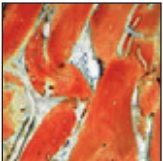


Sinuslift im Oberkiefer mit rhBMP-2 auf einem azellulären Kollagenschwamm in Kombination mit einem mineralisierten Knochenersatz: Bericht über drei Fälle



Dennis P. Tarrow, DDS¹/Stephen S. Wallace, DDS²/
 Stuart J. Froum, DDS¹/Alessandro Motroni, MS³/
 Hari S. Prasad, BS, MDT⁴/Tiziano Testori, MD, DDS, FICD⁵

Ziel der folgenden Fallberichte war es, zu untersuchen, ob mineralisierter Knochenersatz (z. B. Xeno- und Allotransplantate) in Kombination mit dem rekombinanten humanen Wachstumsfaktor Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) auf einem azellulären Kollagenschwamm (ACS) effektiv verwendet werden können, um: (1) die Transplantatschrumpfung zu reduzieren, die beobachtet wird, wenn nur rhBMP-2/ACS verwendet wird, (2) das erforderliche Volumen und die Dosis von rhBMP-2 zu reduzieren und (3) die Osteoinduktivität zu erhalten, die rhBMP-2/ACS bei alleiniger Verwendung gezeigt hat. Die wichtigsten Messungen zu den Ergebnissen betrafen vor allem die histomorphometrische Analyse der Produktion von vitalem Knochen und die Analyse der seriellen CT-Scans zur Ermittlung der Veränderungen der Knochentransplantatdichte und -stabilität. Während der sechs Monate dieser Untersuchung nahm die Knochentransplantatdichte tendenziell zu (bei dem Xenotransplantat mehr als bei dem Allotransplantat). Die erhöhte Dichte bei der Verwendung von Allotransplantat war, histologisch gesehen, wahrscheinlich das Ergebnis sowohl der Kompression des mineralisierten Knochenersatzes als auch der Bildung von vitalem Knochen. Der Volumenverlust war bei der Verwendung von vier Schwämmen größer als bei zwei Schwämmen. Das lag an der Kompression und der Resorption der Schwämme. Die Bildung von vitalem Knochen betrug bei der Verwendung von Allotransplantat 36 % bis 53 %, aber wegen der geringen Zahl der Probanden konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Dosis von 5,6 ml (vier Schwämme) und der Dosis von 2,8 ml (zwei Schwämme) ermittelt werden. Die histologische Analyse zeigte die Bildung von robustem neuem Knochen mit nur minimalen Spuren von restlichem Allotransplantat, das anscheinend ein beschleunigtes Remodelling bzw. eine durch das rhBMP-2 vermittelte Resorption durchlaufen hatte. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2010;30:135–145.)

¹ Privatpraxis, New York, New York, USA.

² Privatpraxis, Waterbury, Connecticut, USA.

³ Direktor, Applied Medical Imaging Research Group, Mailand, Italien.

⁴ Senior Research Scientist, Hard Tissue Research Laboratory, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.

⁵ Leiter, Section of Implant Dentistry and Oral Rehabilitation, Division of Odontology, Galeazzi Institute, IRCCS, Universität Mailand, Italien.

Korrespondenz an: Dr. Stephen S. Wallace, 140 Grandview Avenue, Waterbury, CT 06708, USA; Fax: +1 203-573-0773; E-Mail: sswdds.sinus@sbcglobal.net

Der Sinuslift hat sich als gut prognostizierbare Möglichkeit bewährt, das Alveolarkammniveau zu korrigieren und eine Implantatinsertion zu ermöglichen. In evidenzbasierten Übersichtsarbeiten wurden mit einem breiten Spektrum an Augmentationsmaterialien, darunter autogener Knochen, Allotransplantate und Xenotransplantate, positive Ergebnisse gezeigt¹⁻⁴.

Bone Morphogenetic Proteine (BMP) sind eine Familie von osteoinduktiven Proteinen, die vorhandene Mesenchymalzellen des Wirts dazu stimulieren können, neuen Knochen zu bilden. BMP wurden von Marshal Urist entdeckt⁵ und benannt⁶ und später gereinigt und gekloniert⁷⁻⁹. Heute sind etwa 15 bis 20 BMP bekannt. Wenigstens sechs von ihnen (BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7 und BMP-9) sind osteoinduktiv. Derzeit ist nur BMP-2 in der rekombinanten Form erhältlich und für den Sinuslift genehmigt.

Seit 2007 steht rekombinantes humanes BMP-2 (rhBMP-2) für klinische Anwendungen in der Oralchirurgie zur Verfügung. Das autogene Knochenersatztransplantat Infuse Bone Graft (Medtronic) wurde für die Verwendung beim Sinuslift und für die Socket Preservation zugelassen. Es besteht aus rhBMP-2 in einer Konzentration von 1,5 mg/ml in Kombi-

nation mit einem resorbierbaren Kollagenschwamm (ACS; Heliostat). Die gesamte Behandlungsdosis wird anhand der Anzahl der Schwämme bestimmt, da die 1 x 3 Zoll großen ACS rhBMP-2 nur bis zu einer bestimmten maximalen Dosis absorbieren können.

