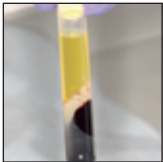


Quantitative Untersuchung der Heilung von Extraktionsalveolen nach Therapie mit autologer plättchenreicher Fibrinmatrix bei Menschen



Barry I. Simon, DDS, MSD*
 Priyu Gupta, DDS**
 Shereen Tajbakhsh, DDS***

Plättchenreiche Fibrinmatrix (PRFM) ist ein autologes, biologisches Material, das durch Zentrifugieren von Blut gewonnen wird. In dieser Studie wurden die Veränderungen des Knochenkamms bei der Heilung von 21 Extraktionsalveolen, die im Rahmen einer Socket Preservation mit PRFM augmentiert worden waren, quantifiziert. Bei der Extraktion, nach der Augmentation und nach vier Monaten Heilung wurden standardisierte Messungen der Kambbreite und -höhe durchgeführt. Die durchschnittliche Resorption in der Breite betrug 3 mm apikal zum Knochenkamm 0,32 mm (4,71 % Verlust) und 5 mm apikal 0,57 mm (7,38 % Verlust). Die durchschnittliche Resorption in der Höhe betrug 0,67 mm (7,13 % Verlust). Die Bereiche, die mit PRFM augmentiert worden waren, zeigten eine rasche klinische Heilung, eine minimale Lappenöffnung und eine ausgezeichnete Knochendichte. Die Vorteile der alleinigen Verwendung von PRFM liegen in der kürzeren Eingriffsdauer, spezielle Techniken sind nicht notwendig, mit Membranen verbundene Komplikationen treten nicht auf, und während der Einheilung ist die Resorption, im Vergleich zur gesteuerten Knochenregeneration, geringer. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2011;31:285-295.)

* Professor, Department of Periodontics, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, New Jersey, USA.

** Früherer Postgraduate Student, Department of Periodontics, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, New Jersey; Private Practice, Paramus, New Jersey, USA.

*** Früherer Postgraduate Student, Department of Periodontics, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, New Jersey; Lutheran Medical Center, New York, New York, USA.

Korrespondenz an: Dr. Barry I. Simon, Department of Periodontics, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, 110 Bergen Street, Newark, NJ 07103, USA; E-Mail: simonbi@umdnj.edu

Die gesteuerte Knochenregeneration (GBR) nach einer Zahnextraktion ist die am besten akzeptierte Technik für den Erhalt und die Regeneration von Wirtsknochen in lokalisierten Defekten des Alveolarkamms¹⁻⁴. Für GBR-Verfahren werden derzeit Membranen und nicht lebensfähige, kommerziell präparierte oder autogene Knochentransplantatmaterialien verwendet. Die Behandlung mit diesen Membranen und Augmentationsmaterialien führt häufig zu unzureichenden Ergebnissen. Die Knochentransplantate sind avaskulär und inert und die Membran kann sich verschieben und freigelegt werden^{5,6}. Das Design des Mukoperiostlappens und die chirurgischen und Nahttechniken können problematisch sein. Dank der umfassenderen Erkenntnisse bezüglich der Wundheilung werden neue Methoden entwickelt, die für eine verbesserte Heilung sorgen. Bei ihnen bestehen die potenziellen Nachteile der nicht vitalen Materialien nicht. Eine vielversprechende Untersuchungsreihe befasst sich in diesem Zusammenhang mit der Verwendung von plättchenreichem Plasma (PRP).

PRP ist eine autologe Präparation von konzentrierten Plättchen und Plasma, die durch Zentrifugieren des Bluts des Patienten gewonnen wird. Es liegen zahlreiche Publikationen

Tabelle 1 Wachstumsfaktoren in den Plättchen in PRFM		
Faktor	Zielzelle/-gewebe	Funktion
PD-EGF	Blutkörperchen, äußere Hautzellen	Zellwachstum, -rekrutierung
	Fibroblasten und viele weitere Zelltypen	Differenzierung, Hautverschluss
		Zytokinsekretion
PDGF, A+B	Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Chondrozyten, Osteoblasten, mesenchymale Stammzellen	Wachstum, Rekrutierung potenter Zellen Blutgefäßwachstum, Granulation
		Wachstumsfaktorsekretion; Matrixbildung mit BMP (Kollagen und Knochen)
TGF- β 1	Blutgefäßgewebe, äußere Hautzellen	Blutgefäß- (+/-), Kollagensynthese
	Fibroblasten, Monozyten	Wachstumshemmung, Apoptose (Zelltod)
	TGF-Genfamilie (einschl. BMPs)	Differenzierung, Aktivierung
	Osteoblasten (Höchstwert von TGF- β 1)	
IGF-1,2	Knochen, Blutgefäße, Haut, weiteres Gewebe	Zellwachstum, -differenzierung, -rekrutierung
	Fibroblasten	Kollagensynthese mit PDGF
VEGF/ECGF	Blutgefäßzellen	Zellwachstum, Migration, Wachstum neuer Blutgefäße
		Antiapoptose (Anti-Zelltod)
bFGF	Blutgefäße, glatte Muskeln, Haut	Zellwachstum
	Fibroblasten, weitere Zelltypen	Zellmigration, Blutgefäßwachstum

PRFM = plättchenreiche Fibrinmatrix; PD-EGF = platelet-derived epidermaler Wachstumsfaktor; PDGF = Blutplättchenwachstumsfaktor; TGF- β 1 = Transforming Growth Factor beta1; IGF = insulinartiger Wachstumsfaktor; VEGF/ECGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor/endothelialer Zellwachstumsfaktor; bFGF = basischer Fibroblastenwachstumsfaktor; BMP = knochenmorphogenetische Proteine.

zur Verwendung von PRP als Zusatz für parodontologische und oralchirurgische Anwendungen vor⁷⁻¹². In vielen dieser Studien wurde zwar von hervorragenden Ergebnissen berichtet¹³⁻¹⁵, es gibt jedoch auch andere Tier- und Humanuntersuchungen, in denen die nützliche Wirkung von PRP nicht gezeigt werden konnte^{9, 16-18}. Diese Widersprüche haben wohl eher mit Unterschieden im Studienaufbau, den Präparationsmethoden für PRP, den Methoden für die Quantifizierung der Gewebeheilung und

den verwendeten Transplantatmaterialien zu tun, um nur einige Variablen zu nennen.

