



Marc L. Nevins, DMD, MMSc¹/Marcelo Camelo, DDS²
 Myron Nevins, DDS³/Peter Schupbach, PhD⁴
 Bernard Friedland, BChD, MSc, JD⁵
 Joao Marcelo Borges Camelo, DDS⁶/David M. Kim, DDS, DMSc⁷

In dieser Studie wurde ein minimalinvasives Verfahren für die Kammaugmentation untersucht. Dabei wurden der rekombinante thrombozytäre Wachstumsfaktor BB (rhPDGF-BB) und drei verschiedene Trägermaterialien miteinander kombiniert. Das minimalinvasive Kammaugmentationsverfahren mit der Tunneltechnik wurde bei 12 Patienten angewandt, die nach dem Zufallsprinzip in drei Gruppen unterteilt worden waren: rhPDGF-BB (0,3 mg/ml) wurde mit gefriergetrocknetem Knochenallotransplantat (FDBA; Gruppe A), anorganischem bovinem Knochenimplantatmaterial (ABBG; Gruppe B), oder anorganischem bovinem Knochenimplantatmaterial/mineralisiertem Kollagen-Knochenersatz (ABBG/MCBS; Gruppe C) kombiniert. Vor dem Eingriff und vor der Wiedereröffnung nach 14 Wochen erfolgten CT-Scans. Die klinische Wiedereröffnung offenbarte ein adäquates Knochenvolumen für die Insertion von Implantaten bei allen Patienten der Gruppen A und B und bei zwei der vier Patienten in Gruppe C. Mit einem Trepanbohrer wurden Knochenbiopsate entnommen. Sie wurden mit dem Mikro-CT, dem Backscatter-Rasterelektronenmikroskop (BE-REM) und dem Lichtmikroskop untersucht. Mit dem BE-REM und der histologischen Analyse für die Biopsate der Gruppen A und B wurde eine kontinuierliche Knochenneubildung beobachtet. Der neugebildete Faser- und Lamellenknochen stand in engem Kontakt zu den Transplantatpartikeln. Die ABBG/MCBS-Biopsate (Gruppe C) hatten unterschiedlichere Ergebnisse, mit fibröser Verkapselung von Transplantatpartikeln und eingeschränkten histologischen Nachweisen für eine Knochenneubildung. Innerhalb der Grenzen dieser Studie sind FDBA und ABBG als Trägermaterial geeignete Gerüste für rhPDGF-BB zur Kammaugmentation bei minimalinvasiven chirurgischen Techniken. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2009;29:347–359.)

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

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

³ Klinischer Privatdozent, Division of Periodontology, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

⁴ Nebenamtlicher Professor, Department of Periodontics, School of Dental Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

⁵ Assistenzprofessor, Division of Oral and Maxillofacial Radiology, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

⁶ Privatpraxis, Institute for Advanced Dental Studies, Belo Horizonte, Brasilien.

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

Korrespondenz an: Dr. Marc Nevins, 175 Cambridge Street, Suite 310, Boston, MA 02114, USA;
 Fax: +1 617-720-0836; E-Mail: marc_nevins@hms.harvard.edu

Zu den herkömmlichen chirurgischen Techniken für die Korrektur des einseitig betroffenen Alveolarkamms vor der Insertion von Dentalimplantaten gehören die gesteuerte Knochenregeneration (GBR), Onlay-Blocktransplantate, die Kammspaltung, die forcierte Eruption und die Distractionsosteogenese^{1–8}. Diese Verfahren werden nach Extraktionen häufig angewandt^{9–16}.

Die Techniken der GBR, bei denen Barrieremembranen verwendet werden, um Epithel und Bindegewebe auszuschließen, sind gut prognostizierbare Verfahren zur Verbesserung der Kammaugmentation^{3, 5, 6, 17–19}. Bei dieser chirurgischen Methode können allerdings Wunddehiszenzen und postoperativ Schwellungen und Ödeme auftreten. Für die Entnahme des autogenen Knochenimplantats ist häufig ein zweiter Eingriffsbereich erforderlich. Aktuell geht daher der Trend hin zu minimalinvasiven chirurgischen Techniken, die ein möglichst geringes Trauma und geringe postoperative Beschwerden und Morbidität verursachen. Es wird berichtet, dass diese Techniken die parodontale Regeneration und die Augmentation des Alveolarkamms fördern^{20–25}.

Bei der lateralen Kammaugmentation mit einem subperiostalen

Tunnel erfolgt eine kleine Inzision mit minimaler Gewebedurchtrennung und Lappenlösung für den Zugang zu einem Defektbereich ohne Beeinträchtigung des Weichgewebeprofiles²⁶⁻³¹. Bei dieser chirurgischen Vorgehensweise treten postoperativ geringere Schmerzen und Schwellungen auf. Es wurde bereits von verschiedenen erprobten Varianten des subperiostalen Tunnels berichtet. Dabei wurden Hydroxylapatitpartikel und humanes mineralisiertes Knochenallotransplantat verwendet, um den dünnen Alveolar-kamm aufzubauen^{26, 28, 29}. Es wurde von der Dekortikation des Empfängerbereichs und der Verwendung einer resorbierbaren Kollagenmembran in Zusammenhang mit einem anorganischen bovines Knochen-transplantat berichtet²⁹.

Der rekombinante humane thrombozytäre Wachstumsfaktor (BB rhPDGF-BB) ist ein natürliches biologisches Molekül, das wichtige zelluläre Prozesse wie die Zellproliferation, die Chemotaxis und die Matrixsynthese vermittelt und reguliert, indem es sich an spezifische Oberflächenrezeptoren der Zellen bindet³²⁻³⁵. Die Wundheilungsreaktion wird aktiviert, wenn PDGF lokal während der Bildung des Koagulums durch die Blutplättchen im Bereich einer Weich- und Hartgewebeverletzung freigesetzt wird³⁶. Nach der Freisetzung durch die Blutplättchen bindet sich das PDGF an die Rezeptoren an der Zelloberfläche und fördert die rasche Zellmigration (Chemotaxis) und -proliferation (Mitogenese)^{36, 37}. Es ist insofern proangiogen, als es synergistisch mit dem endogenen vaskulären Epithelwachstumsfaktor zusammenwirkt und die Neovaskularisierung im Defektbereich stimuliert³⁸⁻⁴⁰.

