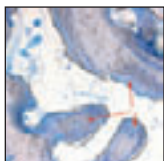


Humanhistologische Auswertung von anorganischem bovinem Knochenersatzmaterial in Kombination mit rhPDGF-BB beim Sinuslift: Fallserienstudie



Myron Nevins, DDS¹/David Garber, DMD²/James J. Hanratty, DDS³
 Bradley S. McAllister, DDS⁴/Marc L. Nevins, DMD, MMSc⁵/Maurice Salama, DMD⁶
 Peter Schupbach, PhD⁷/Steven Wallace, DDS⁸/Simon M. Bernstein, DDS, MS³
 David M. Kim, DDS, DMSc⁹

Ziel dieser Proof-of-principle-Studie war es, das Potenzial einer verbesserten Knochenregeneration beim Sinuslift zu untersuchen, wenn der rekombinante humane thrombozytäre Wachstumsfaktor-BB (rhPDGF-BB) (0,3 mg/ml) mit anorganischem bovinem Knochenersatzmaterial kombiniert wird. In allen behandelten Bereichen wurden nach sechs bis acht Monaten angemessene chirurgische Ergebnisse erreicht. Es lag ausreichend regenerierter Knochen für die erfolgreiche Insertion von Implantaten im Seitenzahnbereich des Oberkiefers vor. In den intakten Kernbiopsaten wurden in mehr als der Hälfte der augmentierten Bereiche große Bereiche mit dichtem, gut ausgebildetem Lamellenknochen beobachtet. In allen Bereichen lagen zahlreiche Osteoblasten zusammen mit signifikantem Osteoid vor, was ein Anzeichen für eine andauernde Osteogenese war. In mehreren Biopsaten zeigte sich ein effizienter Ersatz der Matrixpartikel aus anorganischem bovinem Knochenersatzmaterial durch neugebildeten Knochen, wenn die Matrix mit rhPDGF-BB getränkt war. Üblicherweise wird diese Matrix nur langsam resorbiert. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2009;29:547–555.)

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

² Klinischer Assistenzprofessor, Departments of Periodontics and Oral Rehabilitation, Medical College of Georgia School of Dentistry, Augusta, Georgia, USA.

³ Privatpraxis, Swampscott, Massachusetts, USA.

⁴ Klinischer Assistenzprofessor, Department of Periodontology, Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon, USA.

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

⁶ Klinischer Assistenzprofessor, Departments of Periodontics, Medical College of Georgia School of Dentistry, Augusta, Georgia, USA.

⁷ Nebenamtlicher Professor, Department of Periodontics, School of Dental Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

⁸ Privatdozent, Ashman Department of Implant Dentistry, New York University, New York, New York, USA.

⁹ Assistenzprofessor, Division of Periodontology, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

Korrespondenz an: Dr. Myron Nevins, Harvard School of Dental Medicine, 188 Longwood Avenue, Boston MA 02114, USA; Fax: + 1 617-432-1897; E-Mail: nevinsperimp@aol.com

In der zahnmedizinischen Literatur finden sich zahlreiche Studien, die die Regeneration von vitalem Knochen nach einem Sinuslift dokumentieren. Es wurden etliche Variablen untersucht, die sich auf das Ergebnis der Knochenregeneration auswirken, darunter die Art der Transplantatmatrix¹⁻¹⁰, der zeitliche Abstand zwischen der subantralen Transplantation und der Biopsie¹⁻¹¹, die Verwendung bzw. Nichtverwendung von okklusiven Membranen über der Osteotomie mit lateralem Zugang¹²⁻¹⁶ und die Insertion von resorbierbaren im Vergleich zu nicht resorbierbaren Membranen über dem Osteotomiebereich¹². Anorganisches bovines Knochenersatzmaterial (ABBM) wird beim Sinuslift sehr häufig verwendet, entweder allein oder in Kombination mit anderen Matrizen. In Übersichtsarbeiten zu den Überlebensraten von Implantaten, die in die augmentierte Kieferhöhle inseriert wurden, wurde gezeigt, wie wirksam und sicher ABBM als Transplantatmaterial ist^{13, 17}. In zahlreichen weiteren Studien wurden ferner die hervorragenden Überlebensraten von Implantaten in Kieferhöhlen dokumentiert, die mit ABBM augmentiert worden waren. Diese Raten liegen höher als nach einem Sinuslift mit autogenem Kno-



chen oder Kompositrtransplantaten aus ABBM und autogenem Knochen¹⁸⁻²⁰.