Die Verwendung von PRP wird befürwortet, weil es zahlreiche autologe Wachstumsfaktoren enthält^{11, 19, 20}. Die Plättchen im PRP enthalten Körner, die bei der Aktivierung multiple Wachstums- und Differenzierungsfaktoren freisetzen (Tabelle 1)^{12, 18, 19}. Diese Wachstumsfaktoren werden normalerweise während der Wundheilung im Gewebe freigesetzt. Sie regulieren Zellprozesse wie die Prolifera-

tion, Differenzierung, Chemotaxis, die Synthese der extrazellulären Matrix und die Morphogenese von Geweben und Organen²¹. Wenn diese Wachstumsfaktoren zu Beginn der Wundheilung durch den Zusatz von PRP in höheren Konzentrationen freigesetzt werden können, ist eine verbesserte und beschleunigte Wundheilung zu erwarten²²⁻²⁴.

In Untersuchungen zu PRP wurde von einer beschleunigten Fibroblastenproliferation und Knochenreparatur²⁵ und einer erhöhten Gewebeavas-

kularität, Rate der Kollagenbildung, Mitoserate der mesenchymalen Stammzellen sowie der Osteoblasten berichtet²⁶. Wenn PRP Wachstumsfaktoren freisetzt, sollte seine Verwendung bei der Socket Preservation zu einer verbesserten Wundheilung führen, verglichen mit Bereichen, die nur mit nicht bioaktiven Augmentationsmaterialien behandelt wurden. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde eine histologische und histometrische Studie²⁷ mit Hunden durchgeführt. Darin wurde plättchenreiche Fibrinmatrix (PRFM) (FIBRINET, Cascade Medical), ein autologes, konzentriertes, plättchenreiches, thrombinfreies Fibringel, mit einem konventionellen GBR-Verfahren verglichen, bei dem ein demineralisiertes gefriergetrocknetes Knochenallotransplantat (DFDBA) und eine resorbierbare Kollagenmembran verwendet wurden. PRFM wird durch Zentrifugieren von Blut in zwei Schritten gewonnen. Bei der ersten Zentrifugation werden das PRP und das plättchenarme Plasma (PPP) von den roten und weißen Blutkörperchen getrennt. Bei der zweiten Zentrifugation von PRP und PPP werden die lebensfähigen Thrombozyten in einer Fibrinmatrix gewonnen. Bei der Untersuchung an vier Mischlingshunden wurde die Heilung der Alveolen untersucht, die mit PRFM oder GBR behandelt worden waren. Die Untersuchungen erfolgten 10 Tage sowie zwei, drei, sechs und 12 Wochen nach dem Eingriff.

Nach zwei Wochen waren die mit PRFM behandelten Alveolen mit gut organisiertem Bindegewebe gefüllt und es wurde neuer Knochen beobachtet, der von der Peripherie der Alveole her in die Mitte einwuchs. Nach sechs Wochen zeigten die PRFM-Bereiche eine vollständige knöcherne Auffüllung. In den GBR-Bereichen, die mit DFDBA und einer Membran behandelt worden waren,

verlief die Heilung deutlich langsamer. Nach drei Wochen waren die GBR-Alveolen weiterhin mit nicht vitalen DFDBA-Partikeln und einem dichten, entzündlichen Infiltrat gefüllt. An der Peripherie der Alveole war noch kein neuer Knochen zu erkennen. Nach 12 Wochen enthielten die GBR-Alveolen noch immer von einem entzündlichen Infiltrat umgebene knöcherne Partikel. In den beiden koronalen Dritteln der Alveole wurde eine geringe Menge Bindegewebe beobachtet und im apikalen Drittel war etwas neuer Knochen zu erkennen. In den GBR-Bereichen trat nach 12 Wochen auch eine gewisse Resorption des kristallinen Knochens auf, die in den PRFM-Bereichen nicht festgestellt wurde²⁷.

Offenbar verläuft die Heilung in Extraktionsalveolen, die nur mit PRFM behandelt werden, rascher und möglicherweise mit einer geringeren Knochenresorption als die Heilung von Alveolen, die mit DFDBA behandelt wurden, zumindest bei Hunden. Deshalb wurde eine klinische Studie entwickelt, um festzustellen, ob PRFM allein zu einer raschen Heilung und minimalen Knochenresorption bei der Ridge Preservation bei Menschen führt. In dieser Untersuchung wurden die dimensional Veränderungen im Alveolarkamm quantifiziert, die bei der Ridge Preservation mit PRFM als Augmentationsmaterial eintraten.

Material und Methode

Die Studienpopulation bestand aus 21 Patienten (12 Frauen, neun Männer; Altersbereich 24 bis 63 Jahre), bei denen eine Zahnextraktion und ein GBR-Verfahren mit anschließender Implantattherapie vorgesehen war. Die Ethik-Kommission genehmigte das Untersuchungsprotokoll. Die Patienten nahmen an der Studie

teil, nachdem sie die Einwilligung nach Information unterschrieben hatten. Ausschlusskriterien waren bekannte systemische Risikofaktoren für eine beeinträchtigte Wundheilung, wie Diabetes oder Rauchen, Medikamenteneinnahme, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigt, Schwangerschaft und Immunschwäche.