In präklinischen und klinischen Studien, darunter in einer umfangreichen randomisierten kontrollier-

ten Studie, wurde die klinische Sicherheit und Wirksamkeit der durch rhPDGF-BB vermittelten Therapie bei der parodontalen Regeneration und beim Aufbau von Implantatlagern gezeigt⁴¹⁻⁵⁸. In diesen Studien zur Kammaugmentation wurden Beweise für den Einfluss des Periosts auf die durch rhPDGF-BB vermittelte Osteogenese geliefert⁵⁵⁻⁵⁸.

In der vorliegenden Studie wurde ein minimalinvasives Verfahren zur Kammaugmentation (Tunneltechnik) untersucht, bei dem rhPDGF-BB in Kombination mit drei Gerüsten in Partikelform verwendet wurde, nämlich gefriergetrocknetes Knochenallotransplantat (FDBA), anorganisches bovines Knochen-transplantatmaterial (ABBG) und mineralisierter Kollagen-Knochenersatz (MCBS),

Material und Methode

Diese Untersuchung wurde als prospektive klinische Einzelcenter-Open-Label-Studie konzipiert und durchgeführt. Die Probanden wurden aus der Patientenpopulation ausgewählt, die sich eine Implantatbehandlung im oberen Frontzahnbereich wünschte. Ihr Alveolar-kamm war in der Breite für Implantate mit 4 mm Durchmesser nicht ausreichend. Die Probanden mussten zwischen 18 und 70 Jahren alt und bereit und fähig sein, das Studienprotokoll einzuhalten. Sie unterzeichneten vor Beginn der Studie die Einwilligung nach Information gemäß der Erklärung von Helsinki. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie (1) eine systemische Erkrankung hatten, die einen chirurgischen Eingriff ausschloss, wenn sie (2) rauchten (im Zeitraum von sechs Monaten vor der Studie) oder schwanger waren.

In der Voruntersuchung wurde die Eignung für die Studie geprüft. Außerdem fanden eine zahn- und humanmedizinische Anamnese sowie extra- und intraorale Untersuchungen statt. Wenn die Auswahlkriterien erfüllt waren, erhielt der Patient einen Termin für klinische Fotos, periapikale Röntgenaufnahmen, einen dentalen CT-Scan und Dentalprophylaxe und einen Termin für den Eingriff.

Die Augmentation des Alveolar-kamms im Frontzahnbereich erfolgte unter örtlicher Betäubung (2 % Lidocain mit 1:100000 Epinephrin). Es wurde ein minimalinvasives Kammaugmentationsverfahren mit der Tunneltechnik durchgeführt, bei dem neben dem Augmentationsbereich zwei kurze vertikale Entlastungsschnitte geführt wurden. Das bukkale Gewebe wurde sorgfältig durchtrennt und mit einem Periostelevator vom Alveolar-kamm abgehoben, sodass eine subperiostale Tasche gebildet wurde. Die Dekortikation des bukkalen Knochens erfolgte manuell mit einem individuell angefertigten Dekortikator, um die Blutung in den Defekt zu stimulieren und den Zugang für Vorläuferzellen und die Angiogenese zu ermöglichen.

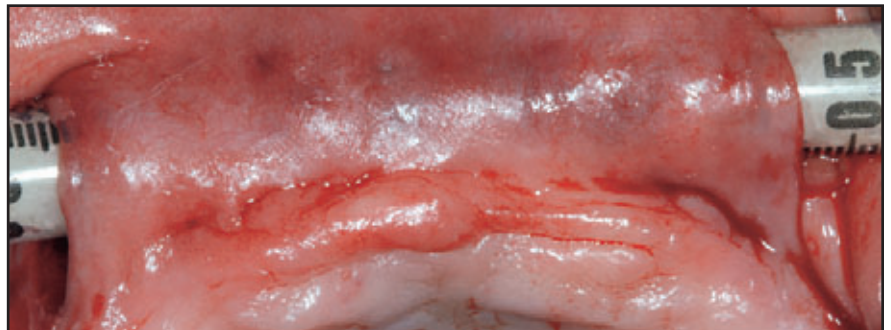
Vor der Transplantation wurden die 12 Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip in drei experimentelle Gruppen unterteilt (Tabelle 1).

- Gruppe A: FDBA (Gewebebank der University of Miami), hydriert mit rhPDGF-BB (Gem21S, Osteohealth)
- Gruppe B: ABBG (Bio-Oss, Osteohealth), hydriert mit rhPDGF-BB
- Gruppe C: ABBG/MCBS (Bio-Oss Collagen, Osteohealth), hydriert mit rhPDGF-BB

Gruppe/ Proband		Alter	Geschlecht	Bereich(e)*	Transplantat (g)
Gruppe A					
301	45	F	12,11,21,22	2 g FDBA	
305	51	F	11,21,22	3,5 g FDBA	
308	29	F	12,11,21,22	3 g FDBA	
310	56	F	12,11,21,22	3,5 g FDBA	
Gruppe B					
302	37	M	12,11,21,22	3 g ABB	
303	26	M	12,11,21,22	3 g ABB	
307	45	M	12,11,21,22	3 g ABB	
309	40	F	12,11,21,22	3 g ABB	
Gruppe C					
304	31	F	12,11	2 g ABB/1 g MCBS	
306	39	M	14–11	2 g ABB/1 g MCBS	
311	47	F	22	2 g ABB/0,25 g MCBS	
312	39	F	12,11,21,22	2 g ABB/0,25 g MCBS	

Jeder Patient erhielt 2 ml rhPDGF-BB in Kombination mit dem ausgewählten Transplantatmaterial.
*FDI-Zahnschema.

Abb. 1 Einbringen des kombinierten Transplantats mit einer Spritze.



In den Gruppen A und B wurde 1 g Kollagen (Hemostop, Technew) mit dem Transplantatmaterial vermischt, um es besser handhabbar zu machen.

Die Transplantate wurden mit einer Spritze (3 ml, Embraplast) in den Empfängerbereich inseriert (Abb. 1). Nach der Insertion wurde das Transplantat dicht gestopft, bis es stabil war. Der primäre Wundverschluss erfolgte mit einfachen

Einzelknopfnähten (Nylon, Ethicon). Die Probanden wurden gebeten, orale Antibiotika (sieben Tage lang dreimal täglich Amoxicillin 500 mg) und Ibuprofen (drei Tage lang viermal täglich 800 mg) zu nehmen, zweimal täglich eine Mundspülung (0,12 % Chlorhexidin) zu verwenden und den Eingriffsbereich zwei Wochen lang nicht mit der Zahnbürste zu putzen. Sie erhielten außerdem Anweisungen zu den Follow-up-Ter-

minen, wie im Protokoll vorgesehen. Die Mundhygiene wurde bei jedem Termin überprüft. Beim Follow-up nach drei Monaten wurden periapikale Röntgenaufnahmen und ein CT-Scan sowie die Dentalprophylaxe durchgeführt.