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Multicenter-Studie zur Dosierung (Boyne et al.¹⁰) und einer Zulassungsstudie (Triplett¹¹) mit 160 Patienten wurden bei der Verwendung von Infuse Bone Graft für den Sinuslift positive Ergebnisse gezeigt. Aus den zitierten Studien geht allerdings hervor, dass eine umfassende Anhebung der Sinusmembran erforderlich ist, damit ein ausreichendes Volumen des rhBMP-2/ACS-Augmentats inseriert werden kann. Die Ergebnisse zum Augmentationsmaterial zeigen ferner, dass eine beträchtliche Schrumpfung auftritt, nur eine geringe initiale Dichte erzielt wird und hohe Kosten anfallen, wenn Infuse Bone Graft als einziges Augmentationsmaterial für den Sinuslift verwendet wird.

Die Ziele der folgenden Fallberichte bestanden darin, eine entsprechende Methode zu finden, mit der ein mineralisierter Knochenersatz mit Infuse kombiniert werden kann, und zwei unterschiedliche Dosierungen dieser Kombination zu verwenden. Hier werden die klinischen und histologischen Ergebnisse vorgestellt, die mit dem Off-Label-Use von Infuse Bone Graft in Kombination mit einem Xeno- oder einem Allotransplantat erreicht wurden. Es wird eine Methode vorgeschlagen, mit der die Schrumpfung verringert und die Dichte des Augmentats verbessert werden kann. Zusätzlich wurden die Kosten des Verfahrens gesenkt und eine hervorragende Bildung von vitalem Knochen erreicht.

Material und Methode

Drei Patienten mit weniger als 4 mm verbliebenem krestalem Knochen, die für eine Implantatinsertion einen bilateralen Sinuslift benötigten, wurden in zwei Privatpraxen mit dem gleichen chirurgischen Vorgehen behandelt. Nur die Art des Augmentationsmaterials war unterschiedlich. Die Einwilligung nach Information wurde eingeholt und vor der Therapie wurden zu diagnostischen Zwecken und zur Dokumentierung der präoperativen Situation dreidimensionale Bilder gemacht. Alle Patienten hatten eine gesunde Kieferhöhle und waren Nichtraucher. Es lagen keine Kontraindikationen gegen einen Sinuslift vor.

Nach der Lösung von Mukoperiostlappen voller Dicke zur Freilegung der lateralen Sinuswand wurde die Kieferhöhle mit piezoelektrischen Instrumenten eröffnet. Es erfolgte eine vollständige Osteotomie, und der Knochen des lateralen Fensters wurde verworfen. Die initiale Lösung der Sinusmembran wurde mit einem piezoelektrischen Elevator vorgenommen. Anschließend wurde sie mit Handelevatoren weiter zur medialen Wand der Kieferhöhle hin angehoben. Es gab keine Anzeichen von Perforationen. Mit der Präparation des rhBMP-2/ACS wurde etwa 30 Minuten vor der klinischen Verwendung begonnen. So wurden die vorgeschriebenen 15 Minuten für die Verbindung des rhBMP-2/ACS mit dem Kollagenschwamm eingehalten. Dann wurden die Kieferhöhlen mit dem Infuse Bone Graft in Kombination mit einem Xenotransplantat (Patient 1) oder einem Allotransplantat (Patienten 2 und 3) augmentiert, wie in den folgenden Fallberichten beschrieben. Über dem lateralen Fenster wurde keine Barrieremembran verwendet. CT-Scans zum Follow-up wurden eine Woche nach



Abb. 1a (links) und **1b** (rechts) Kollagenschwamm mit Xenotransplantat, das zu einem Zylinder zusammengerollt und in die Kieferhöhle inseriert wurde.

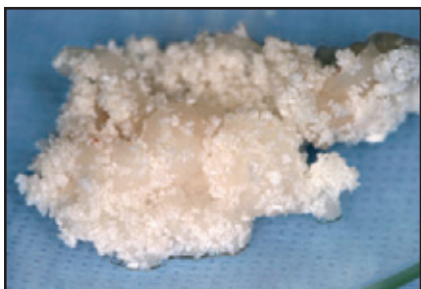


Abb. 1c (links) und **1d** (rechts) Kollagenschwamm (geschnitten) vermischt mit Xenotransplantat und Insertion in die Kieferhöhle.



dem Eingriff (alle Patienten), drei Monate nach dem Eingriff (Patient 1) und sechs Monate nach dem Eingriff (alle Patienten) gemacht.

Patient 1

Bei der Behandlung dieses Patienten wurden zwei verschiedene Methoden der Kombination des Infuse Bone Graft in einer Konzentration von 1,5 mg/ml/ACS mit einem Xenotransplantat (Bio-Oss, Osteohealth) getestet. Die Hälfte der Partikel war 0,5 bis 1 mm groß, die andere Hälfte 1 bis 2 mm. Die rechte Seite wurde mit drei Schwämmen behandelt, die mit dem Xenotransplantat beschichtet und zylinderförmig aufgerollt worden waren (Abb. 1a und 1b). Für die linke Seite wurden die drei Schwämme in Streifen geschnitten und mit dem Xenotransplantat vermischt (Abb. 1c und 1d). Auf jeder Seite war das Gesamtvolumen an rhBMP-2 gleich. Nur die Art der Kombination der Materialien war unterschiedlich.

