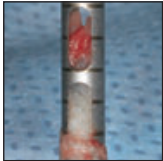




Ridge Preservation und Augmentation nach einer Extraktion mit mineralisiertem Allograft mit bzw. ohne rhPDGF-BB: Eine konsekutive Fallserie



Stephen C. Wallace, DDS, MHS¹
 Mark B. Snyder, DMD²
 Hari Prasad, BS, MDT³

Um die Resorption des Alveolarkamms nach einer Zahnextraktion zu reduzieren, werden inzwischen routinemäßig Verfahren zum Erhalt und zur Augmentation des Alveolarkamms durchgeführt. In der hier vorliegenden konsekutiven Fallserie werden die histologischen und histomorphometrischen Befunde der Knochenregeneration nach vier Monaten verglichen. Die Behandlung umfasste eine Ridge Preservation bzw. Augmentation intakter oder bukkal geschädigter Extraktionsalveolen. Das Transplantat bestand in der Kontrollgruppe aus einem mineralisierten Allograft, in der Testgruppe wurde es mit 0,3 mg/ml rekombinatem humanem Platelet-derived Growth Factor-BB (rhPDGF-BB) kombiniert. Nach einer Einheilungszeit von vier Monaten wurden bei der Wiedereröffnung mit einem Trepanbohrer Gewebeproben entnommen und Implantate gesetzt. Nach vier Monaten fanden sich in der Testgruppe statistisch signifikant prozentual weniger Reste des mineralisierten Allografts als in der Kontrollgruppe. Auch der durchschnittliche Anteil des vitalen Knochens war in der Testgruppe nach vier Monaten deutlich höher (41,8 %) als in der Kontrollgruppe (32,5 %). Die Zugabe von Wachstumsfaktor-Signalmolekülen zu modernen Transplantatmaterialien beschleunigt die Knochenregeneration und ermöglicht so eine Implantation zu einem früheren Zeitpunkt. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2013;33:553–563.)

Nach der Zahnextraktion sind oft Ridge-Preservation- oder Augmentationsverfahren am Alveolarkamm erforderlich, um morphologische Veränderungen des angrenzenden Alveolarkamms zu verhindern oder zu korrigieren. Die Alveolarkamm-atrophie nach einer Zahnextraktion ist ein allgemein bekanntes und vorher-sagbares Phänomen, das vor allem in den ersten drei Monaten nach dem Zahnverlust auftritt^{1,2} und im oberen Frontzahnbereich besonders ausgeprägt ist. Dort sinkt das Knochen-volumen in den ersten sechs Monaten nach der Extraktion um > 23 % und in den folgenden fünf Jahren um weitere 11 %^{3,4}. Unbehandelt gehen dadurch im ersten Jahr nach einer Extraktion im oberen ästhetischen Bereich bis zu 50 % des bukkolingualen Knochens verloren^{5–8}. Ein aktuelles systemisches Review über die Volumenveränderungen des alveolären Knochens nach einer Extraktion ermittelte eine beständige Reduktion von Breite und Höhe des Alveolarkamms, wobei die Knochenbreite stärker abnahm als die Knochenhöhe⁹.

Neben der vorhersehbaren Alveolarkamm-atrophie kommt es nach einer Zahnextraktion vor allem im oberen und unteren Frontzahnbereich häufig zu bukkalen Knochenwanddefekten. Ursachen sind meistens ein dünner labialer oder bukkaler Knochen, eine Parodontalerkrankung, die Resorpti-

¹ Privatpraxis, Wilmington, North Carolina, USA.

² Außerordentlicher klinischer Professor, Department of Periodontics, University of Pennsylvania School of Dental Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; Privatpraxis, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

³ Forschungsgruppenleiter, Hard Tissue Research Laboratory, University of Minnesota School of Dentistry, Minneapolis, Minnesota, USA.

Korrespondenz an: Dr. Steve Wallace, 2525 Delaney Road, Wilmington, NC 28403, USA.
 Fax: +1 910 343 0444. E-Mail: scwperio@bizec.rr.com

©2013 by Quintessence Publishing Co Inc.

on des Bündelknochens sowie traumatische Extraktionen^{1,2,6,9-12}.

Die nach der Extraktion auftretende Alveolarkammatrophie und die bukkalen Knochenwanddefekte gefährden die korrekte Positionierung des Implantats. Für solche Fälle stehen dem Arzt mehrere Behandlungsprotokolle zur Verfügung, wie die Ridge Preservation und die gesteuerte Knochenregeneration. Die Effektivität dieser Verfahren für den Erhalt der Alveolarkammorphologie und die Korrektur klinisch signifikanter Dehizenzen ist in der Literatur gut belegt^{4-6,13-19}. Für die Transplantation werden autogener Knochen, mineralisierte und demineralisierte gefriergetrocknete oder bestrahlte allogene sowie xenogene und allogene Materialien verwendet^{13,17-29}.

