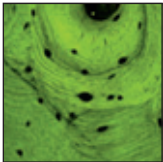


Laterale Kammaugmentation mithilfe eines mit rh-PDGF-BB-getränkten flexiblen equinen Knochenblocks: Klinische und histologische Untersuchung



Nicola De Angelis, DDS, MSc*
Michele Scivetti, DDS**

In diesem Beitrag wird der Fall eines horizontalen Kammaufbaus vorgestellt. Hierzu wurde ein equiner Kollagenblock verwendet, der mit rekombinatem humanem Blutplättchen-Wachstumsfaktor (rhPDGF-BB) getränkt war. 90 Tage nach der Augmentation zeigte sich auf dem Computertomogramm 8 mm neuer Knochen, in den drei 5-mm-Implantate gesetzt wurden. Die histologische Analyse mit einem Konfokalmikroskop ergab eine bedeutende Menge an neugeformtem Knochen. Osteone und Resorptionslakunen zeigten, dass ein intensives Knochenremodeling stattgefunden hatte. Diese Studie unterstützt den Einsatz von rhPDGF-BB in Kombination mit Allograft-Blöcken.

* Assistenzprofessor, University of Genova, Genua, Italien.
** Forscher, University of Bari, Bari, Italien.

Korrespondenz an: Dr. Nicola De Angelis, University of Genova, DISTBIMO-L.go R. Benzi, 10, 16100 Genua, Italien; Fax: +390144320305; E-Mail: nicola.deangelis@perio.org

Häufig besteht in der Implantologie das Problem eines unzureichenden Knochenangebots für eine standardisierte Implantatinsertion. Verschiedene klinische Techniken sind entwickelt worden, um dieses anatomische Problem anzugehen. Basierend auf klinischen Situationen, die eine primärstabile Implantatinsertion in unzureichenden Knochen erlauben oder verhindern, wurden zwei verschiedene Vorgehensweisen verfolgt. Im zweizeitigen Vorgehen wird zuerst der Knochen aufgebaut und später in einem zweiten Schritt das Implantat gesetzt und stabilisiert, wobei der augmentierte alveoläre Knochen genutzt wird. Beim einzeitigen Vorgehen wird das Implantat im Knochen primär verankert, wobei jedoch ein Teil der Implantatoberfläche freiliegt. Der Knochen wird dann in demselben chirurgischen Eingriff augmentiert. Eine Kammaugmentation ist häufig bei Entwicklungsdefekten, parodontalen Erkrankungen, Zahnverlust, Knochenverlust nach Infektion oder Entzündung und Trauma notwendig. In diesen Fällen entsteht ein horizontales oder vertikales Defizit an adäquatem Knochenvolumen. Eingriffe zur Korrektur dieser Situation schließen sowohl die laterale und vertikale Kammaugmentation als auch einen Sinuslift ein. Mit Ausnahme der noch nicht lange ein-



Abb. 1 Klinische Ansicht des unbezahnten Knochenkamms.

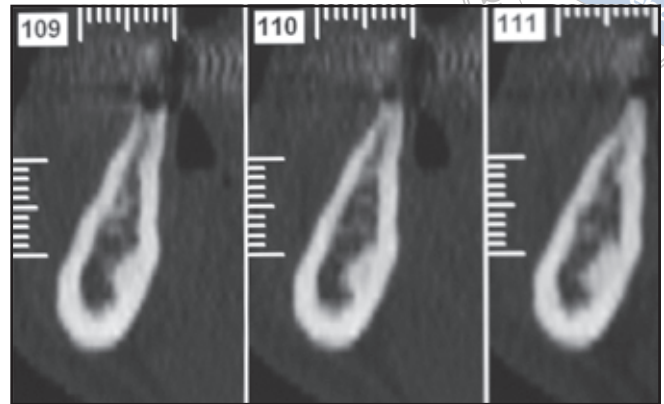


Abb. 2 CT-Schnitte zeigen die starke horizontale Resorption.

gesetzten Distraktionsosteogenese werden Eingriffe zur Korrektur solcher Situationen seit 15 bis 20 Jahren vorgenommen. Diese Knochenaugmentationen wurden zuvor in einigen Workshops bewertet¹⁻¹⁰.