Patient 2 und Patient 3

Bei der Behandlung dieser Patienten wurden zwei unterschiedliche Volumina des Infuse Bone Graft in einer Konzentration von 1,5 mg/ml/ACS in Kombination mit einem mineralisierten Allotransplantat (Allo-source, Community Tissue Services) getestet. Dabei wurde nach demselben Mischprotokollverfahren wie bei Patient 1. Wieder war die Hälfte der Partikel 0,5 bis 1 mm groß, die andere Hälfte 1 bis 2 mm. Das rhBMP-2 hatte zwar in jedem Schwamm die gleiche Konzentration (1,5 mg/ml), aber das Gesamtvolumen des rhBMP-2/ACS auf der rechten Seite (vier Schwämme, insgesamt 5,6 ml) war doppelt so groß wie auf der linken Seite (zwei Schwämme, 2,8 ml). Bei Patient 2 wurden die Schwämme locker appliziert. Bei Patient 3 wurden die Kollagenschwämme nach 15 Minuten Bindezeit komprimiert, um alles restliche Wasser auszudrücken.

Follow-up

Bei Patient 2 und Patient 3 wurden innerhalb einer Woche nach dem Eingriff und sechs Monate nach der Transplantation CT-Scans gemacht. Beiden Patienten wurden sechs Monate nach dem Eingriff bilateral histologische Blockbiopsate entnommen. Die 3 x 10 mm großen Biopsate wurden mit einem Trepanbohrer aus der oberen distalen Seite des früheren lateralen Fensters entnommen. Die Biopsate wurden in neutrales gepuffertes Formalin eingebettet und an das Hartgewebeforschungszentrum geschickt. Dort wurden die nicht dekalzifizierten Biopsate nach der Trenn-Dünnschlifftechnik von Donath und Breuner¹² sowie Rohrer und Schubert¹³ präpariert. Die histomorphometrische Analyse erfolgte wie in früheren Artikeln der Autoren¹⁴ beschrieben, um den prozentualen Anteil an vitalem Knochen, restlichem Transplantatmaterial und Bindegewebe sowie Knochenmark zu ermitteln. Die Zunahme der Kno-

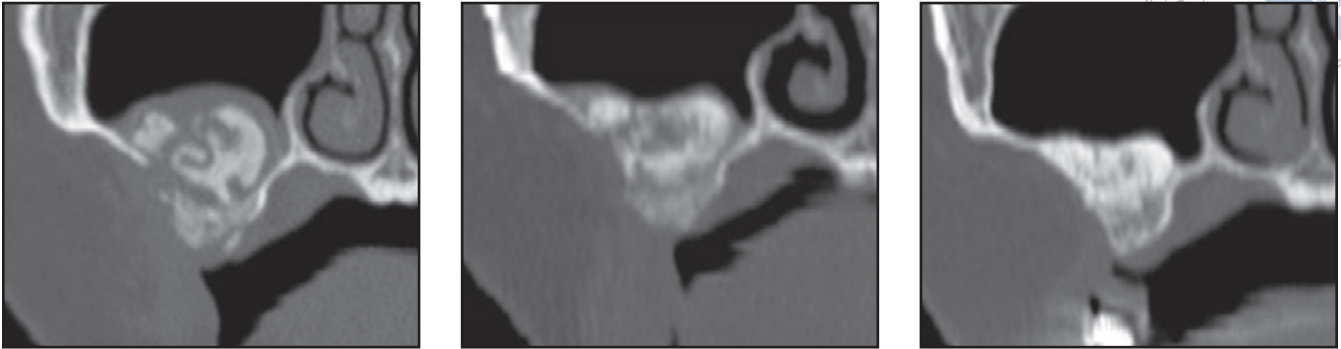


Abb. 1e bis 1g Patient 1: Paraxiale CT-Scans der rechten Kieferhöhle (Zylindertechnik), die (links) sofort nach dem Eingriff, (Mitte) 3 Monate nach dem Eingriff und (rechts) 6 Monate danach angefertigt wurden.

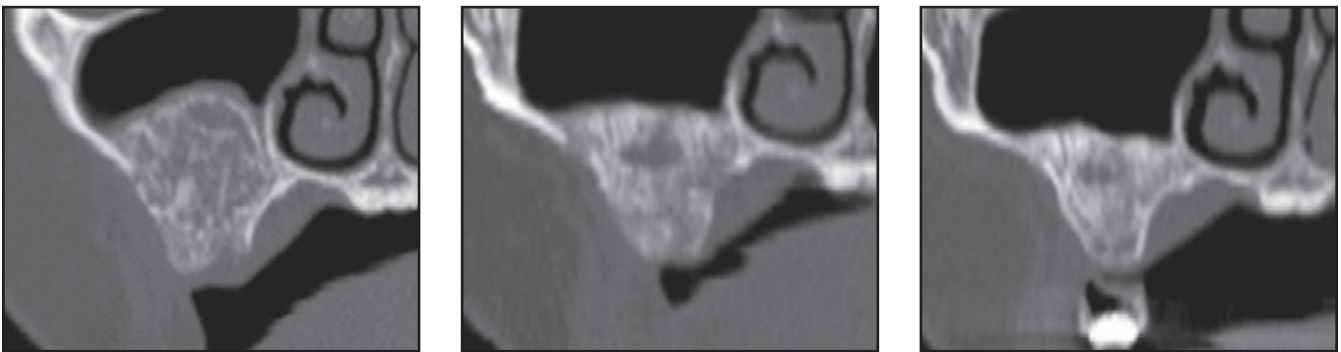


Abb. 1h bis 1j Patient 1: Paraxiale CT-Scans der linken Kieferhöhle (Mischtechnik), die (links) sofort nach dem Eingriff, (Mitte) 3 Monate nach dem Eingriff und (rechts) 6 Monate danach angefertigt wurden.

chenhöhe wurde anhand identischer paraxialer Ansichten aus den CT-Scans gemessen, die eine Woche und sechs Monate nach dem Eingriff gemacht worden waren. Die Knochendichte wurde anhand der CT-Scans in Hounsfield-Einheiten (HU) gemessen.