Der kritische Faktor für die Ridge Preservation und die Augmentation ist der Zeitraum, der vor der Implantation für eine ausreichende Knochenregeneration erforderlich ist. Es gibt Unmengen von Studien zu einer Vielzahl von osteokonduktiven und -induktiven Transplantatmaterialien, in denen die Knochenregenerationszeiten zwischen der Transplantation und der Implantation mit drei bis neun Monaten angegeben werden, in manchen Studien werden auch kürzere oder längere Zeiträume aufgezeigt^{6,15,19-21,24,25,27-30}. Für die vorliegende Untersuchung besonders wichtig sind Allograft-Studien, in denen der Zeitraum zwischen der Transplantation und der Implantation mit drei bis sechs Monaten angegeben wird. In dieser Zeit werden 17 bis 47 % neuer Knochen gebildet^{20,21,24,25,27-29}.

Fortschritte beim Tissue Engineering ermöglichen eine beschleunigte Knochenneubildung nach der Ridge Preservation oder der Augmentation und damit auch eine frühere Implantation. Rekombinanter humaner Platelet-derived Growth Factor-BB (rhPDGF-BB) spielt aufgrund seiner

Bedeutung in der angiogenen Kaskade und seiner ausgeprägten chemotaktischen und mitogenen Effekte auf die Osteoblasten eine wichtige Rolle bei der Beschleunigung der Knochenneubildung im Rahmen von Ridge-Preservation- oder Augmentationsverfahren^{31,32}. Zahlreiche aktuelle Machbarkeitsstudien mit Wachstumsfaktoren haben bei der Kombination von rhPDGF-BB mit einem Xenograft, einem mineralisierten Allograft oder alloplastischen Trägermatrizen zur Sinusbodenaugmentation, Alveolarkammaugmentation und zur Ridge Preservation bereits nach 3,5 Monaten bessere qualitative und quantitative Ergebnisse der Knochenneubildung dokumentiert³³⁻⁴³.

Um die Verbesserung bei der Knochenneubildung bei Zugabe eines Wachstumsfaktors zu prüfen, wurden in der hier vorgestellten konsekutiven Fallserie die histologischen und histomorphometrischen Ergebnisse vier Monate nach der Transplantation verglichen. Für die Ridge Preservation nach der Zahnextraktion sowie die Augmentation intakter oder bukkal geschädigter Extraktionsalveolen wurde in der Testgruppe mineralisiertes Allograft mit rhPDGF-BB eingesetzt, in der Kontrollgruppe nur mineralisiertes Allograft.

Material und Methode

Studienteilnehmer

An der Studie nahmen 30 Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren teil, die die Einschlusskriterien erfüllten. Alle Patienten waren entweder allgemein gesund oder medizinisch gut eingestellt, nahmen keine Kortikoide, Bisphosphonate oder Zytostatika ein und hatten mindestens zwei Monate vor Studienbeginn das Rauchen von Zigaretten, Zigarren oder Pfeife aufgegeben. Aufgenommen wurden

Ober- und Unterkieferzähne, die aufgrund von schwerer Karies, Parodontalerkrankungen oder Traumata nicht erhaltungswürdig waren, sodass eine Extraktion, Implantation und Restauration vorgesehen war. Die Studie berücksichtigte intakte Extraktionsalveolen und Extraktionsalveolen mit bukkalen Wanddefekten. Die Ridge Preservation oder die Augmentation des Alveolarkamms erfolgte unmittelbar nach der Zahnextraktion. Die Patienten wurden einer Testgruppe (Allograft + rhPDGF-BB) oder einer Kontrollgruppe (Allograft + Kochsalzlösung) zugewiesen. Gemäß dem Studienprotokoll gehörte der erste überhaupt behandelte Patient zur Testgruppe und alle weiteren Patienten im Wechsel zur Kontroll- oder Testgruppe. Vier Monate nach der Zahnextraktion und Transplantation wurde eine Stanzbiopsie entnommen und die Implantation durchgeführt.

Nach ausführlicher Besprechung aller Operationsschritte und der möglichen Risiken stimmten alle Patienten der Studienteilnahme schriftlich gemäß den Vorgaben der Deklaration von Helsinki von 1975 in der revidierten Fassung von 2000 zu.

Defektmerkmale

Abgesehen von zwei Patienten, bei denen mehrere benachbarte Zähne extrahiert werden mussten, wurde bei jedem Patienten eine Extraktionsalveole transplantiert. Insgesamt wurden 34 Extraktionsalveolen behandelt, von denen 18 intakt waren (Testgruppe, n = 10; Kontrollgruppe n = 8) und 16 bukkale Wanddefekte aufwiesen (Testgruppe n = 9; Kontrollgruppe n = 7) (Abb. 1). Die Zahnextraktionen wurden bei allen Patienten minimal traumatisch durchgeführt.