Zu zahlreichen unterschiedlichen Zeitpunkten wurde die Qualität und Quantität der Knochenregeneration in Kieferhöhlen, die mit ABBM augmentiert worden waren, untersucht^{1-4, 7, 9, 10}. Es ist unerlässlich, dass der Knochen, der zum Zeitpunkt der Implantatinsertion entnommen wird, histologisch untersucht wird, um die Bildung von vitalem Knochen zu bestätigen. In mehreren Fallserienstudien wurde festgestellt, dass die Bildung von vitalem Knochen ein sehr unterschiedliches Spektrum aufweist, je nachdem, wann die Biopsie erfolgte. Die angegebenen Werte für die prozentuale Knochenneubildung schwankten zwischen 19 % nach drei bis vier Monaten und etwa 70 % nach einem Jahr oder mehr^{2, 4, 7, 10}. Der prozentuale Anteil an restlichen ABBM-Partikeln, die in den neugebildeten Knochen integriert waren, war meist hoch, weil die Partikel nur langsam resorbiert werden.

Dank seiner entscheidenden Rolle bei der Angiogenese und seiner chemotaktischen und mitogenen Wirkung auf solche Zielzellen wie das parodontale Ligament und den Alveolarknochen kann rhPDGF-BB beim Sinuslift eine wichtige Rolle spielen, wenn er mit einer entsprechenden Trägermatrix kombiniert wird. In einer In-vitro-Studie von Jian et al. wurde bestätigt, dass bei der Kombination von rhPDGF-BB und ABBM das regelrechte Attachment und die Freisetzungskinetik zu einer verbesserten Osteogenese führen²¹. In mehreren prospektiven Studien wurden ferner signifikant verbesserte Ergebnisse der knöchernen Regeneration bestätigt, wenn rhPDGF-BB mit ABBM-Matrizen kombiniert wurde²²⁻²⁵.

In der vorliegenden Proof-of-principle-Studie wurde das Potenzial einer verbesserten Knochenregeneration beim Sinuslift untersucht, bei dem rhPDGF-BB mit ABBM-Partikeln kombiniert wurde^{1, 3, 4, 12}.

Material und Methode

Diese Untersuchung wurde als prospektive klinische Open-Label-Studie mit 10 Patienten konzipiert und durchgeführt, die in vier verschiedenen Zentren in Behandlung waren. Sie prüften und unterzeichneten die Einwilligung nach Information gemäß der Erklärung von Helsinki. In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten im Alter von 20 bis 65 Jahren aufgenommen, bei denen die Höhe des Alveolarkamms im unbezahnten Seitenbereich des Oberkiefers weniger als 6 mm betrug und die eine implantatgetragene prothetische Versorgung für diesen Bereich wünschten. Probanden mit einer akuten oder chronischen Nebenhöhlenerkrankung, einer unbehandelten Parodontalkrankheit oder einer signifikanten akuten oder chronischen systemischen Erkrankung blieben von der Studie ausgeschlossen.

In der Ausgangssituation erfolgte eine entsprechende zahnärztliche Untersuchung. Außerdem wurden periapikale Röntgenaufnahmen vom gesamten Mund, klinische Fotos und CT-Scans vom Oberkiefer angefertigt. Über einen lateralen Zugang erfolgte die Osteotomie der Kieferhöhle, nachdem ein Mukoperiostlappen voller Dicke gelöst worden war. Der Eingriff wurde unter örtlicher Betäubung (2 % Lidocain mit 1:100000 Epinephrin) vorgenommen. Das laterale Fenster wurde mit piezochirurgischen Instrumenten präpariert. Vor der Augmentation wurden 2 g ABBM-Partikel (Bio-Oss,

Osteohealth Company) vollständig mit 1 ml rhPDGF-BB (0,3 mg/ml) (Gem21S, Osteohealth Company) getränkt. Der Vorgang dauerte mindestens 10 Minuten, damit die PDGF-Moleküle sich fest an die Transplantatmatrix anheften konnten. Nach der Anhebung der Sinusmembran zur Bildung des neuen Kieferhöhlenbodens wurde das kombinierte Augmentat sorgfältig schrittweise in den neugeschaffenen Bereich unter der Kieferhöhle inseriert. Anschließend wurde eine resorbierbare Kollagen-Barriere-membran (Bio-Gide, Osteohealth Company) über das laterale Fenster gelegt. Der Mukoperiostlappen wurde mit mehreren Nähten aus expandiertem Polytetrafluoroethylen (CV-5, Gore-Tex, WL Gore & Associates) darüber adaptiert. Die Patienten wurden angewiesen, mit 0,12 % Chlorhexidin zu spülen und die Zähne im Eingriffsbereich nicht zu putzen oder mit Zahnseide zu reinigen, bis die Fäden entfernt worden waren.

Nach einer, zwei, vier, acht und 12 Wochen und danach alle sechs Wochen wurden die Patienten wieder untersucht, bis nach sechs bis acht Monaten die Biopsate entnommen wurden. Während des Studienzeitraums traten keine ernstesten Komplikationen auf. Die Biopsate von 2 mm Durchmesser wurden zum Zeitpunkt der Implantatinsertion aus dem rekonstruierten Alveolarkamm entnommen. Sie wurden konserviert und für die histologische Untersuchung präpariert. In jedem augmentierten Bereich wurden ein bis vier Implantate inseriert.