Tissue Engineering ist ein seit Kurzem verfügbares Hilfsmittel in der dentalen Knochenaugmentation. Knochenmorphogenetisches Protein-2 (BMP) ist ein natürliches Knochenprotein, das die Neubildung von Knochen erlaubt und durch Eingriffe am Knochen stimuliert werden kann. Diese Stimulation kann auch durch spezielle Wachstumsfaktoren erreicht werden. In der Zahnmedizin wird am häufigsten der rekombinante humane Blutplättchen-Wachstumsfaktor-BB (rhPDGF-BB) verwendet².

In dieser vorbereitenden Studie wurden mit einem Konfokalmikroskop (CSLM) histologische Untersuchungen zur Bestimmung der Unterschiede zwischen Transplantat und neugebildetem Knochen durchgeführt. Dafür werden die Proben mit einer mono- oder bichromatischen Laserlichtquelle beleuchtet. Die resultierende Energiestrahlung wird mit einem optischen Filtersystem de-

tektiert, bei dem mit einer Lochblende Streustrahlung eliminiert wird.

In diesem Fallbericht wird die Verwendung von rhPDGF in Kombination mit einem Allograft für die Knochenaugmentation dokumentiert. Hierzu erfolgte drei Monate nach dem Eingriff eine histologische Analyse.

Material und Methode

Bei einem 60-jährigen Patienten sollten links im Unterkiefer zur Wiederherstellung der Funktion Implantate eingesetzt werden. Nach einer ersten Untersuchung wurde der chirurgische Eingriff geplant.

Die klinische und radiologische (CT) Untersuchung ergab einen großen horizontalen Knochenverlust. Damit war das Knochenangebot für eine standardisierte Implantatinsertion nicht ausreichend (Abb. 1 und 2). Nach einer Lokalanästhesie und unter Antibiotikaprophylaxe wurde eine Knochenaugmentation durchgeführt. Nach einem geraden Kammschnitt im zahnlosen Bereich wurde der Knochen bukkal und lingual freigelegt. Ein früherer Versuch

einer Implantatinsertion bestätigte zusätzlich das ungenügende horizontale Knochenangebot (Abb. 3).

Die bukkale Kortikalis wurde mit einem 1-mm-Bohrer perforiert, um die Durchblutung des Transplantats zu verbessern. Die Augmentation wurde mit Osteoplast OsteXenon Flex (Biotek) durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen equinen kollagenhaltigen Kortikospongiosa-Knochenblock, der nach der Infusion verformbar ist. Diese Behandlung ermöglicht es, den Knochenblock nach der Infusion mit rhPDGF-BB (Gem 21s, Osteohealth) ohne Frakturrisiko zu befestigen. Das Transplantat wurde nicht mit einer Membran bedeckt (Abb. 4).

Mit einer Entlastungsinzision im Periost war ein spannungsfreier primärer Wundverschluss möglich.

Während der Einheilungsphase wurde der Patient in den ersten drei Wochen zweimal wöchentlich kontrolliert. Er bemerkte keine Komplikationen. Nach drei Monaten wurde ein CT-Scan durchgeführt, um das Ergebnis der Augmentation zu bewerten und die Implantatinsertion zu planen.

Unter Lokalanästhesie und der

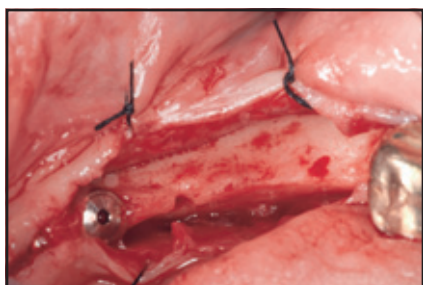


Abb. 3 Während des Eingriffs wird der Defekt sichtbar sowie der frühere Versuch einer Implantatinserterion, der zu einer Fraktur der lingualen Kortikalis geführt hat.