Bei allen Patienten erfolgte eine klinische Routineuntersuchung von

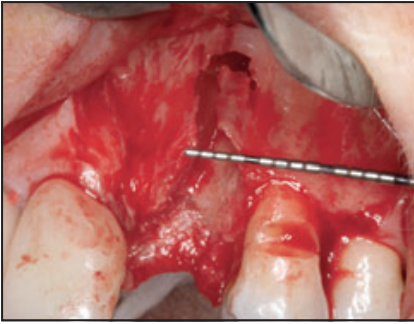
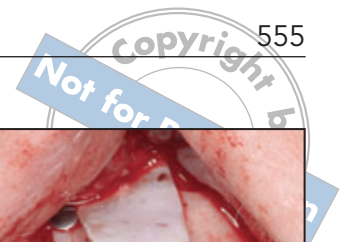


Abb. 1 Großer bukkaler Wanddefekt nach Extraktion eines ankylosierten oberen linken Eckzahns.

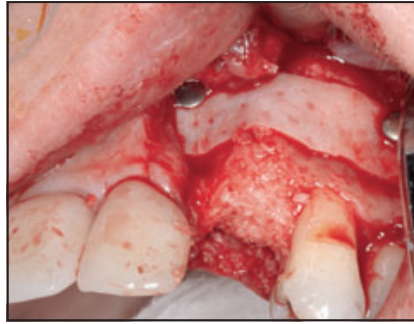


Abb. 2a Wiederherstellung der Alveolar-kammmorphologie mit einem allogenen Partikeltransplantat plus rhPDGF-BB. Die horizontal eingelegte azelluläre dermale Matrix wurde mit Klammern fixiert.



Abb. 2b Erhalt des Transplantats mit azellulärer dermaler Matrix.

Kopf, Hals und Mundhöhle. Beim Screening-Termin wurden ebenso wie zu späteren Zeitpunkten im Studienverlauf periapikale Röntgenaufnahmen, ein Computertomogramm (CT) und präoperative Fotos des vorgesehenen Extraktionsbereichs angefertigt.

Zahnextraktion, Ridge Preservation und Biopsien

Nach leichter intravenöser Sedierung und lokaler Anästhesie wurde bukkal ein Vollschichtlappen und lingual ein Mukoperiostlappen mobilisiert. Bei allen 30 Patienten wurden die Zähne so atraumatisch wie möglich entfernt, oft wurden dazu die Krone und die Wurzeln durchtrennt, um unnötige Knochenverluste zu vermeiden. Anschließend erfolgte eine gründliche Kürettage. Die inneren kortikalen Wände der Extraktionsalveole wurden mit einem Nr.-0,25-Rundbohrer perforiert, um eine mittelstarke venöse Blutung auszulösen. Anschließend wurden die Extraktionsalveolen bis auf Höhe des Alveolarkamms mit einem mineralisierten kortikalen und

spongiosen Allograft mit einer Partikelgröße von 0,6 bis 1,25 mm (Miner-Oss, BioHorizons) aufgefüllt, um die normale Anatomie zu erhalten oder wiederherzustellen. Fixiert wurde das Transplantat mit azellulärer dermaler Matrix (Alloderm, Life Cell) (Abb. 2a und b). Die Teststellen wurden zu gleichen Teilen (jeweils 0,5 ml) mit Allograft und rhPDGF-BB 0,3 mg/ml (GEM 21S, Osteohealth) aufgefüllt, die Kontrollstellen mit einem in physiologischer Kochsalzlösung getränkten Allograft. Die Weichgewebslappen wurden primär mit kontinuierlichen Polytetrafluorethylen (PTFE)-Matratzennähten (Cytoplast, Osteogenics) geschlossen (Abb. 3a und b).

Vier Monate nach der Transplantation wurden mit einem Trepanbohrer mit einem Innendurchmesser von 2 mm Knochenzylinder zur histologischen und histomorphometrischen Untersuchung entnommen, dann folgte die Implantation (Internal RBT Laser-Lok, BioHorizons) (Abb. 4). Beide Gruppen erreichten ein Eindrehmoment von 40 bis 50 Ncm. Vor der Implantation wurde ein dreidimensionales digitales Volumentomogramm erstellt, um an jeder Extraktionsalve-

ole die Knochendichte in Hounsfield Units zu ermitteln (Prexion).

Histologische Präparation

Die Proben wurden nach der Entnahme in 10 % gepufferte Formalinlösung gegeben. Nach dem Eintreffen im Hard Tissue Research Laboratory, University of Minnesota, wurden sie für neun Tage in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und anschließend mit lichthärtendem Einbettkunststoff (Technovit 7200 VLC, Kulzer) infiltriert. Nach 20-tägiger Infiltration unter konstantem Schütteln bei normalem atmosphärischem Druck wurden die Präparate eingebettet und mit 450 nm lichtgehärtet, wobei ihre Temperatur niemals über 40 °C lag. Anschließend wurden sie nach dem Verfahren von Donath geschnitten und geschliffen^{44,45}. Mit einem EXAKT-Trenn-Dünnschleifsystem (EXAKT Technologies) wurden die Präparate auf eine Dicke von 150 µm heruntergeschliffen, dann mit einem EXAKT-Tellerschleifgerät mit mehreren Sandpapierscheiben mit einer Körnung von 800 bis 2400 auf eine

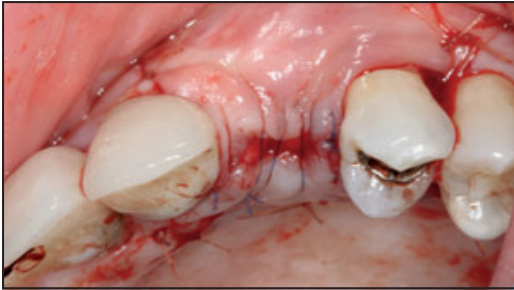


Abb. 3a Primärer Wundverschluss mit kontinuierlicher PTFE-Matratzennaht.