Bei jedem Patienten wurde eine standardisierte diagnostische Untersuchung vorgenommen, die periapikale Röntgenaufnahmen, Studienmodelle, klinische Fotos und eine klinische Untersuchung des Zahn- und Parodontalstatus umfasste. Alle notwendigen Zusatzbehandlungen wurden durchgeführt, ehe mit der genehmigten Zahnextraktion und Implantation begonnen wurde.

Mit einer individuellen Tiefzieh-schiene wurde die Breite 3 und 5 mm apikal zum Knochenkamm gemessen, für die Messung der Höhe wurde eine Kunststoffschiene angefertigt. Mit diesen Schienen erfolgte die Standardisierung, da sie als festsitzende Referenz für die Messung der Höhe und Breite des Alveolarkamms dienten. Sie wurden mithilfe der okklusalen Oberflächen der Nachbarzähne stabilisiert. Die Schienen enthielten drei Markierungen, die reproduzierbare Messungen erlaubten: (1) Mittelpunkt der Extraktionsalveole, (2) 3 mm distal und (3) 3 mm mesial zum Mittelpunkt.

Messungen

Alle Messungen wurden von einem einzigen Untersucher vorgenommen. Die Messungen der Höhe und Breite des Alveolarkamms erfolgten an drei Zeitpunkten: (1) unmittelbar nach der Zahnextraktion, (2) nach der Kammaugmentation und (3) nach einer viermonatigen Heilungs-

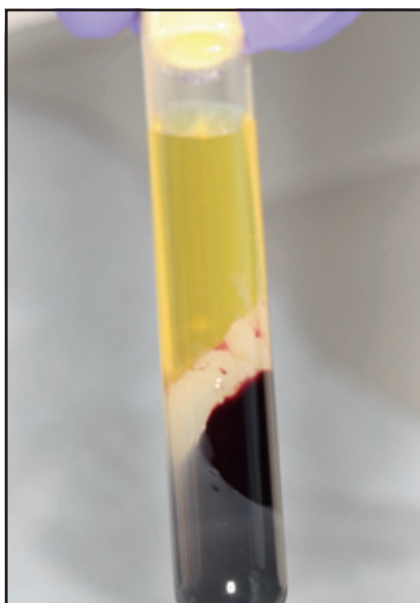


Abb. 1 Reagenzglas nach der ersten Zentrifugation.

phase, zum Zeitpunkt der Implantation. Die Höhe des Alveolarkamms wurde gemessen, indem eine (für jeden Patienten eigene) UNC-Williams-Parodontalsonde (Hu-Friedy) senkrecht durch jede der drei Markierungsritzen in der Höhenmessschiene inseriert wurde. Die Sonde reichte bis zum koronalsten Punkt der palatinalen Seite des Alveolarkamms. Die Messungen wurden in Millimetern am koronalen Rand der Schiene vorgenommen. Die Breite des Alveolarkamms wurden mithilfe eines Ridge-Mapping-Zirkels gemessen, der die Breite 3 und 5 mm apikal zum Alveolarkamm angab. Die Breite wurde an den Spitzen des Zirkels gemessen. Dafür wurde ein digitaler Messschieber mit einer Genauigkeit im Zehntelmillimeterbereich verwendet. Um eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit sicherzustellen, wurde der Zirkel an den drei Messpunkten parallel zur Ala-Tragus-Linie in die Ritzen der Schiene inseriert.

Tabelle 2 Klassifizierung der Extraktionsalveolen*

Klasse I	Alle vier Alveolenwände vorhanden
Klasse II	Drei intakte Wände, die vierte Wand koronal zur Hälfte verloren
Klasse III	Drei intakte Wände und (fast) vollständiger Verlust der vierten
Klasse IV	Eine intakte Wand, die übrigen Wände entw. teilweise oder vollständig verloren
Klasse V	Alle Alveolenwände fehlen teilweise, manche vollständig

*Klassifizierung basierend auf der Zahl der Wände, die nach der Extraktion noch vorhanden sind.

Chirurgisches Vorgehen

9 ml venöses Blut wurden entnommen und in ein Reagenzglas gegeben, das Trinatriumcitrat und ein patentiertes thixotropisches Separationsgel enthielt. Das Reagenzglas wurde 6 min bei 1100 x g zentrifugiert. Das patentierte Gel trennt das Plasma und die Plättchen in dem Überstand von den roten Blutkörperchen unten im Reagenzglas (Abb. 1). Diese Trennung ist stabil. Die Blutprobe kann bis zu einer Stunde im Reagenzglas verbleiben.

Nach der Betäubung mit einem Lokalanästhetikum (2 % Xylocain mit 1:50000 Epinephrin, Cook-Waite) wurden bukkal und lingual Lappen voller Dicke gebildet (Abb. 2). Die Extraktion erfolgte atraumatisch. Die Alveole wurde anschließend kürettiert (Abb. 3) und dann einer von fünf verschiedenen Klassen zugeordnet (Tabelle 2).

Im Anschluss an die Extraktion wurde der Überstand aus dem Probenröhren in ein zweites Reagenz-

glas gegeben, das Calciumchlorid enthielt (Abb. 4). In diesem Überstand befinden sich das PRP (das intakte Plättchen enthält) und Plasmaproteine (insbesondere Fibrinogen/Fibrin). Das zweite Reagenzglas wurde 15 min bei 1450 x g zentrifugiert. Währenddessen wurden die Schienen inseriert und die ersten Messungen der Höhe und Breite des Alveolarknochens vorgenommen. Nach dem zweiten Zentrifugieren wurde das PRFM (Abb. 5) aus dem Reagenzglas entnommen und sofort in die Extraktionsalveole eingebracht (Abb. 6). In die Extraktionsalveolen, die nicht zur Klasse I gehörten, wurde PRFM so eingebracht, dass es zur Wiederherstellung der fehlenden Wände diente. Anschließend erfolgten mithilfe der Schienen die zweiten Messungen. Der primäre Lappenverschluss wurde mit 4-0 Teflonmaterial (W.L. Gore) vorgenommen.