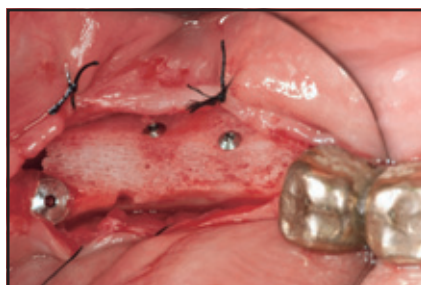


Abb. 4 Der Knochenblock wurde mit TITANSCHRAUBEN fixiert und mit rhPDGF-BB getränkt.

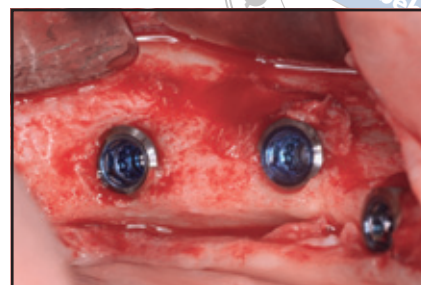


Abb. 5 Zweiter chirurgischer Eingriff: 3 Implantate (5 mm) wurden in den neugebildeten Knochen gesetzt.

üblichen Antibiotikaprophylaxe wurde der zweite chirurgische Eingriff durchgeführt und drei Implantate nach den Herstellerangaben gesetzt (Nanotite Prevail 5-mm-Implantate, Biomet 3i) (Abb. 5). Während des zweiten Eingriffs wurde anstatt des Pilotbohrers ein Trepanbohrer verwendet. Es wurden in jedem Implantatbereich Proben entnommen und zur histologischen Untersuchung eingeschickt. Jede Probe wurde zuerst in eine gepufferte 10 % Formalinlösung gelegt, dann für 90 Minuten in eine geeignete Fixier- und Entkalkungslösung (Mielodec, Bio Optica) eingelegt, für 30 min mit 70 % Alkohol gespült und anschließend in Paraffin eingebettet. Senkrecht zur Längsachse wurden bei ca. 5 mm dünne Schnitte hergestellt und mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt. Die histologische Untersuchung (optische und CLSM-Analyse) wurde mit einem Nikon-Eclipse-E600-Mikroskop (Nikon), das mit einem Argon- und Helium-Neon-Laser bei 488- und 543-nm-Wellenlänge arbeitet, durchgeführt. Nikon-EZ-C1-Software (Version 2.10, Nikon) wurde für die Bildverarbeitung eingesetzt. Nach drei Monaten wurden Einzelkronen eingegliedert.

Ergebnis

Nach drei Monaten zeigte sich sowohl auf dem CT-Scan als auch während des Eingriffs eine große Menge an neugebildetem Knochen (+8 mm horizontal) (Abb. 6). Die Histologie zeigte einen beschleunigten Ersatz der Transplantatpartikel durch neuen Knochen (Abb. 7) und dichten neuen Knochen mit Knochenmark und Blutgefäßen. Bei höherer Vergrößerung zeigte sich, dass das Transplantat mit dem Knochen über eine große Zahl an Resorptionslakunen ohne entzündliches Infiltrat verbunden war (Abb. 8). Der neue Knochen war funktionell mit Osteonen und Havers-Kanälen organisiert (Abb. 9 und 10).