Abb. 3b Drei Wochen postoperativ bestehen weder Entzündung noch Schwellung.

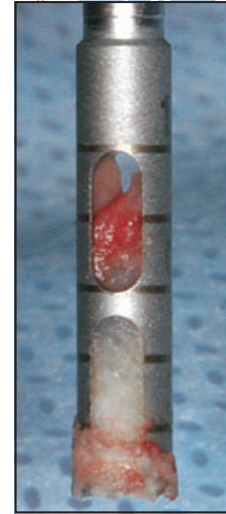


Abb. 4 (rechts) Trepanbohrer mit Biopsiezylinder 4 Monate nach der Transplantation.

Dicke von 45 bis 65 μm poliert. Das abschließende Polieren erfolgte mit 0,3 μm Aluminiumoxid-Polierpaste. Für die histologische Analyse unter dem Licht- und Polarisationsmikroskop wurden die Präparate mit Stevenel-Blau und Van Gieson Pikrofuchsin gefärbt. Dieses Verfahren färbt vitalen Knochen je nach seiner Reife mehr oder weniger intensiv hellrot an. Nicht vitaler Knochen und Osteoid erscheinen grün.

Histomorphometrie

Nach der histologischen Präparation wurden die Proben histomorphometrisch untersucht. Alle Proben wurden bei derselben Vergrößerung mit einem Eclipse-50i-Mikroskop (Nikon) und einer Spot-Insight-2-Mega-sample-Digitalkamera (Diagnostic Instruments) digitalisiert. Die histomorphometrischen Messungen wurden mit einer Kombination aus der Spot-Insight-2-Mega-sample-Digitalkamera (Adobe Photoshop, Adobe Systems) und Bildverarbeitungssoftware (Na-

tional Institutes of Health) durchgeführt. Von jeder Probe wurden mindestens zwei Schnitte untersucht. Bei der histomorphometrischen Untersuchung wurde für folgende Parameter der prozentuale Gehalt im jeweiligen Stanzzyylinder angegeben: Knochen insgesamt, vitaler Knochen, nicht vitaler Knochen und neugebildeter Knochen, residuales Transplantatmaterial (Allograft) und Markraum.

Statistische Analyse

Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben und Annahme gleicher Varianzen wurden die Mittelwerte der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und den -verfahren (d. h. Transplantation in intakte Extraktionsalveole bzw. Extraktionsalveole mit bukkalem Wanddefekt) verglichen. Der t-Test erfolgte an den numerischen Rohdaten. Für alle Tests galt ein Typ-I-Fehler von 0,05; es wurde keine Anpassung für multiple Vergleiche durchgeführt.

Ergebnisse

Klinische Befunde

Unmittelbar postoperativ verlief die Heilung bei allen Patienten komplikationslos. Es gab nur geringfügige Schwellungen und Entzündungen ohne Hinweise auf eine postoperative Infektion. In dem Zeitraum zwischen der Ridge Preservation/Augmentation und der Implantation traten keine unerwünschten Ereignisse auf.

Zum Zeitpunkt der Implantation war der Alveolarkamm bei allen Patienten reepithelisiert. Die Weichgewebe waren auch weiterhin gesund mit minimaler oder gar keiner Entzündung und ohne Zeichen einer Infektion. In allen behandelten Alveolen war ausreichend Knochen für die geplanten Trepanbiopsien, die Implantation und Restauration vorhanden (Abb. 5 und 6). In allen Fällen wurde eine primäre Implantatstabilität erreicht. Die in Hounsfield Units gemessene Knochendichte reichte von 224 bis 1765 mit einem Mittelwert von 763. Die Hounsfield Units

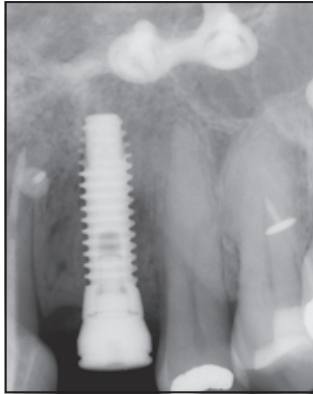


Abb. 5 Röntgenaufnahme zum Zeitpunkt der Implantation.



Abb. 6 Definitive implantatgetragene Restauration im Bereich des oberen linken Eckzahns 12 Monate nach Transplantation mit Allograft plus rhPDGF-BB.