Die chirurgische Wiedereröffnung des Eingriffsbereichs erfolgte 3,5 Monate (14 Wochen) nach der Augmentation unter örtlicher Betäubung (2 % Lidocain mit 1:100000

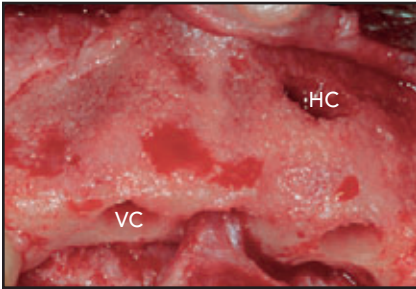


Abb. 2 (links) In den Bereichen der Gruppe A wurden gut inkorporierte Knochenpartikel festgestellt. HC = horizontaler Kern; VC = vertikaler Kern.

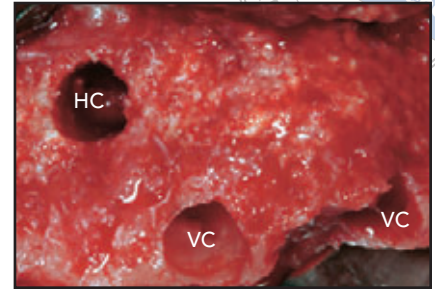


Abb. 3 (rechts) Visuelle Begutachtung der Transplantatpartikel in Bereichen der Gruppe B. HC = horizontaler Kern; VC = vertikaler Kern.

Epinephrin) mit Lösung eines Mukoperiostlappens voller Dicke. Mit Trepanbohrern wurden aus der Mitte des behandelten Bereichs und von der lateralen Oberfläche (horizontaler Kern) Kernbiopsate entnommen (mindestens 2 mm breit und 7 mm tief). Diese nicht dekalzifizierten Knochenbiopsate wurde gescannt. Die Daten wurden mithilfe eines dreidimensionalen Mikro-CT (μ CT 40, Scanco Medical) quantifiziert. Wenn die Primärstabilität erzielt werden konnte, wurden in den augmentierten Bereich Dentalimplantate inseriert.

Die primäre Ergebnisvariablen waren die Knochenqualität und -menge, die mit dem Lichtmikroskop, histomorphometrisch, mit dem Mikro-CT und dem Backscatter-REM gemessen wurden. Die sekundären Ergebnisvariablen waren das Knochenvolumen, die Knochenqualität, die Weichgewebeheilung und die Häufigkeit von Komplikationen bei der Einheilung.

Ergebnisse

12 Patienten (vier Männer, durchschnittlich 37,35 Jahre alt, und acht Frauen, durchschnittlich 42,25 Jahre alt) wurden anhand der Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen und mit der Tunneltechnik zur Kammaugmentation behandelt.

Während der Studie traten keine ernstesten Komplikationen auf.

Klinische Ergebnisse

Die frühe Wundheilung zeigte die typischen postoperativen Abläufe, wie lokalisierte faziale Ödeme und gingivale/mukosale Rötungen. Bei zwei Patienten der Gruppe B und einem Patienten der Gruppe C zeigte sich beim Follow-up nach sieben Tagen eine Fenestration des Weichgewebes. Alle Bereiche verheilten anschließend. Beim Termin nach 28 Tagen war der Wundverschluss komplett. Die Fenestrationen traten an der bukkalen Seite der transplantierten Bereiche auf. Dort war die Mukosa durch die instrumentelle Behandlung bei der Elevation oder bei der Verdichtung der Transplantatpartikel in Mitleidenschaft gezogen worden.

Gruppe A

Bei der klinischen Untersuchung dieser vier Patienten wurde 14 Wochen nach dem Eingriff bei allen eine Verbesserung der Kambbreite festgestellt. Dies wurde durch den CT-Scan bestätigt, der nach 12 Wochen erfolgte. Der neugebildete Knochen war röntgendichter als der natürliche Knochen. Es fiel allerdings auf, dass die Kammform nicht einheitlich verlief. An der Oberflä-

chenkontur wurde eine signifikante Unregelmäßigkeit festgestellt.

Bei der chirurgischen Wiedereröffnung zeigten sich gut inkorporierte Knochenpartikel und ein erhöhtes Kammvolumen mit geringfügigen oberflächlichen Unregelmäßigkeiten und partiellen Unterschnitten im apikalen Drittel des Kamms (Abb. 2). Der regenerierte Knochen wirkte an der Oberfläche fest, aber bei der Präparation der Implantatlager fiel eine unterschiedliche Knochendichte auf. Es wurden alle geplanten Implantate inseriert.

Gruppe B

Bei der klinischen Untersuchung dieser vier Patienten 14 Wochen nach dem Eingriff wurde bei allen eine signifikante Verbesserung der Kambbreite festgestellt. Die CT-Aufnahmen zeigten ein gut inkorporiertes Transplantatmaterial. Bei der Lappenlösung und Entfernung des Weichgewebes wurde eine Verbesserung der Form des unbezahnten Kamms festgestellt. Die klinische Beschaffenheit entsprach der von neuem Knochen (Abb. 3). Die augmentierten Bereiche ließen bei allen Patienten die Insertion von Implantaten zu.

Gruppe C

Bei der klinischen Untersuchung dieser vier Patienten wurde 14 Wochen nach dem Eingriff bei allen eine

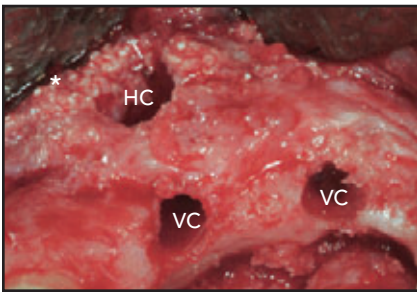


Abb. 4 Keine Inkorporation (Sternchen) des Transplantatmaterials in den Wirtsknochen in Bereichen der Gruppe C. HC = horizontaler Kern; VC = vertikaler Kern.