Beschliffene Schnitte für die Lichtmikroskopie

Die fixierten Biopsate wurden in einer aufsteigenden Ethanolreihe mit einem Dehydriersystem unter Agitation und Vakuum dehydriert. Die Blöcke wurden mit dem Einbettkunststoff Technovit 7200 VLC (Kulzer) infiltriert. Anschließend wurden sie in Einbettformen gelegt und unter UV-Licht polymerisiert. Die polymerisierten Blöcke wurden der Länge nach mit einem Trennsystem (Exakt) in Scheiben geschnitten und mit einem Exakt-Schleifsystem auf eine einheitliche Dicke von 30 bis 40 μm geschliffen und poliert. Die Schnitte wurden mit Toluidinblau/Pyronin G eingefärbt und mit einem Stereomikroskop (Leica-MZ-16) und einem Lichtmikroskop (Leica-6000DRB) untersucht.

Mikro-CT-Analyse

Die Biopsate wurden mit einem hochauflösenden Mikro-CT-System (μCT 40, Scanco Medical) im Mehrschicht-Modus gescannt. Jedes Bild-daten-Set bestand aus etwa 600 Mikro-CT-Schichtaufnahmen. Die Biopsate wurden in einem hochauflösenden Modus mit einer x-, y- und z-Achsenauflösung von 16 μm gescannt. Mit einer speziellen Software (Scanco Medical) wurden die Bild-daten-Sets dazu verwendet, dreidimensionale Ansichten der Biopsate zu erstellen.

Ergebnisse

In dieser Proof-of-principle-Fallserie wurden 13 Sinusliftverfahren durchgeführt. Es wurden in allen Fällen angemessene chirurgische Ergebnisse erreicht. Es lag in allen Bereichen genügend regenerierter Knochen für die erfolgreiche Insertion von Implantaten vor. Sechs bis acht Monate nach der Augmentation wurden aus jeder behandelten Kieferhöhle zwei Knochenbiopsate entnommen. Während des Studienzeitraums traten keine ernstesten Komplikationen auf. Sieben Biopsate zeigten zuverlässige histologische und Mikro-CT-Nachweise einer Knochenneubildung und Resorption des ABBM. Die übrigen Biopsate zeigten eine klinisch signifikante Knochenregeneration, wiesen aber noch erhebliche Anteile nicht resorbierter Matrix auf. Die folgenden Zahlen sind repräsentative Beispiele für die Biopsate. Sie zeigen das Spektrum der regenerativen Ergebnisse aus dieser Fallserienstudie.

Die Abbildung 1a zeigt ein intaktes Biopsat, das zum Zeitpunkt der Implantatinsertion entnommen wurde. Im gesamten augmentierten Bereich war eine zuverlässige Knochenregeneration mit signifikanter Regeneration der ABBM-Partikel zu erkennen. Es lagen gut vaskularisierter Lamellenknochen und Geflechtknochen vor, ebenso Osteoblasten und eine aktive Osteoidbildung, die unter der stärkeren Vergrößerung zu sehen waren (Abb. 1b und 1c). Der Übergang von Geflechtknochen zu Lamellenknochen in Zusammenhang mit der andauernden Osteoidsynthese durch die Osteoblasten ist in Abbildung 1c besonders gut zu erkennen. Ein Mikro-CT-Scan des mit dem Trepanbohrer entnommenen Biopsats zeigte, dass fast nur Knochen vorhanden war und kaum noch ABBM-Partikel vorlagen (Abb. 1d).

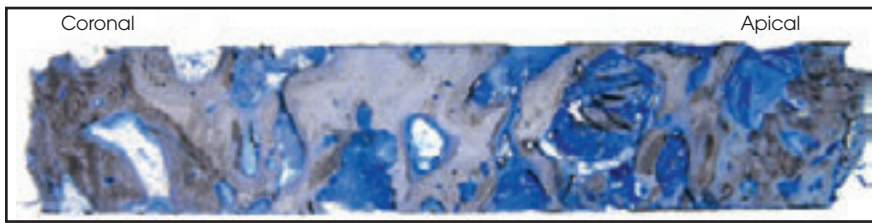


Abb. 1a Ein intaktes Biopsat, das zum Zeitpunkt der Implantatinsertion entnommen wurde, zeigt im gesamten augmentierten Bereich eine zuverlässige Knochenbildung. Es liegen nur noch wenige Partikel der ABBM-Matrix vor.

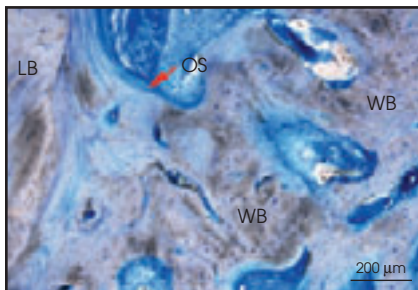


Abb. 1b (oben links) Bei stärkerer Vergrößerung sind gut vaskularisierter Lamellenknochen (LB) und Geflechtknochen (WB) zu sehen, ebenso eine aktive Osteoidbildung (OS).