Bei der Analyse mit dem CLSM zeigten die Proben eine starre natürliche Autofluoreszenz, die quantitativ und qualitativ inhomogen erschien. Die Autoren vermuten, dass diese intensive Fluoreszenz durch die Kollagenanteile der organischen Matrix, die sich zwischen Mensch und Tier unterscheidet, hervorgerufen wird. Dies wird durch andere Studien bestätigt, in denen eine hohe

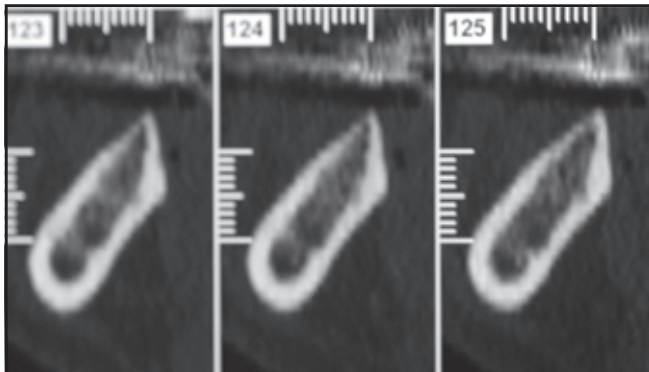


Abb. 6 Der CT-Scan zeigt die große Menge an neugebildetem Knochen.

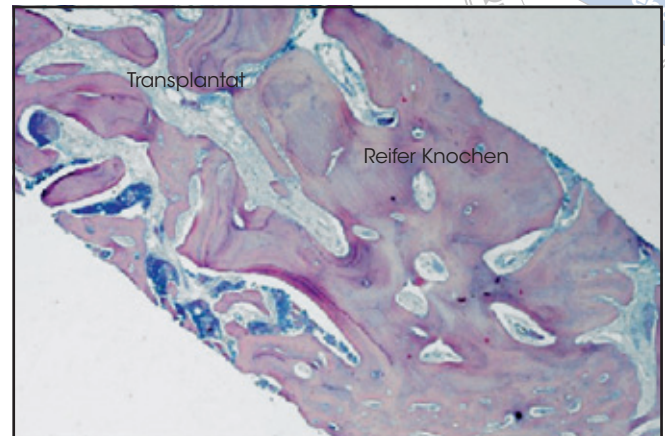


Abb. 7 Histologie einer der Gewebeproben nach 3 Monaten. Es zeigt sich eine große Menge an neugebildetem Knochen (Vergrößerung x 100).

Autofluoreszenz von Kollagen beobachtet wurde¹¹. Tatsächlich zeigt Abbildung 10 unterschiedlich starke Autofluoreszenzen, wobei höhere Werte mit einer höheren Fluoreszenz korrelieren. Verschiedene Schichten des Knochens zeigten verschiedene Fluoreszenzen, und die Variabilität der Autofluoreszenz entsprach qualitativ den verschiedenen Stadien des Knochenwachstums. Die Autofluoreszenz erschien im Transplantat homogen, dort wo die Kollagenfasern linear verlaufen. Der neue Knochen zeigte verschiedene Werte an Autofluoreszenz, was auf die unterschiedliche Härte des Geflecht- und des reifen Knochens zurückzuführen ist (Abb. 8 bis 10).

Diskussion

Obwohl die Knochenaugmentation im klinischen Einsatz beweisbar gute Resultate zeigt, wird allgemein angenommen, dass horizontale und vertikale Regenerationen aufwendige technische Kenntnisse erfordern. Rocchieta et al.¹² heben hervor, dass ein horizontaler und vertikaler Kammaufbau zur Positionierung von

Implantaten durch klinische und histologische Daten unterstützt wird. Die beschränkte Anzahl an Forschungsvorhaben und dokumentierten klinischen Fällen spricht jedoch nicht dafür, dass dieses Vorgehen momentan generell einsetzbar ist.

Forscher und Kliniker sind daran interessiert, weniger invasive Behandlungsoptionen für eine bessere Patientenakzeptanz und akzeptable Resultate zu entwickeln.

Die Prinzipien des Tissue-Engineerings werden auch in der dentalen Chirurgie eingesetzt. PDGF ist ein natürliches Protein, das die Wundheilung sowie die Knochen- und Weibgeweberegeneration unterstützt. Ziel dieses Fallberichts ist es, die Möglichkeit einer effizienten horizontalen Augmentation des Knochenkamms am Menschen aufzuzeigen. Hierfür wurde ein Knochenblock aus Biomaterial mit PDGF kombiniert. Im Unterkiefer würde normalerweise autologer Knochen in einem invasiven Eingriff mit Schrauben fixiert, womit ein hohes Risiko für eine Dehiszenz gegeben ist.