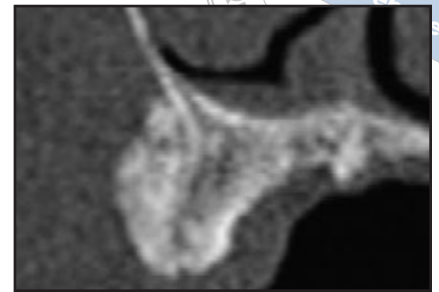
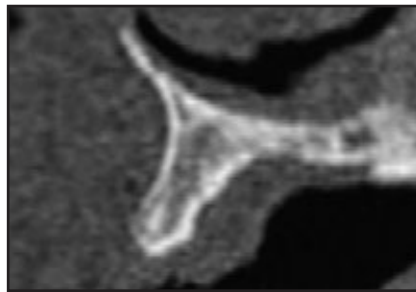


Abb. 5a und 5b Patient der Gruppe A (#310): CT-Scans, die (links) vor und (rechts) 12 Wochen nach dem Eingriff angefertigt wurden.

moderate Verbesserung der Kammbreite festgestellt. Die Transplantatpartikel waren in den Weichgewebelappen eingebettet. Auf dem CT-Scan fiel die fehlende Inkorporation auf (Abb. 4). Bei zwei der vier Patienten zeigte sich keine Zunahme der Kammbreite, was die Insertion von Implantaten ausschloss.

Quantitative CT-Scan-Untersuchung

Aus den postoperativen CT-Scans ging hervor, dass in den Defektbereichen in allen drei Gruppen eine Volumenzunahme stattgefunden hatte (Abb. 5). Die Messungen wurden von einem unabhängigen Radiologen (blind) vorgenommen. Er verglich die präoperativen mit den postoperativen Defektdimensionen und prüfte, ob die Breite für die Implantatinsertion ausreichend war. Es wurde untersucht, wie hoch der Kamm bei einer Breite von 6 mm war (Tabelle 2). 11 der 12 CT-Scans, darunter 20 der 23 potenziellen Implantatlager, standen für die Untersuchung zur Verfügung. Die übrigen drei Befunde wurden wegen der schlechten CT-Scans verworfen.

Tabelle 2 Defektdimensionen vor und nach dem Eingriff, anhand der CT-Scans festgestellt

Proband	Zahn Nr. [†]	Defektdimensionen*	
		Präop.	Postop.
Gruppe A			
301	11	9,6	15,8
	22	15,8	16,2
305	12	6,2	10,7
	22	6,1	10,3
308	11	8,6	13,1
	22	6,3	11,9
310	11	5,0	13,2
	22	4,8	12,1
Gruppe B			
302	12	4,5	3,9
	22	4,1	10,1
303	11	5,7	12,2
	22	3,2	9,8
307	11	6,4	12,8
	21	8,2	11,3
309	11	4,2	9,5
	22	3,4	9,5
Gruppe C			
304	11	NZ	NZ
	21	NZ	NZ
306	13	9,6	8,0
	11	6,6	4,0
311	23	1,4	11,8
312	11	1,8	21,0
	21	2,1	18,7

*Breite bei 6 mm.
[†]FDI-Zahnschema.

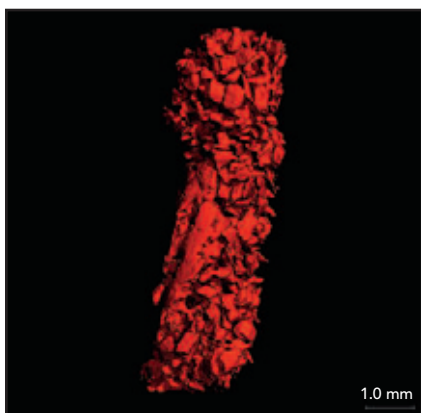


Abb. 6a und 6b Mikro-CT-Darstellung des Biopsats von Patient 310 (Gruppe A).

Rot = Wirtsknochen; weiß = FDBA-Partikel.

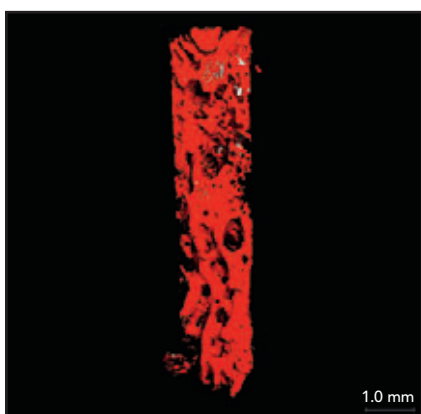
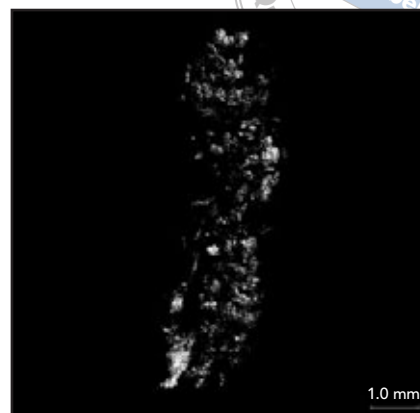


Abb. 7a und 7b Mikro-CT-Darstellung des Biopsats von Patient 302 (Gruppe B).

Rot = Wirtsknochen; weiß = ABBG-Partikel.

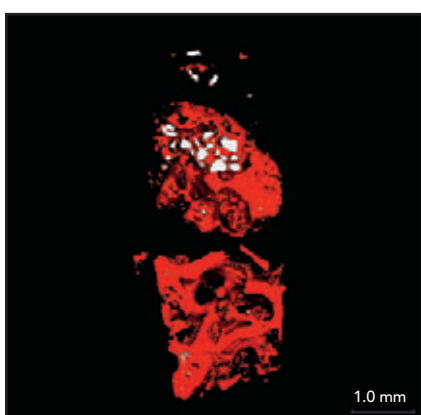
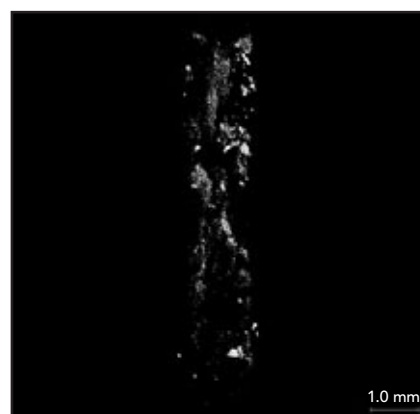
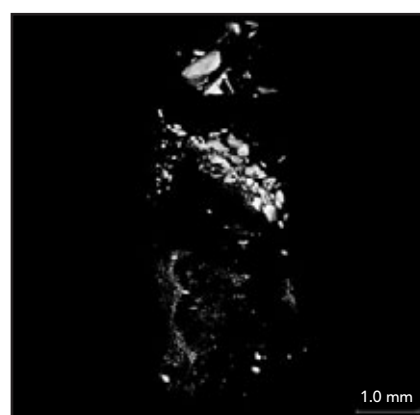


Abb. 8a und 8b Mikro-CT-Darstellung des Biopsats von Patient 306 (Gruppe C).