Die Patienten nahmen für 10 Tage systemische Antibiotika (Amoxicillin, dreimal täglich 500 mg) ein und spülten den Mund mit 0,12 % Chlor-

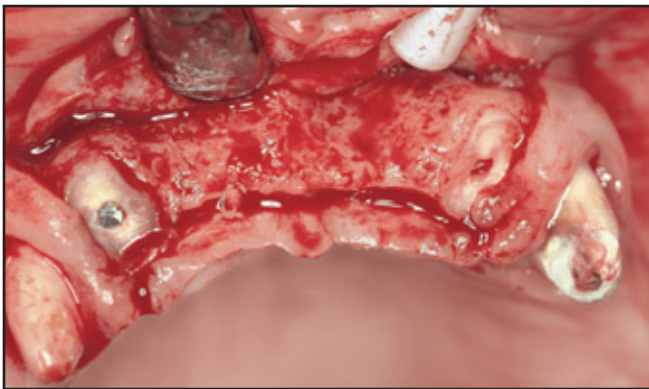


Abb. 2 Nach Bildung bukkaler und lingualer Lappen voller Dicke wurde der Alveolarkamm freigelegt.

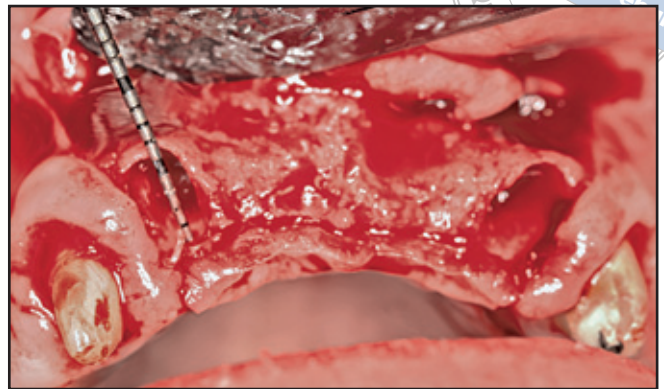
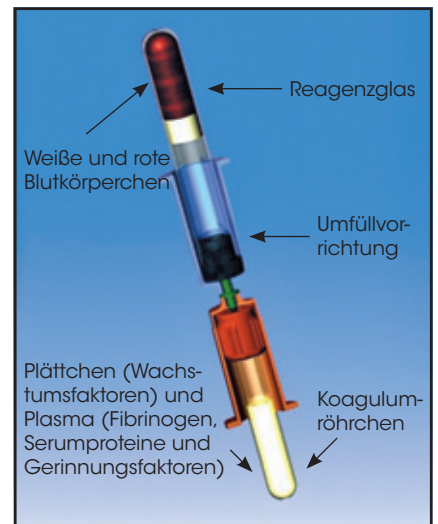


Abb. 3 Okklusale Ansicht nach der Extraktion.

Abb. 4 Umfüllen des Überstands in das zweite Reagenzglas.



hexidingluconat (zweimal täglich, Procter and Gamble). Sie erhielten weiterhin Ibuprofen (400 mg, bei Schmerzen nach Bedarf). Die Fäden wurden 14 Tage nach dem Eingriff entfernt. Der Follow-up-Zeitraum dauerte vier bis sechs Wochen zur Überwachung der Weichgewebeheilung und der Mundhygiene.

Nach vier Monaten Einheilung erfolgte die dritte Messung mit den Messschienen (Abb. 7). Die Implan-

tate wurden nach Herstelleranweisung inseriert (Abb. 8) und die Patienten nahmen wieder 10 Tage lang ein systemisches Antibiotikum (Amoxicillin, dreimal täglich 500 mg) sowie Ibuprofen (400 mg, bei Schmerzen nach Bedarf) ein und benutzten eine 0,12 % Chlorhexidinmundspülung (zweimal täglich). Das postoperative Follow-up erfolgte für alle Patienten genauso wie nach dem ersten Eingriff.

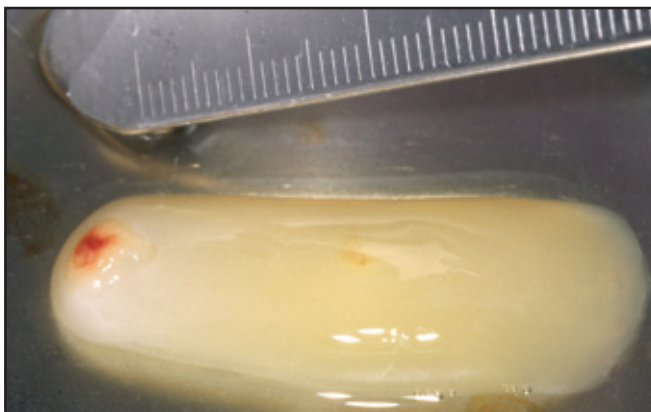


Abb. 5 Entnahme von PRFM aus dem Reagenzglas nach der zweiten Zentrifugation.

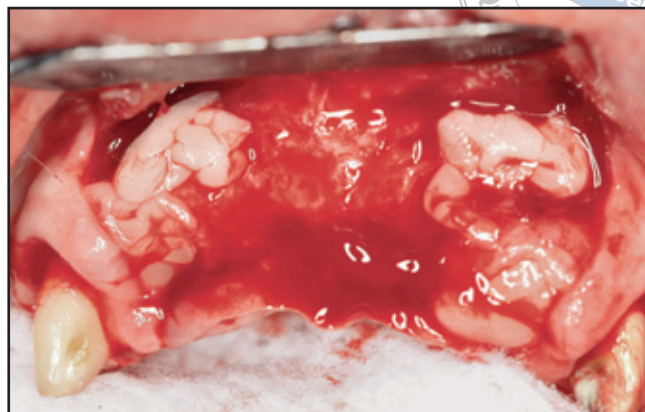


Abb. 6 Das PRFM wird in die Extraktionsalveole inseriert.