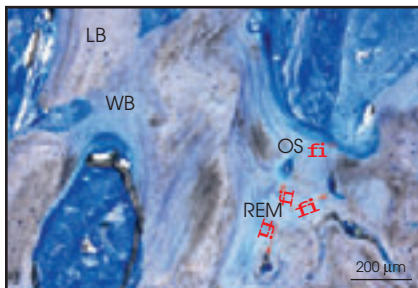


Abb. 1c (unten links) Stärkere Vergrößerung: Alle Phasen der Knochenregeneration sind zu erkennen, die andauernde Osteoidsynthese durch die Osteoblasten, der Geflechtknochen und der dichte Lamellenknochen. REM = Remodeling.

Abb. 1d (rechts) Ein Mikro-CT-Scan des Biopsats zeigt fast 100 % Knochen (rot), mit nur wenigen restlichen ABBM-Partikeln (weiß).



Das intakte Knochenbiopsat Nr. 2 zeigte signifikante Mengen an dichtem, neuregeneriertem Knochen, der zum größten Teil eine Lamellenstruktur aufwies (Abb. 2a). Allerdings enthielt dieses Biopsat auch intakte ABBM-Partikel, die von reichlich gut ausgebildetem regeneriertem Knochen umgeben waren. In den vergrößerten Ansichten waren die Menge und Reife des regenerierten Knochens um die intakten ABBM-Transplantatpartikel besonders deutlich zu erkennen (Abb. 2b und 2c). Die intensive Osteogenese, die in der histologischen Untersuchung zu erkennen war, wurde auch durch die REM-Mikroskopie bestätigt. Hier zeigten sich große Mengen an regeneriertem Knochen, der die

ABBM-Partikel miteinander verband (Abb. 2d und 2e).

In dem intakten Biopsat Nr. 3 gab es große Bereiche aus regeneriertem Lamellenknochen, der von großen Mengen an weniger reifem Geflechtknochen umgeben war. Der regenerierte Knochen war von Mark in signifikanten Mengen umgeben (Abb. 3a). Diese Ergebnisse wurden durch die Bilder in höherer Vergrößerung bestätigt, auf denen der regenerierte Geflechtknochen von reiferen Bereichen mit Lamellenstruktur umgeben war (Abb. 3b). Im Biopsatbereich lagen kaum noch intakte ABBM-Partikel vor. Ein Mikro-CT-Scan des mit dem Trepanbohrer entnommenen Biopsats zeigte, dass fast nur Knochen vorhan-

den war und kaum noch ABBM-Partikel übrig waren (Abb. 3c).

Im Biopsat Nr. 4 zeigte der Mikro-CT-Scan eine Zusammensetzung, die zum größten Teil aus Knochen bestand und noch geringe Mengen an ABBM-Partikeln aufwies (Abb. 4a und 4b). Die REM-Mikroskopie ergab eine ausgedehnte Knochenneubildung um eine Anzahl intakter ABBM-Partikel. Der neugebildete Knochen überbrückte die Bereiche zwischen den noch vorhandenen Transplantatpartikeln. Unter der stärkeren Vergrößerung bestätigten die histologischen Bilder die Genauigkeit der dreidimensionalen Mikro-CT-Scans und der REM-Mikroskopie. Die stabile Knochenbildung in einer Matrix aus ABBM-Partikeln war deut-

Abb. 2a Ein intaktes Biopsat, das ABBM-Partikel zeigt, die von großen Mengen an gut ausgebildetem, regeneriertem Knochen (NB) umgeben sind und durch diesen miteinander verbunden werden. LB = lokaler (alter) Knochen.

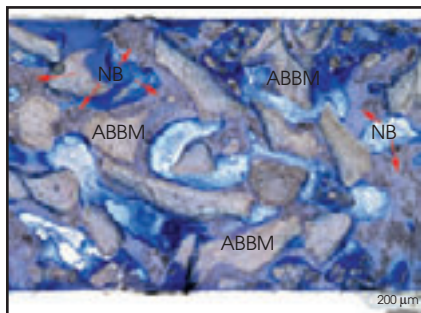
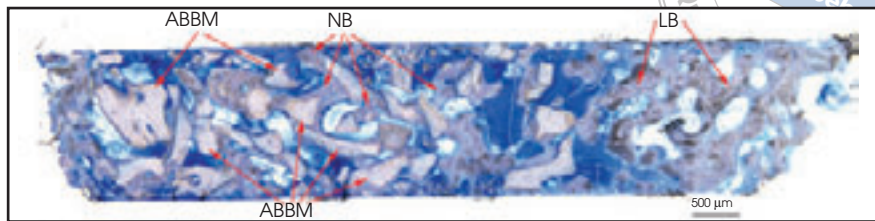


Abb. 2b (links) und 2c (rechts) Dichter, reifer Lamellenknochen (NB) ist von intakten ABBM-Partikeln umgeben, die durch den Knochen miteinander verbunden sind.