Eine neuere Studie an Hunden dokumentierte den Effekt von rh-PDGF-BB auf die Regeneration des

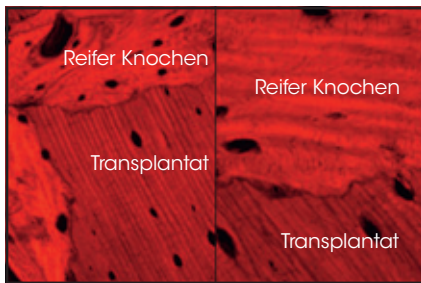


Abb. 8 Knochen-Transplantat-Interface. Es ist keine entzündliche Schicht sichtbar und die Transplantatpartikel sind mit dem neuen Knochen verbunden (Vergrößerung x 400, reifer Knochen und Transplantat).

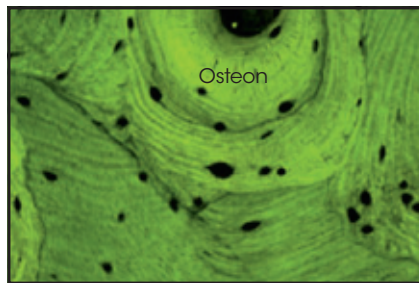


Abb. 9 Reifes Osteon im neuen Knochen (Vergrößerung x 400).



Abb. 10 Osteone und Resorptionslakunen, die das starke Wachstum und den Umbau des Knochens zeigen (Vergrößerung x 200, reifer Knochen und Resorptionslakunen).

Knochens. Vertikale Kammaufbauten wurden erfolgreich mit einer Kombination aus rhPDGF-BB und deproteinisiertem bovinem Knochen realisiert. Histologische Untersuchungen zeigten einen signifikanten Zuwachs an neugebildetem Knochen und einen guten Knochen-Implantat-Kontakt mit osteoblastischer Aktivität. Ein intensives Remodeling des Blocks konnte ebenfalls beobachtet werden: Im neugebildeten Knochen befanden sich Transplantpartikel und zahlreiche Resorptionslakunen¹³⁻¹⁵. Obwohl für die klassische Knochenaugmentation der Einsatz einer Barriermembran zwischen Transplantat und Periost vorgeschlagen wird, zeigte diese Studie mithilfe von Wachstumsfaktoren bessere Resultate ohne eine Membran. Dieses Ergebnis wurde aufgrund der Mesenchymzellen und Osteoblasten des Periosts erreicht. Zur Induktion einer Chemotaxis benötigt PDGF eine ausreichende Anzahl an lokal verfügbaren osteoblastenartigen Zellen auf der Unterseite des Periosts^{16,17}.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Ergebnisse ist, dass histologisch nur sehr wenig Biomaterial im Transplantat verblieben ist, wodurch ein

Knochen-Implantat-Kontakt um die Gewindegänge des Implantats mit dem neuen Knochen ermöglicht wurde.

CLSM ist eine neue Technik, die sich als wertvolles Hilfsmittel sowohl für die Untersuchung von Gewebe und der Zellbiologie als auch für die In-vivo- und In-vitro-Erkennung fluoreszierender Marker bewährt hat. CLSM-Analysen zeigen unterschiedliche Fluoreszenzen verschiedener Gewebe. Die Methode arbeitet mit einer Beleuchtung durch eine monochromatische punktförmige Laserquelle. Die resultierende Energiestrahlung wird mit einem optischen Filtersystem detektiert, bei dem mit einer Lochblende Streustrahlung eliminiert wird¹⁸. In diesem Zusammenhang könnten die verschiedenen Fluoreszenzen auch durch die räumliche Verteilung und unterschiedlichen prozentualen Anteile organischer Bestandteile im equinen Transplantat im Vergleich zu menschlichem Knochen hervorgerufen worden sein. Wenn eine höhere natürliche Fluoreszenz einem höheren Kollagenanteil und einer geringeren Remineralisation entspricht, deutet die aktuelle Studie