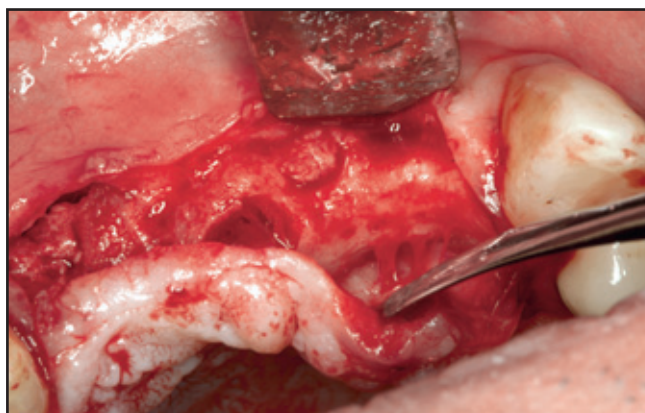


Abb. 7a und 7b Extraktionsalveolen nach 4-monatiger Heilungsphase.

Statistische Analyse

Die Messungen, die unmittelbar nach der Zahnextraktion, nach der Augmentation mit PRFM und nach vier Wochen Heilung vorgenommen worden waren, wurden mit der Varianzanalyse für wiederholte Messungen und dem Student t-Test für paarige Stichproben verglichen. Die Differenz zwischen den Messungen zum Zeitpunkt der Extraktion und zum Zeitpunkt der PRFM-Augmentation war der Wert für die Augmentation der Extraktionsalveole. Die Differenz zwischen den Messungen zum Zeitpunkt der PRFM-Augmentation und nach vier Monaten Heilung war

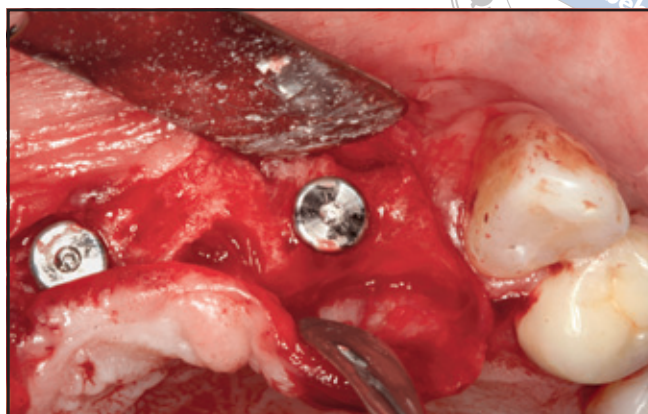
der Wert für den Verlust an Höhe und Breite des Alveolarkamms während der viermonatigen Heilungsphase. Da bei den Messungen nur geringe Unterschiede festgestellt wurden, wurden die Daten, die zu den einzelnen Zeitpunkten am Mittelpunkt sowie mesial und distal der Extraktionsalveole gemessen worden waren, zusammengefasst.

Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie stammen von 21 experimentellen Extraktionsalveolen bei 21 Patienten, die über den gesamten Zeitraum an

der Studie teilnahmen. Es handelte sich um sechs Molar- und 15 andere Bereiche. Fünf Extraktionsalveolen im Molarbereich wurden als Klasse I und eine als Klasse II eingestuft. Von den übrigen 15 Alveolen wurden acht als Klasse I, fünf als Klasse II und zwei als Klasse III eingestuft. In allen Bereichen fand eine rasche Weichgewebeheilung statt. Zu keinem Zeitpunkt traten Anzeichen einer Entzündung oder andere Gewebekomplikationen auf. Nur in drei Eingriffsbereichen wurde in der ersten Woche der Heilungsphase eine winzige Lappenöffnung beobachtet. Diese Bereiche waren allerdings in der zweiten Woche nach dem Eingriff

Abb. 8 Die Implantate wurden nach Herstelleranweisung inseriert.



vollständig aufgefüllt und epithelisiert. In den übrigen 18 Bereichen (86 %) blieb der Verschluss in den vier Monaten der Heilungsphase bis zur Implantatinsertion stabil. Die Bereiche mit einer Lappenöffnung zeigten im Vergleich zu den Bereichen mit stabilem Wundverschluss keine messbaren Unterschiede bei der Breite und Höhe.

Breite

Die zusammengefassten Messungen für die Extraktionsalveolen der Klassen I, II und III (Tabelle 3) ergaben 3 mm apikal zum Knochenkamm eine durchschnittliche Breite von 6,79 mm. Zum Zeitpunkt der Implantation (nach vier Monaten Heilung) betrug die durchschnittliche Breite 3 mm apikal zum Knochenkamm 6,47 mm (Verlust von 0,32 mm [4,71 %]). Dieser Unterschied war zwar gering, aber statistisch signifikant ($P < 0,05$).

Die durchschnittliche zusammengefasste Breitenmessung 5 mm apikal zum Knochenkamm betrug zum Zeitpunkt der Extraktion 7,72 mm. Zum Zeitpunkt der Implantation

betrug sie 7,15 mm (Verlust von 0,57 mm [7,38 %]) (Tabelle 3). Auch dieser geringfügige Unterschied war statistisch signifikant ($P < 0,05$).

Höhe

Der durchschnittliche zusammengefasste Messwert der Höhe zum Zeitpunkt der Extraktion wurde mit dem entsprechenden Wert bei der Implantation verglichen. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Nettoverlust von 0,67 mm (7,13 % der präoperativen Höhe [$P < 0,014$]) (Tabelle 3).