Rot = Wirtsknochen; weiß = ABBG/MCBS-Partikel.



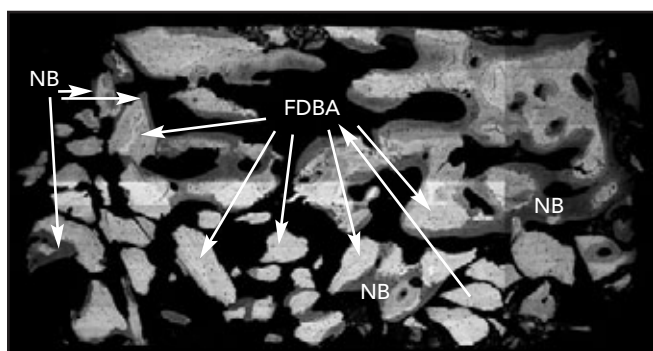


Abb. 9a Zusammengesetztes Bild der BE-REM-Ansichten eines FDBA-Kerns (Patient 310/Gruppe A). Die Graustufen deuten auf unterschiedliche Mineralisierung hin. Die FDBA-Partikel sind vom neugebildeten Knochen (NB) zu unterscheiden.

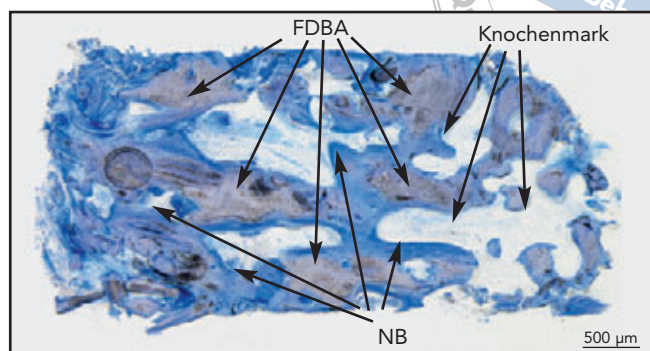


Abb. 9b Lichtmikroskopansicht des Kerns aus Abb. 9a. Zwischen den FDBA-Partikeln fallen die Brücken aus neugebildetem Knochen auf.

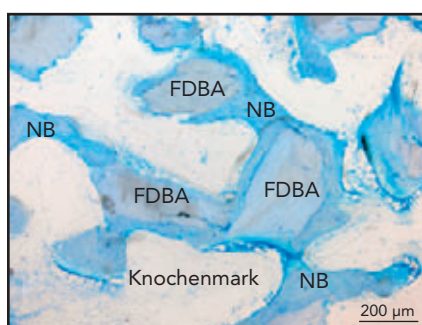
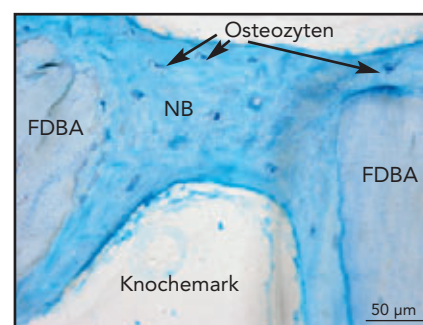


Abb. 9c (links) **und 9d** (rechts) Stärkere Vergrößerungen derselben FDBA-Partikel und des um sie neugebildeten Knochens. Dies weist auf die osteokonduktive Knochenbildung hin.



Mikro-CT und histomorphometrische Analysen

Bei der Mikro-CT-Untersuchung konnten lokaler Knochen, neugebildeter Knochen und Transplantatmaterial nicht unterschieden werden, weil die Graustufen zu ähnlich waren (Abb. 6 bis 8). So wurde nur die Gesamtmenge an mineralisiertem Gewebe pro Biopsat mit dem Mikro-CT untersucht. Der durchschnittliche prozentuale Anteil (\pm SA) an mineralisiertem Gewebe betrug in Gruppe A 34,6 % \pm 8,7 %; in Gruppe B 38,2 % \pm 8,7 % und in Gruppe C 52,9 % \pm 12,9 %.

Mit dem Mikro-CT wurde eine intensive Osteogenese mit umfangreicher Knochenneubildung nachge-

wiesen. Es war möglich, noch verbliebene Matrix zu isolieren. Die Transplantatpartikel waren in unterschiedlicher Konzentration in allen Biopsaten zu finden.

BE-REM und histologische Untersuchung

Gruppe A

Das BE-REM und die histologischen Untersuchungen zeigten FDBA-Partikel und um sie und zwischen ihnen neugebildete Spongiosa. Das wies auf eine osteokonduktive Knochenbildung hin (Abb. 9a). Zum Zeitpunkt der Biopsatentnahme dauerte die Knochenbildung noch an (Abb. 9b bis 9d).

Gruppe B

Die Biopsate der Gruppe B wiesen ABBG umgeben von neuem Knochen auf. Die Graustufen beim BE-REM deuteten auf den Grad der Mineralisierung hin (Abb. 10a). Das Lichtmikroskop zeigte eine intensive Knochenneubildung mit unterschiedlichen Reifestufen sowie neugebildeten Faserknochen und Lamellenknochen, die Brücken zwischen den ABBG-Partikeln bildeten (Abb. 10b bis 10d). Manche der Biopsate wiesen innerhalb der ABBG-Partikel eine Knochenneubildung auf.