darauf hin, dass ein hoher Grad an Autofluoreszenz einer geringeren Mikrohärtigkeit entspricht¹⁹. CLSM scheint ein optimales Hilfsmittel zur Untersuchung vorhandener Kollagenanteile und ihrer Verteilung mithilfe ihrer Fluoreszenz zu sein. Damit werden zusätzliche Experimente zur Definition aktueller Knochenaugmentationsstechniken ermöglicht.

In diesem Fallbericht wurde ein klinischer Nachweis dafür geliefert, dass rhPDGF das Potenzial hat, bei schwierigen horizontalen Defekten zur Heilung beizutragen. Die positiven Ergebnisse unterstützen den Einsatz von deproteinisierten equinen Knochenblöcken als Trägermaterial. Die eingeschränkten Schlussfolgerungen aus dieser Studie zeigen, dass mit dieser Methode in kurzer Zeit ein großes Knochenvolumen mit allen Anzeichen eines reifen Knochens gebildet werden kann. Da in der Literatur zu diesem Thema nur wenige Informationen vorhanden sind, sollte dieser Fallbericht Kliniker motivieren, diese weniger invasive Methode einzusetzen, auch wenn zusätzliche Studien notwendig sind, um die Schlussfolgerungen weiter zu bestätigen.



Literatur

1. Tonetti M, Hammerle CH. Advances in bone augmentation to enable dental implant placement: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35 (suppl 8):168-172.
2. McGuire MK, Kao RT, Nevins M, Lynch SE. rhPDGF-BB promotes healing of periodontal defects: 24-month clinical and radiographic observation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:223-231 [erratum 2007;27:88].
3. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacano VJ. Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(suppl):11-45.
4. Hockers T, Abensur D, Valentini P, Legrand R, Hammerle CH. The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. A study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:487-498.
5. Simion M, Dahlin C, Blair K, Schenk RK. Effect of different microstructures of e-PTFE membranes on bone regeneration and soft tissue response: A histologic study in canine mandible. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:73-84.
6. Groeneveld EH, van den Bergh JP, Holzmann P, ten Bruggenkate CM, Tuinzing DB, Burger EH. Histomorphometrical analysis of bone formed in human maxillary sinus floor elevations grafted with OP-1 device, demineralized bone matrix or autogenous bone. Comparison with non-grafted sites in a series of case reports. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:499-509.
7. Fiorellini JP, Nevins ML. Localized ridge augmentation/preservation. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:321-327.
8. 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.
9. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(suppl 2):136-159.
10. 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.
11. Prentice AID. Autofluorescence of bone tissues. *J Clin Pathol* 1967;20:717-719.
12. Rocchietta I, Fontana F, Simion M. Clinical outcomes of vertical bone augmentation to enable dental implant placement: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2008;35(suppl):203-215.
13. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: A histologic study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:415-423.
14. 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.
15. 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.
16. Kanou M, Ueno T, Kagawa T, et al. Osteogenic potential of primed periosteum graft in the rat calvarial model. *Ann Plast Surg* 2005;54:71-78.
17. Miranda DA, Blumenthal NM, Sorensen RG, Wozney JM, Wikesjö UM. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the repair of alveolar ridge defects in baboons. *J Periodontol* 2005;76:210-220.
18. Scivetti M, Pilolli GP, Corsolini M, Lucchese A, Favia G. Confocal laser scanning microscopy of human cementocytes. Analysis of three-dimensional image reconstruction. *Ann Anat* 2007;189:169-174.
19. Lucchese A, Pilolli GP, Petrucci M, Crincoli V, Scivetti M, Favia G. Analysis of collagen distribution in human crown dentin by confocal laser scanning microscopy. *Ultrastruct Pathol* 2008;32:107-111.