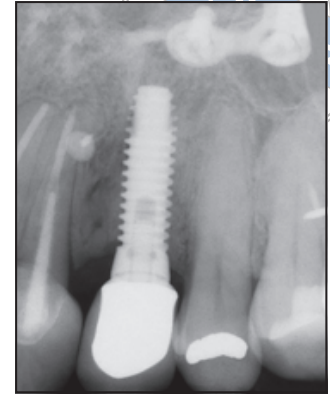


Abb. 7 Die Röntgenaufnahme nach 7 Monaten zeigt ein stabiles krestales Knochniveau und einen ausgezeichneten Knochen-Implantat-Kontakt.

Tabelle 1 Vergleich von Test und Kontrolle nach 4 Monaten

Gruppe		Vitaler Knochen (%)	Allograft (%)	Mark/CT (%)	Eindrehmoment (Ncm)	Dichte (HU)
Test (n = 19)	Mittelwert (Bereich)	41,8 (16–66)	6,6 (0–2)	51,6 (32–64)	46,3 (45–50)	763,2 (334–1,765)
Kontrolle (n = 15)	Mittelwert (Bereich)	32,5 (7–66)	16,9 (0–29)	50,6 (34–65)	46,3 (40–50)	626,8 (342–966)
	P	0,0528	0,0005*	0,7273	0,9872	0,2535

HU = Hounsfield Units.
*Statistisch signifikant.

unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen der Test- und der Kontrollgruppe. Nach sieben Monaten zeigten die postoperativen Röntgenaufnahmen der Testgruppe ein stabiles periimplantäres Knochniveau mit ausgezeichnetem Knochen-Implantat-Kontakt (Abb. 7).

Histomorphometrische Befunde

Tabelle 1 stellt vergleichend alle Test- und Kontrollalveolen gegenüber, wobei zum Zeitpunkt nach vier Monaten ein hochsignifikanter Unterschied des mittleren Anteils der verbliebenen Allograft-Partikel in der Test- (6,6 %) und der Kontrollgruppe (16,9 %)

deutlich wird (P = 0,0005). Nach vier Monaten war der prozentuale Anteil des vitalen Knochens in der Testgruppe (41,8 %) tendenziell und klinisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (32,5 %), allerdings verfehlte dieser Unterschied die statistische Signifikanz um 0,0028 (P = 0,0528). Alle anderen Parameter unterschied-

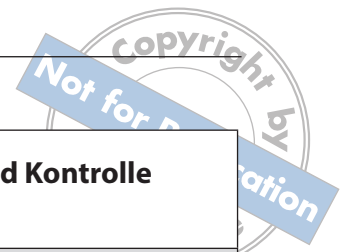


Tabelle 2 Transplantation intakter Extraktionsalveolen: Vergleich von Test und Kontrolle nach 4 Monaten

Gruppe		Vitaler Knochen (%)	Allograft (%)	Mark/CT (%)	Eindrehmoment (Ncm)	Dichte (HU)
Test (n = 10)	Mittelwert (Bereich)	43 (16–58)	6,4 (0–25)	50,6 (38–60)	46,5 (40–50)	820,2 (224–1,765)
Kontrolle (n = 8)	Mittelwert (Bereich)	29,8 (7–48)	16,6 (0–28)	53,6 (39–65)	46,9 (40–50)	605,5 (342–858)
	P	0,0638	0,0244*	0,4473	0,8256	0,2952

HU = Hounsfield Units.
*Statistisch signifikant.

Tabelle 3 Transplantation von Extraktionsalveolen mit bukkalen Wanddefekten: Vergleich von Test und Kontrolle nach 4 Monaten

Gruppe		Vitaler Knochen (%)	Allograft (%)	Mark/CT (%)	Eindrehmoment (Ncm)	Dichte (HU)
Test (n = 9)	Mittelwert (Bereich)	40,3 (28–66)	6,9 (0–29)	52,8 (34–55)	46,1 (45–50)	699,8 (365–1,028)
Kontrolle (n = 7)	Mittelwert (Bereich)	35,6 (22–66)	17,3 (0–29)	47,1 (34–55)	45,7 (40–50)	651,1 (335–966)
	P	0,4816	0,0095*	0,2185	0,7832	0,6947

HU = Hounsfield Units.
*Statistisch signifikant.

den sich statistisch nicht signifikant zwischen der Test- und der Kontrollgruppe.

Tabelle 2 vergleicht dieselben Parameter wie Tabelle 1, aber nur für intakte Extraktionsalveolen, und zeigt ähnliche Ergebnisse. Auch hier besteht zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied für den mittleren Anteil an residualen Allograft-Partikeln, da in der Testgruppe signifikant weniger Allograft verblieben ist. Auch der Anteil von vitalen Knochen ist in der Testgruppe höher (43 %) und zeigt einen deutlichen Trend für eine stärkere Knochenregeneration bei Zugabe von rhPDGF-BB

(Kontrolle = 29,8 %, P = 0,0638). Alle weiteren Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Test- und der Kontrollgruppe.