Bei Patient 1 wurden eine Woche nach dem Eingriff sowie drei und sechs Monate nach der Augmentatdichtung CT-Scans gemacht. Bei Patient 1 wurden die gleichen Messungen der Knochenhöhe und -dichte wie bei Patient 2 und Patient 3 vorgenommen.

Ergebnisse

Patient 1

In den Abbildungen 1e bis 1j sind paraxiale CT-Scans dieser bilateralen Situation zu sehen, die mit Infuse Bone Graft und einem Xenotransplantat in zylindrischer und gemischter Form augmentiert wurde. Es ist offensichtlich, dass im Zeitraum zwischen der Aufnahme, die direkt nach dem Eingriff gemacht wurde, und der Aufnahme nach drei Monaten eine moderate Schrumpfung erfolgt ist. In der Zeit von drei bis sechs Mona-

ten war die Schrumpfung geringer. Die initiale Dichte, die mit der Mischtechnik erreicht wurde (352 HU), war größer als die mit der Zylindertechnik erreichte Dichte (194 HU). Auch die abschließende Augmentatdichte war größer (950 im Vergleich zu 538 HU) und die Schrumpfung fiel in der Mischgruppe geringer aus (4,9 im Vergleich zu 7,6 mm). In Tabelle 1 sind die Augmentatdichten zu drei verschiedenen Zeitpunkten sowie die Zunahme der krestalen Knochenhöhe zu denselben Zeitpunkten aufgeführt.

Tabelle 1 Patient 1: Augmentatdichte (HU) und krestale Knochenhöhe (mm)

	Dichte (rechts, zylindrisch)	Dichte (links, vermischt)	Zunahme der Höhe (zylindrisch)	Zunahme der Höhe (vermischt)
Sofort nach dem Eingriff	194	352	22,7	23,7
3 Monate danach	452	705	17,8	19,4
6 Monate danach	538	950	15,1	18,8

Patient 2

Die Abbildungen 2a bis 2f zeigen repräsentative paraxiale Ansichten eines bilateral behandelten Patienten, bei dem das Augmentat aus Infuse Bone Graft und einem Allo-transplantat bestand. Dabei wurden auf der rechten Seite vier Schwämme (Abb. 2a bis 2c, rechte Seite), auf der linken zwei Schwämme verwendet (Abb. 2d bis 2f, linke Seite). Nach sechs Monaten hatten auf beiden Seiten eine umfangreiche Schrumpfung und Resorption eingesetzt. Bei der Verwendung von zwei Schwämmen (geringeres Volumen) für die Augmentation der Kieferhöhle wurde eine größere initiale Dichte erreicht (315 im Vergleich zu 229 HU). Diese größere Dichte war auch nach sechs Monaten noch erhalten geblieben (399 im Vergleich zu 295 HU). Die Schrumpfung des Augmentats war nach sechs Monaten bei vier Schwämmen viel stärker ausgefallen als bei der Verwendung von zwei Schwämmen (6 im Vergleich zu 2,4 mm) (Tabelle 2).

Die Abbildungen 2g bis 2l zeigen repräsentative histologische Biopsate von Patient 2. Sie waren auf den beiden Seiten ähnlich. Auf der mit vier Schwämmen augmentierten Seite lagen 46 % vitaler Knochen vor, auf

der mit zwei Schwämmen augmentierten Seite 53 %. Reifer und unreifer vitaler Knochen dominierte den mineralisierten Bereich der Schnitte. Es waren zahlreiche Blutgefäße zu erkennen und viele Oberflächen zeigten eine Osteoblastenaktivität mit Osteoidbildung. Von dem restlichen Allotransplantat fanden sich nur noch wenige Spuren.

Patient 3

Bei diesem Patienten wurde die volumetrische Schrumpfung mit einer Computertechnik genau gemessen. Dazu wird das Kieferhöhlenvolumen dreidimensional nach unterschiedlichen Dichten segmentiert, die in HU gemessen werden (Materialise Mimics version 12.11). Diese Technik ermöglichte die Differenzierung zwischen dem Volumen, das von dem Knochen transplantat eingenommen wurde, und der ausgedehnten postoperativen entzündlichen Reaktion, die in der Kieferhöhle beobachtet wurde. Diese Entzündung hatte sich bis zu dem Scan, der sechs Monate nach dem Eingriff erfolgte, ohne Intervention aufgelöst. Die volumetrische Analyse zeigte auf der rechten Seite (vier Schwämme) (10,1 %) und auf der linken Seite (zwei