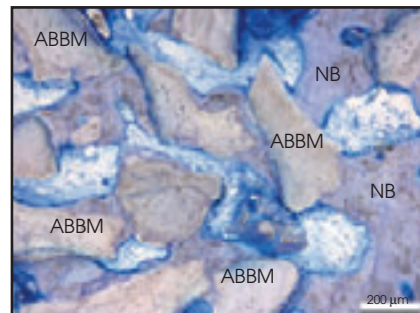


Abb. 2d (unten links) und 2e (unten rechts) Die intensive Osteogenese, die in dem histologischen Biopsat zu erkennen ist, wird auch durch die REM-Mikroskopie bestätigt. Es sind große Mengen an regeneriertem Knochen (NB) erkennbar, der die ABBM-Partikel miteinander verbindet.

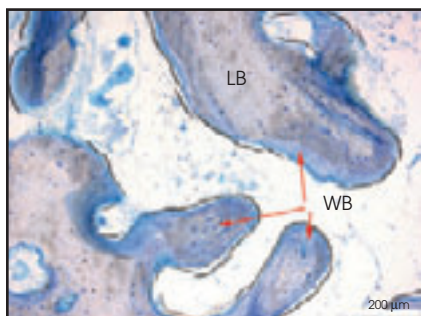
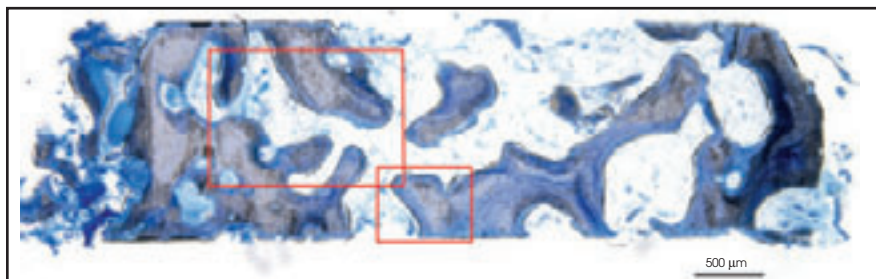
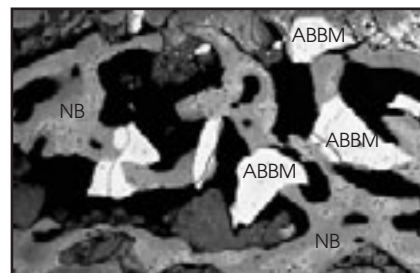
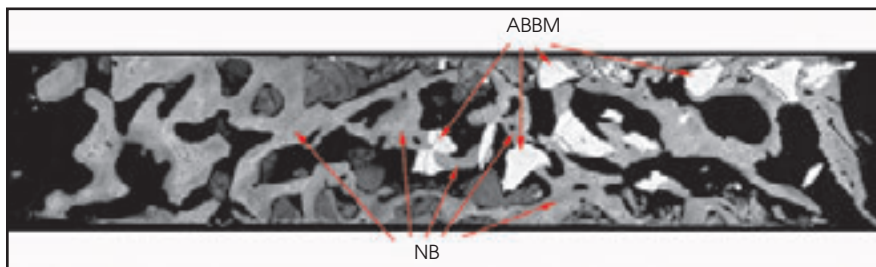
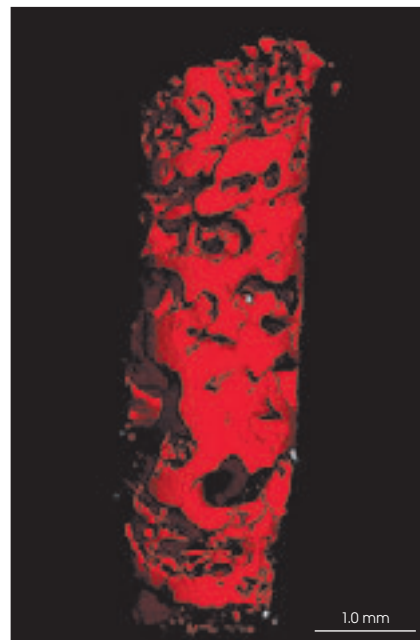


Abb. 3a (oben) Große Bereiche aus regeneriertem Lamellenknochen sind in diesem Biopsat von weniger reifem Geflechtknochen umgeben. Hier sind nur noch wenige ABBM-Partikel zu erkennen.

Abb. 3b (links) Unter stärkerer Vergrößerung sind deutlich der regenerierte Lamellenknochen (LB) und der Geflechtknochen (WB) zu erkennen (großer Kasten aus Abb. 3a).

Abb. 3c (rechts) Ein Mikro-CT-Scan des mit dem Trepanbohrer entnommenen Biopsats zeigt, dass fast nur Knochen (rot) vorhanden ist und kaum noch ABBM-Partikel (weiß) vorliegen.