Gruppe C

Die Ergebnisse der Gruppe C waren unterschiedlich, je nach Lage des

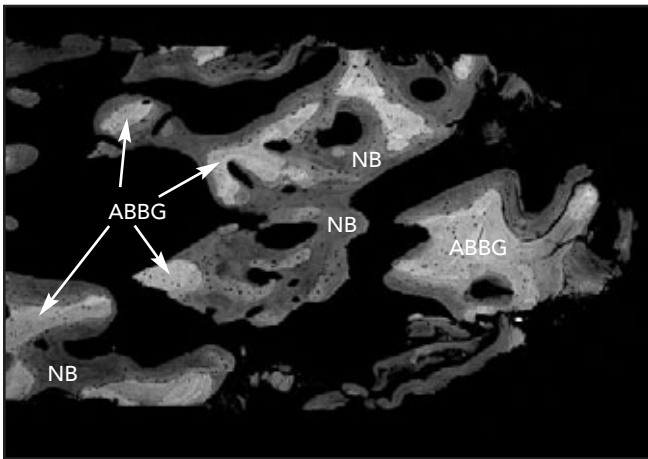


Abb. 10a Zusammengesetztes Bild des BE-REM eines ABBG-Kerns (Patient 302/Gruppe B). Die Graustufen deuten auf unterschiedliche Mineralisierung hin. Je heller das Signal, desto dichter das Material. Das unterscheidet die ABBG-Überbleibsel vom neugebildeten Knochen (NB).

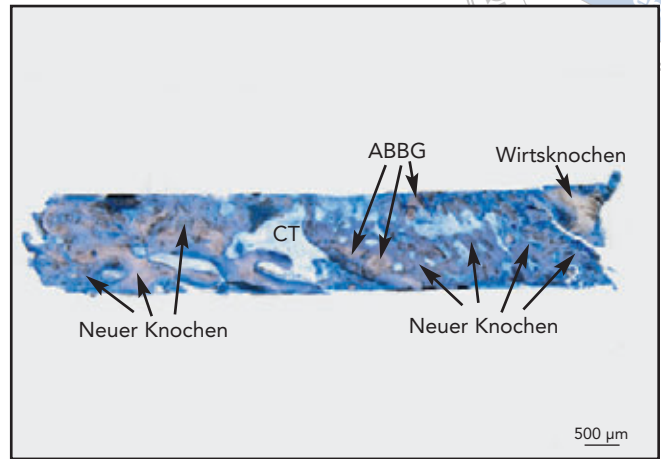


Abb. 10b Lichtmikroskopansicht des Kerns aus Abb. 10a. CT = Bindegewebe.

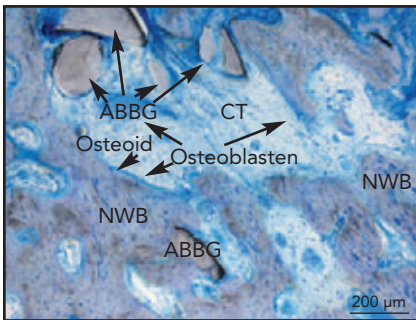
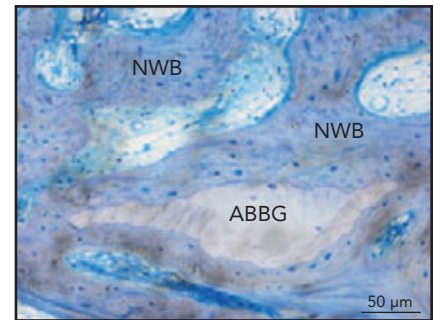


Abb. 10c (links) Stärkere Vergrößerung. NWB = neugebildeter Faserknochen; CT = Bindegewebe.

Abb. 10d (rechts) Es ist neugebildeter Faserknochen (NWB) zu erkennen, der zu Knochenbälkchen heranreift, die die ABBG-Partikel vollständig umgeben.



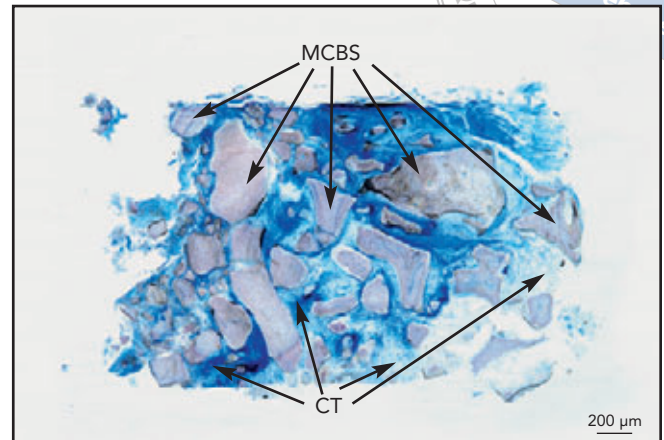
Knochenbiopsats. Mehrere Biopsate wiesen MCBS-Partikel auf, die von Bindegewebe umgeben waren (Abb. 11). In einem Biopsat wurde neugebildeter Knochen beobachtet. Andere Biopsate wiesen soliden Knochen mit vereinzelt Resten von MCBS-Partikeln auf.

Implantatinsertion und -erfolg

14 Wochen nach dem Eingriff wurden in die Biopsiebereiche insge-

samt 20 Implantate inseriert (sieben Implantate in Gruppe A, acht Implantate in Gruppe B und fünf Implantate in Gruppe C). Bei zwei Patienten der Gruppe C war wegen der nicht stabilen Knochenqualität und/oder des eingeschränkten Knochenvolumens keine Implantatinsertion möglich. Drei Implantate der Gruppe A mussten wegen Mobilität und einer bukkalen Deshiszenz nach sechs (ein Implantat) bzw. acht Monaten (zwei Implantate) entfernt werden. Die Implantate

Abb. 11 Lichtmikroskopansicht der fibrösen Verkapselung der Partikel des mineralisierten Kollagen-Knochenersatzmaterials (MCBS). CT = Bindegewebe.



wurden vor Beginn der Restaura-tionsphase der Behandlung entfernt. Die Patienten trugen vor der restaurativen Versorgung herausnehmbare Provisorien. Die übrigen Implantate waren bei der Untersuchung nach 12 Monaten klinisch und röntgenologisch stabil.

Diskussion

Es besteht eine Nachfrage nach minimalinvasiven Eingriffen und einer prognostizierbaren, einfachen Methode zur Augmentation lokalisierter Defekte des unbezahnten Kamms²¹. Die Autoren verwendeten eine Tunneltechnik für den Zugang zum beeinträchtigten Alveolar-kamm (oberer Frontzahnbereich) mit minimalinvasiven Inzisionen und minimaler Gewebeablösung. Bei dieser Technik ist das Risiko post-operativer Gewebeerluste oder -deformierungen reduziert.

Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, wiesen Kammdefekte auf, bei denen eine Implantatin-

sertion kontraindiziert war. Sie wurden in drei verschiedene Behandlungsgruppen unterteilt, die verschiedene Kombinationen von Gerüsten und rhPDGF-BB erhielten. Bei allen acht Patienten der Gruppen A (FDBA und rhPDGF-BB) und B (ABBG und rhPDGF-BB) wurde eine beständige Zunahme der Kammdimension und Transplantatreife erreicht. In alle potenziellen Implantatlager wurden Implantate inseriert.

Die Stabilisierung und dichte Anpassung einer Membran an den umgebenden Knochen dient zur Schaffung eines geschlossenen Bereichs, damit keine konkurrierenden nicht osteogenen Zellen in den Defektbereich einwachsen können. Dieses Konzept wurde in der letzten Zeit aufgrund der Ergebnisse, die mit rhPDGF-BB erzielt wurden, in Frage gestellt^{5, 53, 55, 57, 59}. Durch präklinische und klinische Studien wurde die Verwendung von Xenotransplantaten ohne Membran für eine signifikante Kammaugmentation bei horizontalen und vertikalen Defekten unterstützt^{53, 55, 56, 57}.

Es wird angenommen, dass eine Membran möglicherweise die Migration von Vorläuferzellen und die Angiogenese behindert, weil sie eine physische Barriere für die Chemotaxis ist. Um das Transplantat ohne Membran zu stabilisieren, war in jedem Behandlungsbereich ein großes Volumen an Transplantatmaterial erforderlich (2 bis 3 g), im Vergleich zu dem, was von Hassen berichtet wurde (1 bis 1,5 g)²⁹.

Mit dem BE-REM und der histologischen Analyse für die Biopsate der Gruppen A und B wurde eine kontinuierliche Knochenneubildung beobachtet. Der neugebildete Faser- und Lamellenknochen stand bei den Biopsaten der Gruppen A und B meist in engem Kontakt zu den Transplantatpartikeln. Die Transplantate aus FDBA- und ABBG-Partikeln sind anscheinend als Gerüste ausreichend, sodass die rhPDGF-BB-Signalmoleküle in den Empfängerbereich gelangen und ein normales Knochenwachstum für den Aufbau des unbezahnten Kamms gefördert wird. Dagegen



fanden sich bei den MCBS-Biopsaten (Gruppe C) unterschiedliche Ergebnisse, mit fibröser Verkapselung von Transplantatpartikeln und eingeschränkten histologischen Nachweisen für eine Knochenneubildung.

Bei der Wiedereröffnung zeigte sich der augmentierte Kamm in diesen Fällen mit unterschiedlichen Konturen und Unterschnitten über den neuen Knochen hinaus. Anscheinend könnte die Verwendung einer Membran bei dieser Technik wieder in Erwägung gezogen werden, damit das Transplantat nicht verrutscht und die abschließende Kontur der transplantierten Bereiche erhalten bleibt.

Die qualitative Untersuchung der Bereiche mit dem CT-Scan ergab eine Übereinstimmung mit den klinischen Ergebnissen. Allerdings war keine radioluzente Verkapselung opaker Transplantatmaterialien zu erkennen. In dieser Studie konnte also mit den CT-Scans die Knochenaugmentation quantitativ gemessen werden, während die Knochenqualität nur eingeschränkt beurteilt werden konnte. Anscheinend ist eine kombinierte qualitative und quantitative Untersuchung erforderlich, wenn opake Transplantatmaterialien verwendet werden.

Die Wiedereröffnung erfolgte in dieser Studie 14 Wochen postoperativ. Das ist im Vergleich zu anderen klinischen Studien mit Knochen-transplantatpartikeln recht früh³⁻⁶. Nevins et al. nahmen die Wiedereröffnung von Extraktionsalveolen, die mit MCBS und rhPDGF-BB transplantiert worden waren, nach 16 Wochen vor und berichteten von einer Einheilung mit reifem Knochen⁵⁹. Fiorellini et al. zeigten nach 16 Wochen eine stabile Heilung von Extraktionsalveolen, die mit rekombinantem humanem Bone Morphogenetic Protein-2 behandelt worden

waren¹⁵. In der vorliegenden Studie zeigte sich in manchen Bereichen bei der Wiedereröffnung klinisch unreifes Gewebe. Histologisch ergab sich eine andauernde Knochenbildung und ein Remodeling. Möglicherweise würde eine längere Einheilung die Entwicklung des Implantatlagers begünstigen.

Die Einschränkungen der vorliegenden Studie bestanden in der kleinen Zahl an Biopsaten aus jeder Gruppe und darin, dass es keine Kontrollgruppen gab (Transplantatgruppen ohne rhPDGF-BB oder mit Verwendung einer Membran). Allerdings wurden solche Kontrollgruppen bereits in mehreren früheren Studien untersucht, und es wurden ähnliche Ergebnisse erreicht²⁶⁻³⁰. Es sind weitere Studien mit einer größeren Zahl von Biopsaten erforderlich, um den wissenschaftlichen Nutzen dieser vielversprechenden vorläufigen Ergebnisse zu bestätigen.

Schlussfolgerungen

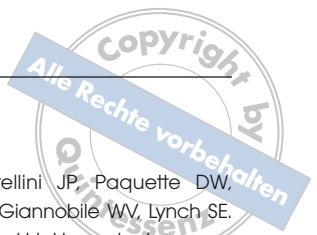
Innerhalb der Grenzen dieser Studie sind FDA und ABBG geeignete Gerüste für rhPDGF-BB zur Kammaugmentation mit einer minimalinvasiven chirurgischen Technik.

Danksagung

Diese Studie wurde durch ein Stipendium von Osteohealth unterstützt.