Tabelle 3 ähnelt Tabelle 2, zeigt aber nur Alveolen mit bukkalen Wanddefekten auf. Hier findet sich nach vier Monaten ein statistisch hochsignifikanter mittlerer Unterschied für den Anteil der Allograft-Partikel in der Test- (6,9 %) und der Kontrollgruppe (17,3 %) (P = 0,0095). Ebenso wie bei den intakten Extraktionsalveolen findet sich auch hier in der Testgruppe (40,3 %) tendenziell, aber statistisch nicht signifikant, mehr vitaler Knochen (Kontrolle = 35,6 %,

P = 0,4816). Die übrigen Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Test- und der Kontrollgruppe.

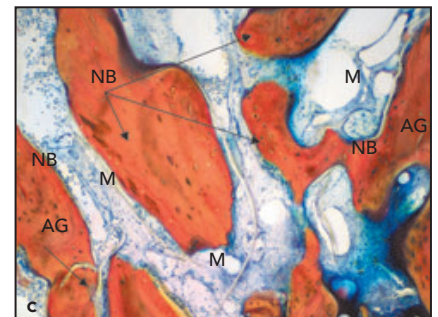
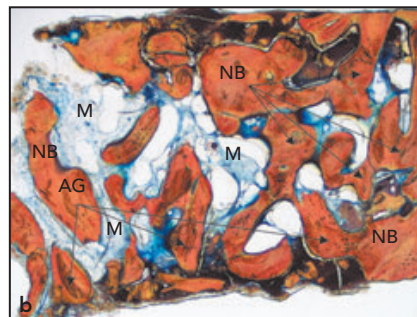
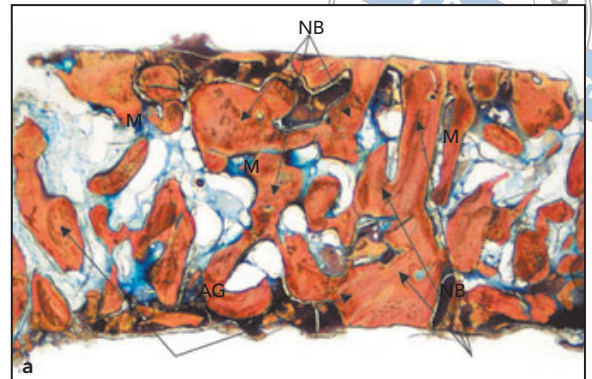
Histologische Befunde der Testgruppe

Die Abbildungen 8a bis c zeigen die typischen histologischen Befunde der Testalveolen. In Abbildung 8a ist in 25-facher Vergrößerung ein intaktes Schnittpräparat dargestellt (51 % vitaler Knochen, 3 % Allograft, 46 % Mark). Nach vier Monaten sind die

Abb. 8a Nach 4 Monaten weist das Transplantat aus Allograft plus rhP-DGF-BB reichlich neugebildeten Knochen auf, der die residualen Allograft-Partikel verbindet (Vergrößerung x 25). NB = neuer Knochen, AG = Allograft, M = Mark.

Abb. 8b In diesem Testpräparat wurde das mineralisierte Allograft überwiegend durch große Mengen an neugebildeten Knochen ersetzt (Vergrößerung x 40). NB = neuer Knochen, AG = Allograft, M = Mark.

Abb. 8c Die starke Vergrößerung zeigt dichten, gut ausgebildeten, vitalen Knochen, der nahtlos mit den integrierten residualen Allograft-Partikel verbunden ist (Vergrößerung x 100). NB = neuer Knochen, AG = Allograft, M = Mark.



verbliebenen Allograft-Partikel in relativ dichten, vitalen regenerierten Knochen integriert. Im gesamten Präparat sind die Allograft-Partikel durch Brücken aus neugebildetem Knochen verbunden und der regenerierte Knochen sowie die Transplantatpartikel von Mark umgeben. Wie schon die mittleren histomorphometrischen Befunde zeigten, ist mehr vitaler Knochen als residuale Allograft-Partikel vorhanden, wobei Letztere einem signifikanten Umbau unterliegen.

Abbildung 8b bestätigt die vorgenannten Ergebnisse bei mittlerer Vergrößerung (40-fach) und zeigt vor allem gut ausgebildeten vitalen

Knochen, der Brücken zwischen den Allograft-Partikeln bildet und sie integriert. Im okklusalen Anteil des Präparats wird bei 100-facher Vergrößerung vor allem gut ausgebildeter, dichter, vitaler Knochen dargestellt, in den die vereinzelt noch vorhandenen Allograft-Partikel integriert sind (Abb. 8c).