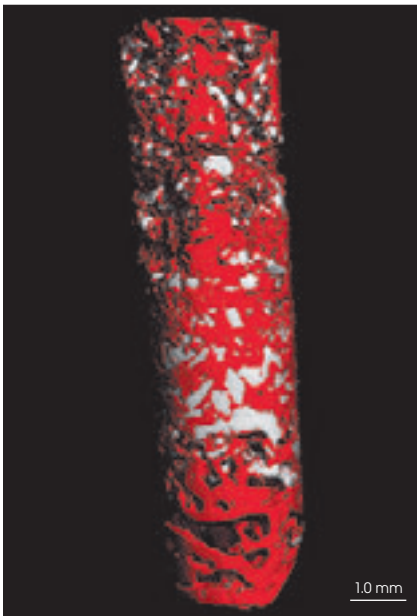


Abb. 4a (links) Mikro-CT-Scan des Biopsats, das mit dem Trepanbohrer entnommen wurde: Es besteht hauptsächlich aus Knochen (rot) und geringen Mengen an ABBM-Matrix (weiß).



Abb. 4b (rechts) In diesem Mikro-CT-Scan, der ohne die verbliebene ABBM-Transplantatmatrix neu formatiert wurde, ist zu erkennen, dass das Biopsat hauptsächlich aus Knochen besteht.

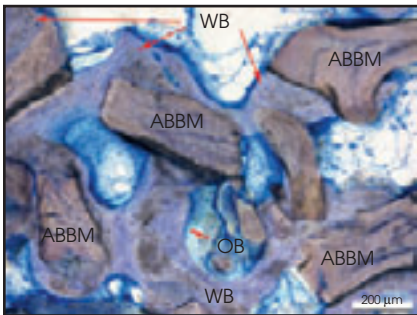


Abb. 4c (links) Die stärker vergrößerte histologische Ansicht zeigt reifen, stabilen Knochen, der von restlichen ABBM-Partikeln umgeben ist, die durch den Knochen miteinander verbunden sind. WB = Geflechtknochen; OB = Osteoblasten.

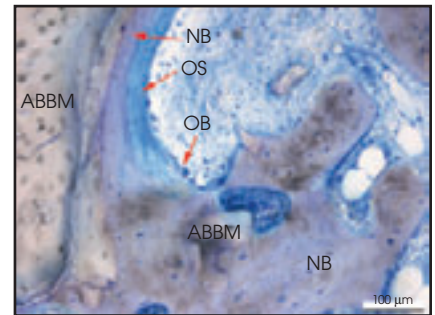


Abb. 4d (rechts) In der stärker vergrößerten Ansicht ist die andauernde aktive Knochenbildung gut zu erkennen: Ein Saum aus Osteoblasten (OB) sezerniert große Mengen an nicht mineralisiertem Osteoid (OS). NB = neuer Knochen.

lich zu erkennen (Abb. 4c). Die vergrößerte histologische Ansicht schließlich zeigte das dynamische Nebeneinander eines intakten ABBM-Partikels mit gut ausgebildetem Lamellenknochen. Letzterer war von neugebildetem Osteoid aus einer benachbarten Einzelschicht aus Osteoblasten gesäumt (Abb. 4d).

Das fünfte Biopsat enthielt noch durchgehend intakte ABBM-Partikel, die von regeneriertem Knochen umgeben waren. Die Menge an

neuem Knochen war anscheinend insgesamt etwas geringer als in den übrigen Biopsaten (Abb. 5a). Die stärkere Vergrößerung zeigte intakte ABBM-Partikel, die von neugebildetem Knochen gesäumt waren, der die benachbarten Partikel miteinander verband. Es waren zahlreiche Osteoblasten zu sehen, die den äußeren Osteoidrand säumten (Abb. 5b).

Diskussion

Der langfristige klinische Erfolg von Sinusliftverfahren wird an der Bildung von vitalem, gut vaskularisiertem Knochen gemessen¹⁻¹⁷. Die Verwendung eines Proteins, das durch Tissue Engineering gewonnen wurde, bietet die Möglichkeit, die langfristigen klinischen Ergebnisse für das Sinusliftverfahren zu verbessern. Die vorliegende Proof-of-Principle-Studie stellt einen ersten Versuch

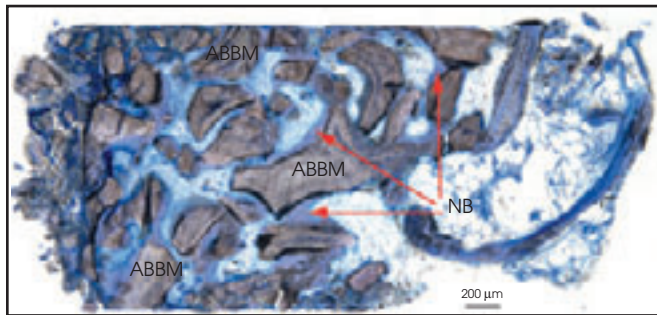


Abb. 5a Dieses intakte Biopsat zeigt ABBM-Partikel, die von neugebildetem Knochen (NB) umgeben und durch diesen miteinander verbunden sind. Die Knochenmenge ist geringer als in den übrigen Biopsaten.