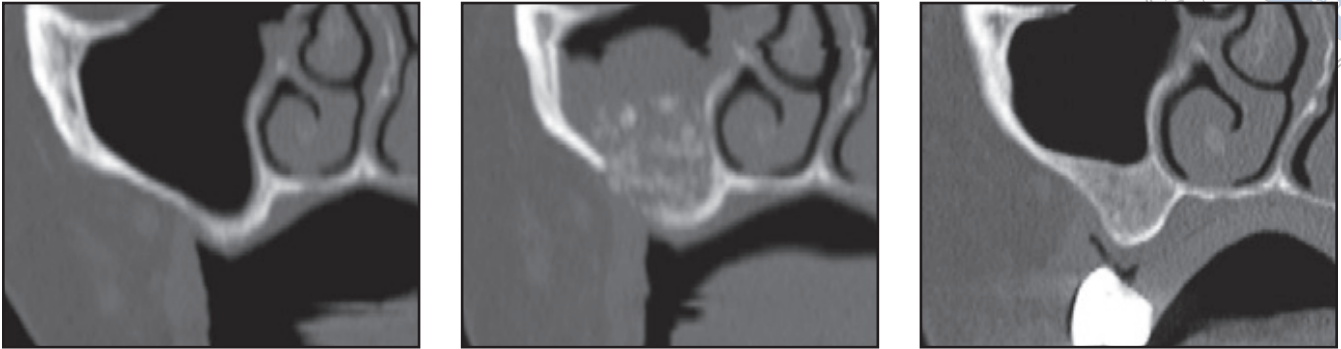


Abb. 2a bis 2c Patient 2: Paraxiale CT-Scans der rechten Kieferhöhle (4 Schwämme), die (links) sofort nach dem Eingriff, (Mitte) 3 Monate nach dem Eingriff und (rechts) 6 Monate danach angefertigt wurden.

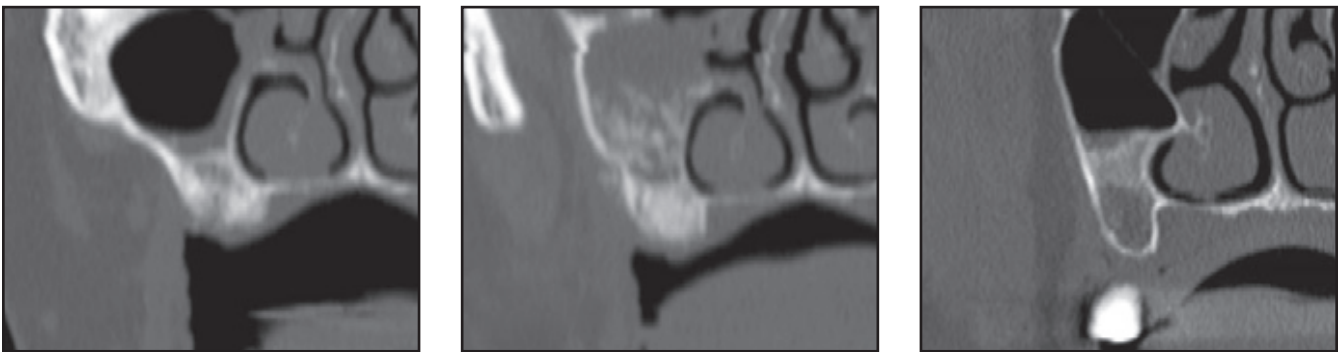


Abb. 2d bis 2f Patient 2: Paraxiale CT-Scans der linken Kieferhöhle (2 Schwämme), die (links) sofort nach dem Eingriff, (Mitte) 3 Monate nach dem Eingriff und (rechts) 6 Monate danach angefertigt wurden.

Tabelle 2		Patienten 2 und 3: Augmentatdichte (HU) und Zunahme der Knochenhöhe (mm)			
	Dichte (rechts, 4 Schwämme)	Dichte (links, 2 Schwämme)	Zunahme der Höhe (rechts)	Zunahme der Höhe (links)	
Patient 2					
Sofort nach dem Eingriff	229	315	17,4	19,0	
6 Monate danach	295	399	11,4	16,6	
Patient 3					
Sofort nach dem Eingriff	189	233,4	17,2	15,2	
6 Monate danach	213	185,7	12,4	13,6	

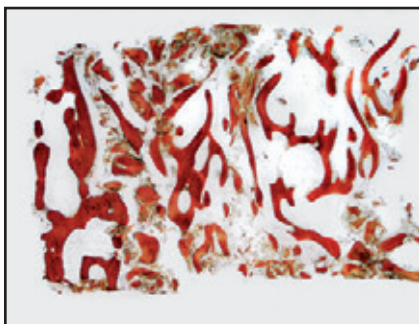


Abb. 2g und 2h Knochenbiopsat von Patient 2. Es sind reifender vitaler Knochen mit gut ausgebildeten Bälkchen und vor allem Faserknochen mit umgebendem Bindegewebe zu sehen (Stevenel-Blau und van Giesonsches Picrofuchsin; Vergrößerung (links) x 20 und (rechts) x 40).

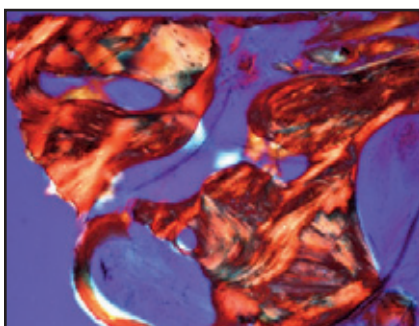
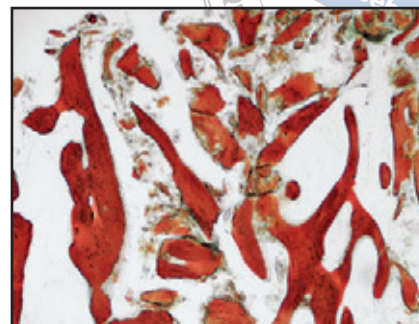


Abb. 2i (links) Patient 2: Polarisierte Ansicht in mittlerer Vergrößerung. Bei dem Knochen handelt es sich zum größten Teil um Lamellenknochen in unterschiedlichen Phasen der Mineralisierung (Stevenel-Blau und van Giesonsches Picrofuchsin, Vergrößerung x 100).