Histologische Befunde der Kontrollgruppe

Die Abbildungen 9a bis c zeigen die typischen qualitativen histologischen

Befunde der Kontrollalveolen, wobei speziell diese Alveole etwas weniger vitalen Knochen und etwas mehr Allograft enthält, als dies durchschnittlich bei diesen Alveolen der Fall war. Bei 25-facher Vergrößerung zeigt Abbildung 9a ein intaktes Schnittpräparat (28 % vitaler Knochen, 26 % Allograft, 46 % Mark). Die verbliebenen Allograft-Partikel wurden ebenso wie in der Testgruppe von gut ausgebildetem, neuem Knochen integriert, der auch die Lücken zwischen den Transplantatpartikeln überbrückt. Der Quotient aus Allograft und vitalem Knochen ist jedoch höher als in der Testgruppe (Abb. 8a). Bei 40-facher

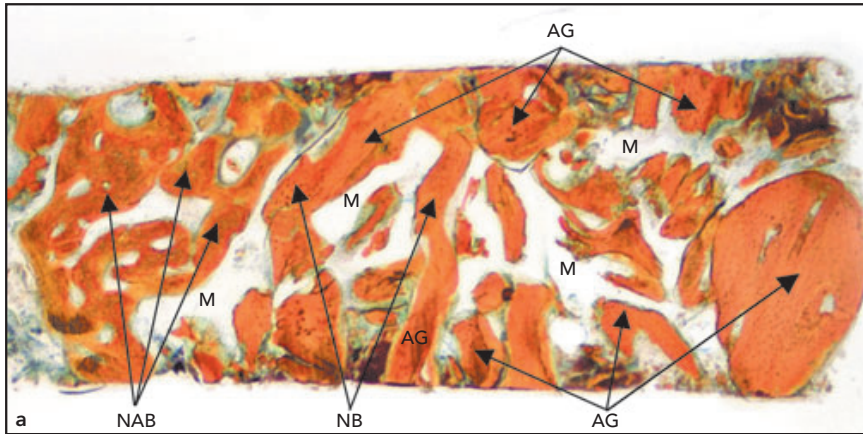


Abb. 9a Das intakte Kontrollpräparat zeigt einen relativ höheren Anteil von mineralisiertem Allograft im Vergleich zum neugebildeten Knochen als in den Testpräparaten (Vergrößerung x 25). NB = neuer Knochen, AG = Allograft, M = Mark, NAB = nativer Knochen.

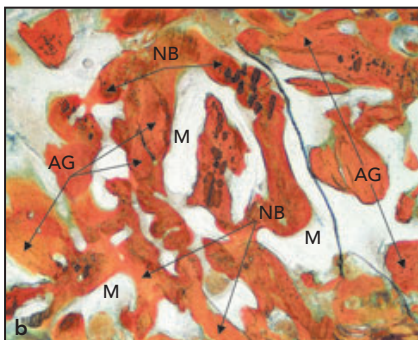


Abb. 9b Die mittlere Vergrößerung zeigt neugebildeten Knochen an den verbliebenen Allograft-Partikeln (Vergrößerung x 40). NB = neuer Knochen, AG = Allograft, M = Mark.

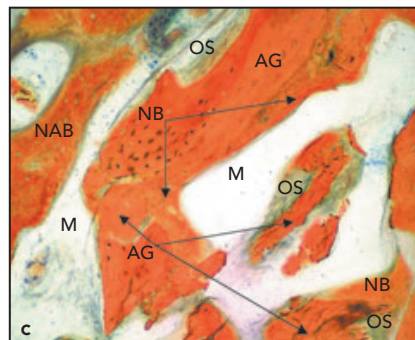


Abb. 9c Bei starker Vergrößerung findet sich im Kontrollpräparat neugebildeter Knochen an den Allograft-Partikeln. Als Zeichen der aktiven Knochenbildung ist auch Osteoid vorhanden (Vergrößerung x 100). NB = neuer Knochen, AG = Allograft, M = Mark, NAB = nativer Knochen; OS = Osteoid.

Vergrößerung werden die bei schwächerer Vergrößerung ermittelten Befunde bestätigt und deutlicher dargestellt (Abb. 9b).

Bei 100-facher Vergrößerung ist der enge Kontakt zwischen dem neugebildeten vitalen Knochen und den verbliebenen Allograft-Partikeln gut zu erkennen. Im gesamten Präparat findet sich nicht mineralisiertes Osteoid als Zeichen einer aktiven Knochenregeneration (Abb. 9c).

Diskussion

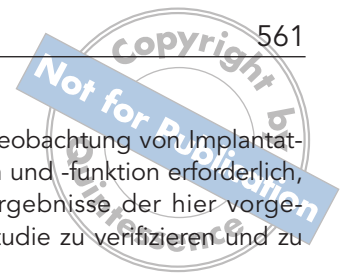
Die Regeneration von vitalem, gut vaskularisiertem Knochen ist für das positive langfristige Ergebnis von

Ridge-Preservation- und Augmentationsverfahren entscheidend. Fortschritte im Bereich der rekombinanten Wachstumsfaktoren machen es klinisch möglich, die Neubildung von vitalem Knochen zu beschleunigen, sodass die Implantation nach der Exzision und Transplantation der Exzisionsalveole früher erfolgen kann. Die vorliegende konsekutive Fallserie ist ein erster Versuch, die möglichen Effekte von rhPDGF-BB auf die Knochenregeneration nach Ridge Preservation oder Augmentation nach einer Zahnextraktion zu einem bestimmten Zeitpunkt histomorphometrisch und histologisch zu untersuchen.