Nettozunahme/-verlust im Verhältnis zur Klassifizierung der Extraktionsalveole

In Tabelle 4 werden die Breiten- und Höhenmessungen für die Extraktionsalveolen der Klassen I, II und III verglichen. In dieser Studie gab es 13 Alveolen der Klasse I, sechs der Klasse II und zwei der Klasse III. Da nur so wenige Extraktionsalveolen der Klassen II und III aufgenommen wor-

Tabelle 3

Durchschnittswerte der Messungen und dimensionale Veränderungen (mm) von der Extraktion zur PRFM-Augmentation und von der Extraktion zur Implantatinsertion

Dimension	Extraktion	PRFM-Augmentation	Differenz (Extraktion-Augmentation)	Implantatinsertion	Differenz (Extraktion-Implantatinsertion)	% Veränderung gegenüber Extraktion
Höhe	9,39	8,48	+0,90	8,72	-0,67	-7,13%
Breite (3 mm)	6,79	9,12	+2,33	6,47	-0,32	-4,71%
Breite (5 mm)	7,72	9,44	+1,72	7,15	-0,57	-7,38%

den waren, konnten keine gültigen statistischen Untersuchungen durchgeführt werden. Die Daten deuten allerdings darauf hin, dass während der Heilungsphase der Nettoverlust an Knochen umso geringer ist, je mehr Knochenwände nach der Extraktion noch vorhanden sind. Statistisch signifikant war die Differenz bei den Breitenmessungen 5 mm apikal zum Knochenkamm. Hierfür wurden die Klasse-I-Alveolen mit den zusammengefassten Durchschnittswerten der Studie verglichen, die die Klasse-II- und -III-Alveolen einschlossen. Für die Klasse-I-Alveolen wurde nur ein Nettoverlust von 0,16 mm (2,04 %) verzeichnet. Der zusammengefasste durchschnittliche Nettoverlust hingegen betrug 0,57 mm (7,38 %).

Diskussion

PRFM ist ein lebensfähiges und biokompatibles, autologes, biologisches Material, das im Rahmen der Socket Preservation als Augmentationsmaterial verwendet werden kann. Es trägt zum Erhalt der Dimensionen des Alveolarkamms bei, während es zusätzlich die rasche knöchernen Auffüllung der Alveole stimuliert. In dieser Untersuchung wurde

festgestellt, dass die Alveolen nach vier Monaten Heilung mit Knochen gefüllt waren, der recht reif zu sein schien. Die Alveolen zeigten keine erkennbare koronale Invagination. Die Dimensionen des Alveolarkamms blieben während der Heilungsphase fast vollständig erhalten. Sie zeigten nur einen geringen, aber statistisch signifikanten Nettoverlust der Breite und Höhe.

Dieser Verlust erscheint günstig im Vergleich zu den Veränderungen der Alveolarkammbreite und -höhe in Untersuchungen zu bioresorbierbaren Membranen mit und ohne Augmentationsmaterialien. Lekovic et al.² verzeichneten einen durchschnittlichen Nettoverlust der Breite von 1,31 mm (17,79 %) und der Höhe von 0,38 mm (11,59 %) nach vier bis sechs Monaten Heilung nach einer Ridge Preservation unter Verwendung einer Polygalactid-/Polylactidmembran in intakten Extraktionsalveolen (Klasse-I-Alveolen in der vorliegenden Studie). In einer neueren Untersuchung von Iasella et al.⁵ wurde an Extraktionsalveolen, die mit DFDBA und einer Kollagenmembran behandelt worden waren, ein durchschnittlicher Nettoverlust von 1,2 mm (13,04 %) der präoperativen Breite festgestellt. In anderen Studi-

en zeigte sich nach einem GBR-Verfahren ein noch größerer Nettoverlust der Breite und Höhe^{28, 29}. In den angeführten Studien wurden zwar unterschiedliche Methoden angewandt, weshalb sie nicht direkt miteinander verglichen werden können, aber der Nettoverlust der Breite und Höhe des Alveolarknochens war geringer, wenn für die Ridge Preservation nur PRFM verwendet wurde, als bei der Verwendung von Membranen mit oder ohne Augmentat.

Die günstigen Knochen- und Weichgewebereaktionen ergeben sich aufgrund der Fähigkeit des PRFM zur Beschleunigung der Geweberegeneration durch die Stimulation der normalen Physiologie. Die lebensfähigen Plättchen im PRFM enthalten intrinsische Wachstumsfaktoren (Tabelle 1), die sich auf jeden Aspekt der Weichgewebe- und Knochenheilung auswirken¹⁹. Damit diese Wachstumsfaktoren die Wundheilung beschleunigen, müssen sie über einen längeren Zeitraum vorhanden sein. Damit wirken sie sich auch auf die Heilungsprozesse aus, die im Lauf der Zeit bei der Regeneration von Weichgewebe und Knochen stattfinden. Leitner et al.³⁰ verglichen vier PRP-Präparate, darunter auch PRFM. Sie nahmen an, dass

Tabelle 4 **Nettodifferenz (mm) und % Veränderung der Breite und Höhe der geheilten Extraktionsalveolen**

	Zusammengefasst		Klasse I		Klasse II		Klasse III	
	Nettodifferenz	% Veränderung	Nettodifferenz	% Veränderung	Nettodifferenz	% Veränderung	Nettodifferenz	% Veränderung
Höhe	-0,67	-7,13%	-0,68	-6,96%	-0,93	-11,23%	-0,50	-5,33%
Breite (3 mm)	-0,32	-4,71%	-0,29	-4,05%	-0,96	-14,80%	1,00	21,23%
Breite (5 mm)	-0,57	-7,38%	-0,16	-2,04%	-1,48	-17,82%	0,30	4,93%

die bis zu fünf Tagen andauernde Freisetzung von Wachstumsfaktoren eine übliche Eigenschaft aller getesteten PRP-Präparate ist. Tatsächlich wurde in der Untersuchung nur ein Wachstumsfaktor, nämlich PDGF, gemessen. Eventuell nahm die Konzentration der übrigen intrinsischen Wachstumsfaktoren, die nicht gemessen wurden, während der fünf-tägigen Dauer der Studie ab.