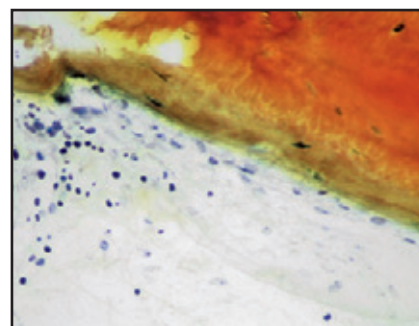


Abb. 2j (rechts) Stärkere Vergrößerung: neu gebildeter Knochen (rot), Osteoide (gelb/grün) und umgebende Osteoblasten (Stevenel-Blau und van Giesonsches Picrofuchsin, Vergrößerung x 200).

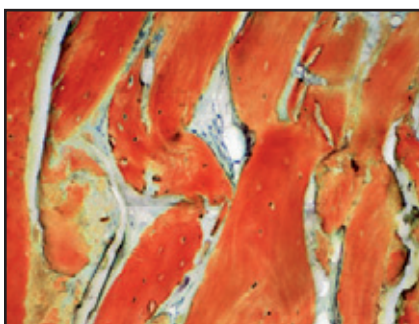


Abb. 2k (links) Neu gebildeter und mineralisierter vitaler Knochen mit sichtbaren Osteozyten in den Lakunen. Es sind zahlreiche Blutgefäße zu erkennen (Stevenel-Blau und van Giesonsches Picrofuchsin, Vergrößerung x 200).

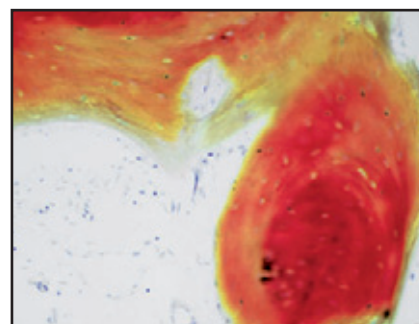


Abb. 2l (rechts) Neu gebildeter Knochen in unterschiedlichen Stadien der Mineralisierung. Es liegen vor allem reifer Knochen (dunkelrot), unreifer Knochen (hellrot) und Osteoide (gelb) vor. Im oberen Bereich ist noch einer der wenigen remineralisierenden Allotransplantatpartikel zu erkennen (Stevenel-Blau und van Giesonsches Picrofuchsin; Vergrößerung x 200).

Schwämme) (9,8 %) eine ähnliche Schrumpfung. Der prozentuale Anteil an vitalem Knochen war in diesen Kieferhöhlen anscheinend nicht durch den Kompressionsprozess der vier (36 %) bzw. zwei Schwämme (45,5 %) beeinträchtigt. Die Abbildungen 3a und 3b sowie 3c und 3d zeigen die rechte und die linke Kieferhöhle sofort nach dem Eingriff und

sechs Monate danach. In dem Augmentat sind die „Sonden“ für die Dichtemessung zu erkennen. Die Dichte nahm in dem Zeitraum von sechs Monaten nicht signifikant zu, weil das Allotransplantat vollständig resorbiert wurde.

In Tabelle 2 sind für die Patienten 2 und 3 die Augmentatdichten zu zwei verschiedenen postoperativen Zeit-

punkten sowie die Zunahme des Knochniveaus zu denselben Zeitpunkten aufgeführt. Die histomorphometrische Analyse zu den Patienten 2 und 3 ist in Tabelle 3 zu finden.

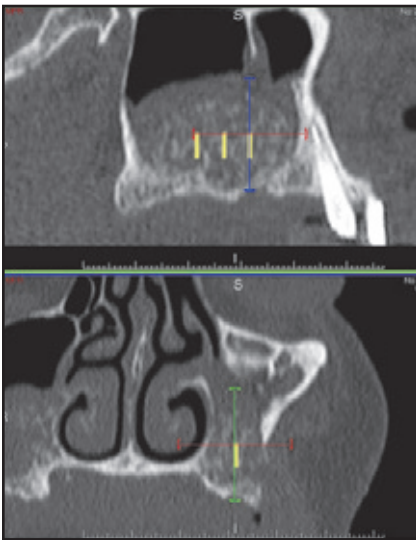


Abb. 3a bis 3b Patient 3: CT-Scans der rechten Kieferhöhle (4 Schwämme), die (links) sofort nach dem Eingriff und (rechts) 6 Monate danach angefertigt wurden. Nach 6 Monaten sind der Verlust des Transplantatvolumens und die Auflösung der Entzündung zu erkennen.