Literatur

1. Hämmerle CH, Karring T. Guided bone regeneration at oral implant sites. *Periodontol* 2000 1998;17:151–175.
2. Salama H, Salama M. The role of orthodontic extrusive remodeling in the enhancement of soft and hard tissue profiles prior to implant placement: A systematic approach to the management of extraction site defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1993;13:312–333.
3. Buser D, Dula K, Belser UC, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. I. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1993;13:29–45.
4. Nevins M, Mellonig JT. The advantages of localized ridge augmentation prior to implant placement: A staged event. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:96–111.
5. Buser D, Dula K, Belser UC, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995;15:10–29.
6. Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: A clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:420–432.
7. Oda T, Sawaki Y, Ueda M. Experimental alveolar ridge augmentation by distraction osteogenesis using a simple device that permits secondary implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:95–102.
8. Sethi A, Kaus T. Maxillary ridge expansion with simultaneous implant placement: 5-year results of an ongoing clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:491–499.
9. Lam RV. Contour changes of the alveolar processes following extraction. *J Prosthet Dent* 1960;10:25–32.
10. Pietrokovski J, Massler M. Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *J Prosthet Dent* 1967;17:21–27.
11. 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.
12. 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.
13. Kao RT. Periodontal regeneration and reconstructive surgery. In: Rose LF, Mealey BL, Genco RJ, Cohen DW (eds). *Periodontics: Medicine, Surgery, and Implants*. St Louis: Elsevier Mosby, 2004:572–609.
14. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005;32:212–218.
15. 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.
16. 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.
17. Buser D, Brägger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:22–32.
18. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: A histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9:13–29.
19. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22:49–70.
20. Harrel SK. A minimally invasive surgical approach for periodontal bone grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:161–169.
21. Harrel SK, Nunn ME, Belling CM. Long-term results of a minimally invasive surgical approach for bone grafting. *J Periodontol* 1999;70:1558–1563.
22. Harrel SK, Wilson TG, Nunn ME. Prospective assessment of the use of enamel matrix proteins with minimally invasive surgery. *J Periodontol* 2005;76:380–384.
23. Cortellini P, Tonetti MS. Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intra-bony defects. I: Clinical outcomes and morbidity. *J Clin Periodontol* 2007;34:1082–1088.
24. Cortellini P, Tonetti MS. A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: A novel approach to limit morbidity. *J Clin Periodontol* 2007;34:87–93.
25. Cortellini P, Nieri M, Prato GP, Tonetti MS. Single minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative to treat multiple adjacent intra-bony defects: Clinical outcomes and patient morbidity. *J Clin Periodontol* 2008;35:605–613.
26. Kent JN, Quinn JH, Zide MF, Guerra LR, Boyne PJ. Alveolar ridge augmentation using nonresorbable hydroxylapatite with or without autogenous cancellous bone. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:629–642.
27. Vanassche BJ, Stoelinga PJ, de Koomen HA, Blijdorp PA, Schoenaers JH. Reconstruction of the severely resorbed mandible with interposed bone grafts and hydroxylapatite. A 2- to 3-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988;17:157–160.
28. Block MS, Degen M. Horizontal ridge augmentation using human mineralized particulate bone: Preliminary results. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:67–72.
29. Hasson O. Augmentation of deficient lateral alveolar ridge using the subperiosteal tunneling dissection approach. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:e14–e19.
30. Kfir E, Kfir V, Eliav E, Kaluski E. Minimally invasive guided bone regeneration. *J Oral Implantol* 2007;33:205–210.
31. Jeong SM, Choi BH, Li J, Xuan F. Simultaneous flapless implant placement and peri-implant defect correction: An experimental pilot study in dogs. *J Periodontol* 2008;79:876–880.



32. Heldin CH, Ostman A, Rönstrand L. Signal transduction via platelet-derived growth factor receptors. *Biochim Biophys Acta* 1998;1378:F79–F113.
33. Rosenkranz S, Kazlauskas A. Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor alpha and beta subtypes. *Growth Factors* 1999;16:201–216.
34. Cooke JW, Sarment DP, Whitesman LA, et al. Effect of rhPDGF-BB delivery on mediators of periodontal wound repair. *Tissue Eng* 2006;12:1441–1450.
35. Heldin CH. Platelet-derived growth factor—An introduction. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:195–196.
36. Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (eds). *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Chicago: Quintessence, 1999:1–297.
37. Lynch SE. Introduction. In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner-Lynch LA (eds). *Tissue Engineering: Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2008:xi–xvi.
38. Sato N, Beitz JG, Kato J, et al. Platelet-derived growth factor indirectly stimulates angiogenesis in vitro. *Am J Pathol* 1993; 142:1119–1130.
39. Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, Steinbrech DS, Mehrara BJ, Longaker MT. Factors in the fracture microenvironment induce primary osteoblast angiogenic cytokine production. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:139–148.
40. Guo P, Hu B, Gu W, et al. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment. *Am J Pathol* 2003;162:1083–1093.
41. Lynch SE, Wisner-Lynch LA, Nevins M. Use of rhPDGF to improve bone and periodontal regeneration. In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner-Lynch LA (eds). *Tissue Engineering: Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2008:87–102.
42. Cho MI, Lin WL, Genco RJ. Platelet-derived growth factor-modulated guided tissue regenerative therapy. *J Periodontol* 1995;66:522–530.
43. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1997;68:1186–1193.
44. Mumford JH, Carnes DL, Cochran DL, Oates TW. The effects of platelet-derived growth factor-BB on periodontal cells in an in vitro wound model. *J Periodontol* 2001;72:331–340.
45. Papadopoulos CE, Dereka XE, Vavouraki EN, Vrotsos IA. In vitro evaluation of the mitogenic effect of platelet-derived growth factor-BB on human periodontal ligament cells cultured with various bone allografts. *J Periodontol* 2003;74:451–457.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Sarment DP, Cooke JW, Miller SE, et al. Effect of rhPDGF-BB on bone turnover during periodontal repair. *J Clin Periodontol* 2006;33:135–140.
51. 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.



52. Nevins M, Lynch SE, Cappetta EG. Treatment of advanced periodontal defects using bioactive therapies. In: Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner-Lynch LA (eds). *Tissue Engineering: Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2008:67–86.
53. 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: Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2008:119–131.
54. Ridgway HK, Mellonig JT, Cochran DL. Human histologic and clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor and beta-tricalcium phosphate for the treatment of periodontal intraosseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:171–179.
55. 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.
56. Rocchietta I, Dellavia C, Nevins M, Simion M. Bone regenerated via rhPDGF-BB and a deproteinized bovine bone matrix: Backscattered electron microscopic element analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27:539–545.
57. 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.
58. Simion M, Rocchietta I, Monforte M, Maschera E. Three-dimensional alveolar bone reconstruction with a combination of recombinant human platelet-derived growth factor BB and guided bone regeneration: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:239–243.
59. Nevins ML, Camelo M, Schupbach P, Kim DM, Camelo JM, Nevins M. Human histologic evaluation of mineralized collagen bone substitute (MCBS) and recombinant platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) to create bone for optimal implant placement in extraction socket defects at 4 and 6 months: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:129–139.