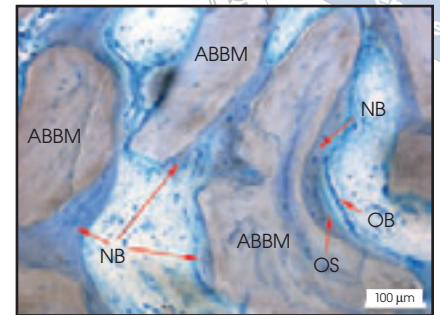


Abb. 5b Die zahlreichen Osteoblasten (OB), die überall in dieser stärker vergrößerten Ansicht zu erkennen sind, zeigen, dass die Knochenregeneration in diesem augmentierten Bereich noch andauert. OS = Osteoid.

dar, die potenzielle Wirkung von rhPDGF-BB beim Sinuslift zu untersuchen.

PDGF, der primäre Wachstumsfaktor in den Alpha-Granula der Blutplättchen, ist ein 30-kDa-Glykoprotein, das in der Knochenmatrix vorliegt und während der frühen Frakturheilung aktiv sezerniert wird²⁶⁻²⁸. Es ist für eine gewisse Zahl von Zelltypen, unter anderem Osteoblasten, Zementoblasten sowie parodontale und gingivale Fibroblasten, chemotaktisch und mitogen. Außerdem reguliert PDGF in den frühen Phasen der Wundheilung den vaskulären Endothelwachstumsfaktor hoch, der die Blutversorgung des Defektbereichs erhöht²⁹.

ABBM hat gut dokumentierte klinische Ergebnisse gezeigt, insbesondere für das Implantatüberleben. Dabei wurde es allein oder in Kombination mit anderen Matrizen verwendet^{13, 16-20}.

Ferner sind dabei verschiedene Werte für die prozentuale Bildung von vitalem Knochen dokumentiert, die von mehreren untersuchten Variablen abhängen, wenn ABBM bei Sinusliftverfahren verwendet wird^{1-4, 7, 9, 10}.

Jiang et al. haben in einer In-vitro-Studie bestätigt, dass bei der Kombination von rhPDGF-BB und ABBM das nötige Attachment und die Freisetzungskinetik zu einer verbesserten Osteogenese führten²¹. In weiteren Studien wurde bei der Kombination von ABBM mit rhPDGF-BB eine verbesserte Osteogenese bestätigt²²⁻²⁵.

Aus der vorliegenden Studie geht deutlich hervor, dass es möglich ist, eine verbesserte Knochenregeneration zu erzielen, wenn die ABBM-Matrix mit rhPDGF-BB kombiniert wird^{1, 3, 4, 12}. In mehr als der Hälfte der augmentierten Areale, die in der vorliegenden Fallserie untersucht wurden, wurden große Bereiche mit dichtem, gut ausgebildetem Lamellenknochen beobachtet, die sich überall in den Biopsaten fanden, wobei das ABBM offensichtlich resorbiert war. Es wurden zahlreiche Osteoblasten beobachtet, die signifikante Mengen an Osteoid sezernierten, was ein Anzeichen für eine andauernde Osteogenese ist.

In zwei präklinischen Studien mit Hunden fand eine effiziente Resorption der Matrixpartikel mit der Bildung von neuem Knochen statt,

wenn die Matrix mit rhPDGF-BB getränkt war^{25, 30}. Das gleiche Phänomen ist auch bei humanen Probanden zu beobachten, wenn die Matrixpartikel mit rhPDGF-BB getränkt sind²².

In der vorliegenden Fallserie war zwar eine deutlich verbesserte Knochenregeneration festzustellen, die histologischen Ergebnisse waren jedoch nicht in allen augmentierten Bereichen einheitlich. Viele Biopsate zeigten große Bereiche mit dichtem, gut ausgebildetem Knochen. Allerdings zeigten andere Biopsate nicht die gleiche zuverlässige Knochenregeneration. Auch war nicht immer die beschleunigte Resorption der Matrixpartikel mit einer Neubildung von Knochen zu erkennen. Es sind offensichtlich noch weitere Untersuchungen erforderlich, um einen besseren Einblick in die Variablen zu erhalten, die für prognostizierbare Ergebnisse bei Sinusliftverfahren mit Verwendung von Wachstumsfaktoren gegeben sein müssen.