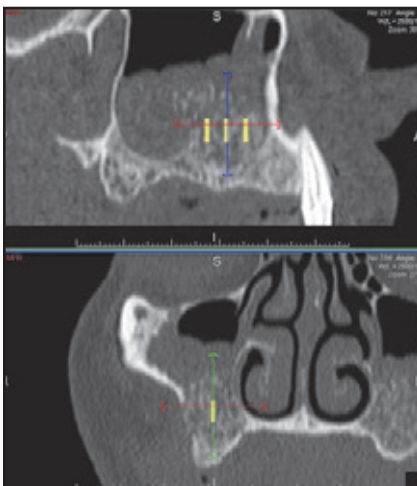
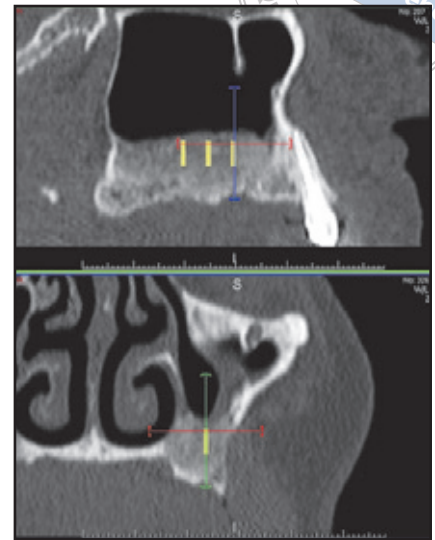
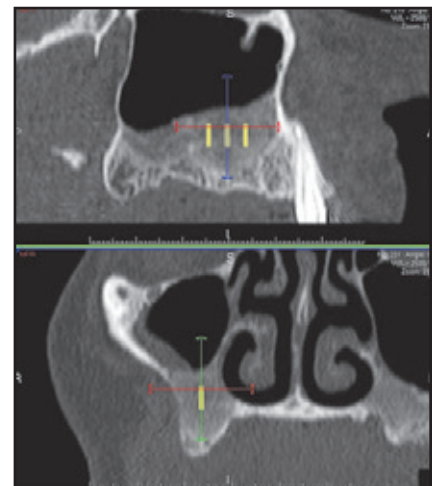


Abb. 3c und 3d Patient 3: CT-Scans der linken Kieferhöhle (2 Schwämme), die (links) sofort nach dem Eingriff und (rechts) 6 Monate danach angefertigt wurden. Nach 6 Monaten sind der Verlust des Transplantatvolumens und die Auflösung der Entzündung zu erkennen.



Diskussion

RhBMP-2/ACS wurde in weiteren Studien für den Sinuslift verwendet. In einer Studie von Nevins et al. an einem Ziegenmodell¹⁵ wurden die Sicherheit, Wirksamkeit und klinische Verwendbarkeit untersucht. In einer Pilot-Humanstudie von Boyne et al.¹⁶ wurden die Sicherheit und Wirksamkeit untersucht. Außerdem gab es

eine randomisierte kontrollierte klinische Studie von Boyne et al.¹⁰. Die Messungen der endgültigen Ergebnisse des Implantatüberlebens in der kontrollierten Studie von Boyne waren recht positiv¹⁰, aber das postoperative Ergebnis der Knochenbildung muss noch näher betrachtet werden. Es bildete sich zwar bei allen Patienten bis auf einen neuer Knochen, aber in 15 % der Fälle waren

Tabelle 3 Histomorphometrische Analyse (6 Mon.) zu Infuse Bone Graft mit Allotransplantat bei Patient 2 und 3

	% vitaler Knochen	% Restaugmentat	% Knochenmark
Patient 2			
Rechts (4 Schwämme)	46	0	54
Links (2 Schwämme)	53	0	47
Patient 3			
Rechts (4 Schwämme)	36	0	64
Links (2 Schwämme)	46	0	55

das Volumen bzw. die Dichte nicht ausreichend für eine frühzeitige Implantatinsertion. Außerdem wurde für den Sinuslift in dieser Studie mit Infuse Bone Graft als alleinigem Augmentationsmaterial eine durchschnittliche Dosis von 8,9 mg (Kohorte mit 0,75 mg/ml) und 20,8 mg (Kohorte mit 1,50 mg/ml), mit einem Gesamtaugmentatvolumen der ACS-Schwämme von 11,9 ml bzw. 13,8 ml verwendet.

Es ist wahrscheinlich, dass der Verlust des Augmentatvolumens und die anfängliche geringe Dichte in Zusammenhang mit der Schrumpfung, Kompression bzw. Resorption des Materials des Kollagenträgers vor der Bildung von neuem Knochen standen. Diesem Volumenverlust könnte vielleicht durch die Hinzufügung einer unterstützenden mineralisierten Matrix vorgebeugt werden. Außerdem ist es eventuell möglich, die Dichte und Wachstumsrate des vitalen Knochens durch die zusätzliche Verwendung einer osteokonduktiven, mineralisierten Matrix zu verbessern.

Wenn Xenotransplantate allein für den Sinuslift verwendet werden, bleibt die Höhe, die zum Zeitpunkt der Augmentation erreicht wurde, nachweislich erhalten. Außerdem wurde gezeigt, dass sie sehr osteo-

konduktiv sind¹⁷. Ähnliche, aber weniger gut dokumentierte Ergebnisse wurden mit mineralisierten Allotransplantaten erzielt¹⁸.

Der Kollagenschwammträger kann nicht einfach entfernt und durch einen mineralisierten Knochenersatz ausgetauscht werden, da er für die Freisetzungsdynamik des rhBMP-2 und damit für dessen Wirksamkeit unerlässlich ist. Wenn sich das rhBMP-2 nicht an den Schwamm binden kann, wird es rasch im Körper eliminiert. Der Kollagenschwamm bindet 95 % des rhBMP-2 an den Bereich und ermöglicht die Freisetzung über einen Zeitraum von 10 bis 14 Tagen. Außerdem bleibt diese Bindung selbst nach der eher groben Handhabung des Kollagenschwamms bei der Insertion erhalten¹⁹.

Die Schrumpfung dieser Materialien infolge der Resorption des Schwamms muss zum Zeitpunkt der Augmentatinsertion berücksichtigt werden. Um sicherzustellen, dass ein ausreichendes Knochenvolumen gebildet wird, muss das Augmentationsmaterial höher inseriert werden, als es letztlich für die Implantatinsertion erforderlich ist.