Die von Leitner et al.³⁰ vorgestellten vergleichenden Daten scheinen aufgrund einiger methodischer Probleme etwas ungenau zu sein. Erstens hielten sich die Autoren nicht an die Herstelleranweisungen zur Geschwindigkeit und zur Dauer der ersten Zentrifugation des FIBRINET-Systems (1000 x g für 15 min statt 1100 x g für nur 6 min). Die längere Dauer und etwas langsameren Umdrehungen/Minute beeinflussten die Plättchenergebnisse möglicherweise nachteilig. Zweitens wurden die Messungen nach der ersten Zentrifugation aller Systeme durchgeführt, aber für PRFM ist eine zweite Zentrifugation erforderlich, um die Plättchen vollständig zu konzentrieren (zweifache Konzentration nach der ersten Zentrifugation und vierfache Konzentration der Plättchen nach der zweiten Zentrifugation). Dadurch

wurde die verzeichnete Plättchenkonzentration pro Volumeneinheit verändert. Außerdem fand nach der ersten Zentrifugation keine exogene Aktivierung der PRP-Präparate statt. Alle getesteten PRP-Präparate, außer PRFM, benötigen aber eine exogene Aktivierung, damit das gelartige Material entsteht, das in der Oralchirurgie verwendet wird. Deshalb betrafen die Messungen³⁰ von PDGF-AB nicht das aktivierte PRP der drei Systeme und nicht die zweite Zentrifugation von PRFM.

Das Problem der exogenen Aktivierung der meisten PRP-Systeme ist relevant, denn es ist wichtig zu wissen, wie lange die Wachstumsfaktoren der Plättchen während der Heilung in der Wunde vorhanden sind. Laut den Schlussfolgerungen einer durchflusszytometrischen Studie von O'Connell und Carroll³¹ führt die exogene Aktivierung der Plättchen mit bovinem Thrombin zum Zeitpunkt der PRP-Präparation zu einer fast sofortigen Degranulation und Auflösung der Körner in den Plättchen. Damit werden die Wachstumsfaktoren so gut wie vollständig während der PRP-Präparation und -Insertion freigesetzt. Da während der Wundheilung erst im Lauf der Zeit Gefäße und Zellen entstehen, hat die sofortige

ge, fast vollständige Freisetzung der Körner vielleicht kaum noch eine Auswirkung auf die späteren Heilungsphasen.

PRFM setzt jedoch nachhaltig Wachstumsfaktoren frei. Carroll et al.³² zeigten bei einer siebentägigen In-vitro-Untersuchung eine andauernde Freisetzung der Wachstumsfaktoren der Plättchen. Die Konzentration der sechs Wachstumsfaktoren, die zum Ende der siebentägigen Studie noch aus dem PRFM freigesetzt wurden, war fast mit der Konzentration identisch, die zu Beginn freigesetzt worden war³². Es kann also angenommen werden, dass die Konzentration der Wachstumsfaktoren erst nach sieben Tagen schrittweise abnimmt und somit noch über eine längere Zeit bioaktive Konzentrationen in der Wunde vorhanden sind.

Bei den meisten PRP-Präparationen wird das Patientenblut beim ersten Zentrifugieren in drei Fraktionen separiert: die Schicht der Blutkörperchen (weiß und rot), die plättchenreiche (PRP) und die plättchenarme Schicht (PPP). Die plättchenreiche Schicht wird nach der Aktivierung durch einen exogenen Aktivator oder durch Hinzufügen von Vollblut des Patienten in eine gelartige Masse umgewandelt. In ande-

ren Systemen wird das PPP dem PRP zusammen mit Calciumchlorid und Thrombin wieder hinzugefügt, um ein etwas größeres Koagulum zu erhalten. Bei der Präparation von PRFM wird die Blutkörperchenschicht von den Plättchen und vom Plasma getrennt. Die PRP- und die PPP-Schicht werden nach der Rekalzifizierung noch einmal schneller und länger zentrifugiert. Dabei erfolgt eine Quervernetzung des Fibrins. Dies führt zur Bildung einer dichten Fibrinmatrix, die eine Konzentration lebensfähiger Plättchen enthält. Außerdem stabilisiert die Quervernetzung das Koagulum. Sie beugt einer Schrumpfung vor und schafft eine Konsistenz, die einer Verlagerung standhält und eine Platzhalterfunktion einnimmt. Die dichte Quervernetzung des Fibrins behindert zusätzlich die Weichgewebsinvasion. Außerdem dient das Fibrin während der Gewebereparatur als Gerüst für migrierende Endothelzellen, Osteoblasten und andere Zellen³³. Wenn schon zu Beginn der Heilung eine organisierte Fibrinmatrix vorliegt, können Gefäße rascher in die Wunde eindringen, anders als bei einer nicht beschleunigten Heilung, bei der für die Fibrinbildung und die Entwicklung der Vaskularisation mehr Zeit benötigt wird. Je eher die Vaskularisation einsetzt, desto rascher kann in der Wunde die Knochenbildung beginnen.

Die alleinige Verwendung von PRFM bei der Ridge Preservation ist außerdem vorteilhaft, weil keine Membran und keine anderen nicht vitalen Augmentationsmaterialien erforderlich sind. Damit wird der chirurgische Eingriff verkürzt und ist weniger kompliziert. Probleme, die durch die Infektion³⁴, Verrutschen⁶ und Freilegung³⁵ der Membran entstehen können, sind von vornherein ausgeschaltet. Dass die Einheilung bei der Verwendung nicht vitaler Augmentationsmaterialien länger

dauert, wurde in vielen Studien dokumentiert^{17, 27, 36}.