Schlussfolgerungen

Im Seitenzahnbereich des Oberkiefers muss die Regeneration von vitalem, gut vaskularisiertem Knochen der Implantatinsertion vorangehen. Sinusliftverfahren sind inzwischen eine klinisch akzeptierte Behandlungsmodalität, mit der dieses Ziel erreicht werden kann. Die in der letzten Zeit eingeführten Biomoleküle, die mit Tissue Engineering gewonnen werden (rhPDGF-BB für den klinischen Gebrauch), bieten die Möglichkeit, die Ergebnisse der Knochenregeneration beim Sinuslift signifikant zu verbessern.

Danksagung

Unser besonderer Dank gilt dem Wissenschaftsjournalist und Berater Dr. Stuart Kay (Huntington, NY) für seine Hilfe bei der Organisation und der Erstellung des Manuskripts.

Literatur

1. Froum SJ, Wallace SS, Cho SC, Elian N, Tarnow DP. Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation: 6- to 8-month postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28: 273–281.
2. Iezzi G, Degidi M, Scarano A, Petrone G, Piattelli A. Anorganic bone matrix retrieved 14 years after a sinus augmentation procedure: A histologic and histomorphometric evaluation. *J Periodontol* 2007;78: 2057–2061.
3. Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP. Comparison of mineralized cancellous allograft (Puros) and anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss) for sinus augmentation: Histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:543–551.
4. Lee YM, Shin SY, Kim JY, Kye SB, Ku Y, Rhyu IC. Bone reaction to bovine hydroxyapatite for maxillary sinus floor augmentation: Histologic results in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26: 471–481.
5. Gapski R, Neiva R, Oh TJ, Wang HL. Histologic analyses of human mineralized bone grafting material in sinus elevation procedures: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:59–69.
6. Cammack GV 2nd, Nevins M, Clem DS 3rd, Hatch JP, Mellonig JT. Histologic evaluation of mineralized and demineralized freeze-dried bone allograft for ridge and sinus augmentations. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:231–237.
7. John HD, Wenz B. Histomorphometric analysis of natural bone mineral for maxillary sinus augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:199–207.
8. Zerbo IR, Zijdervels SA, de Boer A, et al. Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: A prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:724–732.
9. Tadjoeidin ES, de Lange GL, Bronckers AL, Lyaruu DM, Burger EH. Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases. *J Clin Periodontol* 2003;30: 261–270.
10. 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.
11. Yamamichi N, Itose T, Neiva R, Wang HL. Long-term evaluation of implant survival in augmented sinuses: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28: 163–169.
12. Wallace SS, Froum SJ, Cho SC, et al. Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (Bio-Oss) with absorbable and non-absorbable membranes placed over the lateral window: Histomorphometric and clinical analyses. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:551–559.
13. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8: 328–343.
14. Tarnow DP, Wallace SS, Froum SJ, Rohrer MD, Cho SC. Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevations with and without barrier membrane placement in 12 patients: Part 3 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:117–125.
15. Tawil G, Mawla M. Sinus floor elevation using a bovine bone mineral (Bio-Oss) with or without the concomitant use of bilayered collagen barrier (Bio-Gide): A clinical report of immediate and delayed implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:713–721.
16. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, Rohrer MD, Cho SC. Sinus floor elevation using anorganic bovine bone matrix (Osteo-Graf/N) with and without autogenous bone: A clinical, histologic, radiographic, and histomorphometric analysis—Part 2 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18: 528–543.



17. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:565–577.
18. Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:635–643.
19. Hising P, Bolin A, Branting C. Reconstruction of severely resorbed alveolar ridge crests with dental implants using a bovine mineral for augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:90–97.
20. Valentini P, Abensur D. Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone (Bio-Oss): A clinical study of 20 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:232–241.
21. 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.
22. Nevins ML, Camelo M, Schupbach P, Kim DM, Camelo JMB, Nevins M. Human histologic evaluation of mineralized collagen bone substitute and recombinant platelet-derived growth factor-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.
23. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, Schupbach P, Friedland B, Camelo JMB, Kim DM. Minimally invasive alveolar ridge augmentation procedure (tunneling technique) using rhPDGF-BB in combination with three matrices: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:371–383.
24. 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.
25. 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.
26. Andrew JG, Hoyland JA, Freemont AJ, Marsh DR. Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures. *Bone* 1995;16:455–460.
27. Joyce ME, Jingushi S, Scully SP, Bolander ME. Role of growth factors in fracture healing. *Prog Clin Biol Res* 1991;365:391–416.
28. Fujii H, Kitazawa R, Maeda S, Mizuno K, Kitazawa S. Expression of platelet-derived growth factor proteins and their receptor alpha and beta mRNAs during fracture healing in the normal mouse. *Histochem Cell Biol* 1999;112:131–138.
29. Lynch SE. Introduction. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (eds). *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Chicago: Quintessenz, 1999:xi–xviii.
30. Simion M, Nevins M, Rocchietta I, et al. Vertical ridge augmentation using an equine block infused with recombinant human platelet-derived growth factor-BB: A histologic study in a canine model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:245–255.