Bei Patient 1 dieser Studie war die Dichte, die im sofortigen postopera-

tiven Scan beobachtet wurde, nur auf das Vorhandensein des Xenotransplantats zurückzuführen. Sie war einheitlicher, wenn die Materialien für das Augmentat miteinander vermischt wurden (linke Seite). Die Zunahme der Dichte nach drei und sechs Monaten ist vielleicht teilweise auf die Knochenneubildung zurückzuführen, aber es ist wahrscheinlicher, dass sie durch die Kompression des Xenotransplantats infolge der Schrumpfung und Resorption der Schwämme stark beeinflusst wurde.

Bei den Patienten 2 und 3 wurden auf der rechten Seite vier Schwämme (5,6 ml Volumen) und auf der linken Seite zwei Schwämme (2,8 ml Volumen) verwendet. Auf der linken Seite lag mehr Allotransplantat vor als auf der rechten Seite, weil die Schwämme ein geringeres Volumen in Anspruch nahmen. Bei Patient 2 hatte das Augmentationsmaterial auf der rechten Seite (vier Schwämme) und der linken Seite (zwei Schwämme) auf dem Röntgenbild, das sofort nach dem Eingriff gemacht worden war, ein ähnliches Volumen. Nach sechs Monaten war auf beiden Seiten eine merkliche Schrumpfung festzustellen, die auf der rechten Seite (vier Schwämme) viel ausgeprägter war als auf der linken (2 Schwämme). Bei

Patient 3 war die Schrumpfung minimal (etwa 10 %) und auf beiden Seiten ähnlich. Der einzige Unterschied zwischen den Patienten 2 und 3 war die Verdichtung der Schwämme zum Zeitpunkt der Augmentation bei Patient 3. Es lagen sowohl reifer als auch unreifer vitaler Knochen vor, ebenso ein ausgedehntes vaskuläres Netzwerk. Dass bei beiden Patienten fast kein restliches Allotransplantat mehr vorlag, deutet auf einen beschleunigten Remodellingprozess oder eine durch das rhBMP-2 vermittelte Allotransplantatresorption hin.

Schlussfolgerungen

Obwohl diese Ergebnisse von nur drei Patienten stammen, können folgende Beobachtungen gemacht werden:

- Auch wenn zusätzlich ein Xenoder ein Allotransplantat verwendet werden, ist noch eine Augmentatschrumpfung zu erwarten.
- Die Mischtechnik führte zu einer größeren Dichte und geringeren Schrumpfung als die Zylinder-technik.
- Die Schrumpfung war geringer und die Dichte größer, wenn statt des Allotransplantats ein Xenotransplantat verwendet wurde.
- Die Schrumpfung stand anscheinend in einem positiven Zusammenhang mit der Zahl der verwendeten Schwämme.
- Die Schrumpfung war geringer, wenn die Schwämme nach der Verbindung mit dem rhBMP-2 komprimiert worden waren.
- Die Bildung von vitalem Knochen war bei den beiden studierten rhBMP-2-Volumina ähnlich.

Es sind weitere randomisierte kontrollierte klinische Studien erforderlich, um Protokolle zu finden, mit denen die Dichte des Augmentationsmaterials erhöht, sein Volumen erhalten und gleichzeitig eine akzeptable Menge an vitalem Knochen generiert werden kann. Die Auswirkungen des zusätzlich verwendeten mineralisierten Knochenersatzes und der unterschiedlichen Volumina von rhBMP-2/ACS in Kombination mit mineralisiertem Knochenersatz auf das Implantatüberleben sind derzeit noch nicht bekannt.



Literatur

1. 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.
2. Del Fabbro, 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.
3. 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 suppl:49–70 (erratum 2008;23:56).
4. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 suppl):216–240.
5. Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893–899.
6. Urist MR, Mikulski AJ, Nakagawa M, Yen K. A bone matrix calcification-initiator noncollagenous protein. *Am J Physiol* 1977; 232:C115–127.
7. Wang EA, Rosen V, Cordes P, et al. Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:9489–9488.
8. Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:2220–2224.
9. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. *Science* 1988;242: 1528–1534.
10. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1693–1707.
11. Triplett RG. Bone augmentation of the maxillary sinus floor with rh-BMP-2. In Lynch SE, Marx RE, Nevins M, Wisner-Lynch LA (eds). *Tissue Engineering*, ed 2. Chicago: Quintessenz, 2008:186–202.
12. Donath K, Breuner G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Säge-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 1982;11:318–326.
13. Rohrer MD, Schubert CC. The cutting-grinding technique for histologic preparation of undecalcified bone and bone-anchored implants. Improvements in instrumentation and procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:73–78.
14. 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.
15. Nevins M, Kirker-Head C, Nevins M, Wozney JA, Palmer R, Graham D. Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16: 8–19.
16. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:11–25.
17. Iezzi G, Scarano A, Mangano C, Cirotti B, Piattelli A. Histologic results from a human implant retrieved due to fracture 5 years after insertion in a sinus augmented with anorganic bovine bone. *J Periodontol* 2008;79:192–198.
18. Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP. Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) to anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss) for sinus augmentation: Histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:543–554.
19. Hsu HP, Zanella JM, Peckham SM, Spector M. Comparing ectopic bone growth induced by rhBMP-2 on an absorbable collagen sponge in rat and rabbit models. *J Orthop Res* 2006;24:1660–1669.