In dieser Untersuchung war die Augmentation mit PRFM über die Grenzen der bestehenden Alveolenwände hinaus nicht prognostizierbar. Die Konsistenz des Materials bewahrte es zwar vor einer Verlagerung, aber das PRFM unterlag immer noch dem Druck, der durch den Lappenverschluss entstand. Studien, in denen PRFM für die Behandlung von chronischen Geschwüren der unteren Extremitäten verwendet wurde³⁷, haben gezeigt, dass eine weitere Erhöhung der Geschwindigkeit und Dauer der zweiten Zentrifugation zu einer viel dichteren membranartigen Fibrinmatrix führt. So könnte eine Konsistenz erreicht werden, die für eine Augmentation über die Grenzen der Extraktionsalveole hinaus erforderlich wäre. Eine weitere Möglichkeit liegt in der Augmentation von Extraktionsalveolen mit PRFM in Kombination mit einem biokompatiblen, osteokonduktiven Gerüstmaterial, wie resorbierbarem Tricalciumphosphat, Calciumsulphat oder resorbierbarem Hydroxylapatit.

Literatur

1. Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, et al. A bone regeneration approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol* 1997;68:563-570.
2. Lekovic V, Camargo P, Klokkevold PR, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioresorbable membranes. *J Periodontol* 1998;69:1044-1049.
3. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, et al. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90: 581-586.
4. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:313-323.
5. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, et al. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: A clinical and histologic study in humans. *J Periodontol* 2003; 74:990-999.
6. Jovanovic SA, Schenk RK, Orsini M, Kenney EB. Supracrestal bone formation around dental implants: An experimental dog study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10:23-31
7. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529-535.
8. Della Valle A, Sammartino G, Marenzi G, et al. Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: Use of platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1275-1278.
9. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: Three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:45-53.
10. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series. *J Periodontol* 2000;71:1654-1661.
11. Marx RE. Platelet concentrate: A strategy for accelerating and improving bone regeneration. In: Davies JE (ed). *Bone Engineering*. Toronto: University of Toronto, 2000:447-453.
12. Willfang J, Schiegel K, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): Does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res* 2003;14:213-218.

13. Sammartino G, Tia M, Mariano G, di Lauro AE, D'Agostino E, Claudio PP. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:766-770.
14. Philippart P, Brasseur M, Hoyaux D, Pochet R. Human recombinant tissue factor, platelet-rich plasma, and tetracycline induce a high-quality human bone graft: A 5-year survey. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:411-416.
15. Steigmann M, Garg AK. A comparative study of bilateral sinus lifts performed with platelet-rich plasma alone versus alloplastic graft material reconstituted with blood. *Implant Dent* 2005;14:261-266.
16. Danesh-Meyer MJ, Filstein MR, Shanaman R. Histological evaluation of sinus augmentation using platelet-rich plasma (PRP): A case series. *J Int Acad Periodontol* 2001;3(2):48-56.
17. Shanaman R, Filstein M, Danesh-Meyer MJ. Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: Case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:345-355.
18. Roussy Y, Bertrand Duchesne MP, Gagnon G. Activation of human platelet-rich plasmas: Effect on growth factors release, cell division and in vivo bone formation. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:639-648.
19. Singer A, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738-746.
20. Hee HT, Majd ME, Holt RT, Myers L. Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? *Eur Spine J* 2003;12:400-407.
21. Kevy S, Jacobson M. Preparation of growth factors enriched autologous platelet gel. *Trans Soc for Biomaterials 27th Meeting*, April 2001, Seattle, WA.
22. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors. *Ann Surg* 1986;204:322-330.
23. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumert S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:56-60.
24. Celotti F, Colciago A, Negri-Cesi P, Pravettoni A, Zaninetti R, Sacchi MC. Effect of platelet-rich plasma on migration and proliferation of SaOS-2 osteoblasts: Role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta. *Wound Repair Regen* 2006;14:195-202.
25. Giannobile WV. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone* 1996;19 (suppl):23S-37S.
26. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniadou HN. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: Synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7696-7700.
27. Simon BI, Zatkoff AL, Kong JJ, O'Connell SM. Clinical and histological comparison of extraction socket healing following the use of autologous platelet-rich fibrin matrix (PRFM) to ridge preservation procedures employing demineralized freeze dried bone allograft material and membrane. *Open Dent J* 2009;3:92-99.
28. Simon B, Von Hagen S, Deasy MJ, Faldu M, Resnansky D. Changes in alveolar bone height and width following ridge augmentation using bone graft and membranes. *J Periodontol* 2000;71:1774-1791.
29. Zubillaga G, Von Hagen S, Simon B, Deasy MJ. Changes in alveolar bone height and width following post-extraction ridge augmentation using a fixed bioabsorbable membrane and demineralized freeze-dried bone osteoinductive graft. *J Periodontol* 2003;74:953-975.
30. Leitner GC, Gruber R, Neumüller J, et al. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: A comparison of four different systems. *Vox Sang* 2006;91:135-139.
31. O'Connell S, Carroll R. *Flow Cytometry of Cascade Platelet-Rich Fibrin Matrix (PRFM): The Impact of Exogenous Thrombin on Platelet Concentration (PC)*. Edison, New Jersey: Musculoskeletal Transplant Foundation, 2006 (revised July 2008).
32. Carroll R, Arnoczky S, Graham S, O'Connell S. *Characterization to Autologous Growth Factors in Cascade Platelet-Rich Fibrin Matrix (PRFM)*. Edison, New Jersey: Musculoskeletal Transplant Foundation, 2006 (revised May 2007).
33. van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2001;936:426-437.
34. Gelb DA. Immediate implant surgery: Three-year retrospective evaluation of 50 consecutive cases. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:388-399.
35. Becker W, Dhalin C, Becker BE, et al. The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: A prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9:31-40.
36. Becker W, Urist M, Becker BE, et al. Clinical and histologic observations of sites implanted with intraoral autologous bone grafts or allografts. 15 human case reports. *J Periodontol* 1996;67:1025-1033.
37. O'Connell SM, Impeduglia T, Hessler K, Wang XJ, Carrol RJ, Dardik H. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. *Wound Repair Regen* 2008;16:749-756.