Diese Studie hat zu einigen interessanten und möglicherweise signifi-

kanten Erkenntnissen geführt. Am wichtigsten ist die statistisch signifikante Reduktion des Anteils der residualen Allograft-Partikel in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein derart beschleunigter Umbau von xenogenem und allogenen Transplantatmaterial in Kombination mit rhPDGF-BB wurde in zahlreichen Studien an Mensch und Tier belegt^{33,34,37,46,47}. Da der prozentuale Anteil an Knochenmark in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen statistisch gleich blieb, entstand in der Testgruppe durch den beschleunigten Allograft-Umbau mehr neuer Knochen.

Aus klinischer Sicht am wichtigsten ist aber vermutlich der hier be-



obachtete deutliche Trend einer vermehrten Knochenregeneration nach vier Monaten, wenn rhPDGF-BB zum mineralisierten Allograft hinzugefügt wird. Obwohl der Unterschied zwischen Test- und Kontrollgruppe die statistische Signifikanz knapp verfehlte, entsprechen 41,8 % vitaler Knochen in der Testgruppe und 32,5 % in der Kontrollgruppe insbesondere unter Berücksichtigung der potenziell veränderten zeitlichen Abstände zur zweizeitigen Implantation einem klinisch signifikanten Unterschied. Da die Implantationen in der vorliegenden Studie jedoch immer zum gleichen Zeitpunkt erfolgten, lässt sich die Bedeutung des anteiligen vitalen Knochens für den Zeitpunkt der Implantation nicht eindeutig aus dieser Studie ableiten.

Bei der Stratifizierung der Gruppen nach intakten und bukkal geschädigten Extraktionsalveolen war der Trend für eine stärkere Knochenneubildung in der Testgruppe bei beiden Defekttypen weiterhin vorhanden. Allerdings waren die P-Werte vermutlich auch aufgrund der geringeren Probengröße weiter von der statistischen Signifikanz entfernt als bei der Betrachtung beider Defekttypen zusammen (Tabellen 1 bis 3).

In mehreren aktuellen Fallserien wurden die positiven Effekte von rhPDGF-BB in Kombination mit verschiedenen Trägermaterialien auf die Knochenregeneration untersucht; zwei davon ermittelten die histologischen und histomorphometrischen Ergebnisse zu früheren Zeitpunkten^{33-43,46,47}. Scheyer und McGuire wiesen in stark pneumatisierten Kieferhöhlen 3,5 und 4,5 Monate nach der Transplantation von bovinem Xenograft (Bio-Oss, Geistlich Pharma) in Kombination mit mineralisiertem Allograft (LifeNet) und Zugabe von rhPDGF-BB größere Mengen an neugebildetem Knochen nach³³. Alle Implantate im oberen Seiten-

zahnbereich waren 2,4 und 3,0 Jahre nach der Transplantation stabil und trugen funktionell voll belastete Restaurationen. In einer kleinen Fallserie untersuchten McAllister et al. die Knochenregeneration in intakten Extraktionsalveolen nach einer Zahnextraktion und Transplantation von Beta-Tricalciumphosphat (GEM 21S, Osteohealth) oder bovinem Xenograft (Bio-Oss, Geistlich Pharma), jeweils mit Zugabe von rhPDGF-BB. Sie ermittelten nach drei Monaten 21 % bzw. 24 % neugebildeten, vitalen Knochen, was deutlich unter den in der vorliegenden Studie ermittelten Werten liegt⁴¹.

Obwohl in der vorliegenden Studie nur eine eher begrenzte Anzahl von Alveolen untersucht wurde (Test: n = 19, Kontrolle: n = 15), können trotzdem klinisch wichtige Informationen abgeleitet werden, die sich auf künftige Behandlungsprotokolle von intakten oder bukkal geschädigten Extraktionsalveolen mit einem Wachstumsfaktor-gestützten Regime auswirken können. Unabhängig davon, ob intakte oder bukkal geschädigte Extraktionsalveolen behandelt wurden, bildete sich bei Verwendung einer Kombination aus rhPDGF-BB und mineralisiertem Allograft nach vier Monaten mehr vitaler Knochens als bei der alleinigen Verwendung eines Allografts. Außerdem war der mittlere Anteil des vitalen Knochens bei beiden Defektformen in etwa gleich (intakte Extraktionsalveolen 43 %, Extraktionsalveolen mit bukkalen Wanddefekten 40,3 %). Vermutlich spielt auch der beschleunigte Umbau der Allograft-Partikel in Kombination mit rhPDGF-BB eine wichtige Rolle bei der stärkeren Knochenneubildung im Vergleich zu Allografts ohne rh-PDGF-BB.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse sind weitere prospektive Studien an mehr Patienten mit früherer Probenentnahme, zusätzlichen Trägermaterialien und klinischer

Langzeitbeobachtung von Implantatüberleben und -funktion erforderlich, um die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie zu verifizieren und zu validieren.

Danksagung und Interessenerklärung

Diese Studie wurde finanziell von Osteohealth, einem Zweig von Luitpold Pharmaceuticals, unterstützt. Die Autoren danken Dr. Stuart Kay (Huntington, New York) für seine Unterstützung und kritische Durchsicht des Manuskripts. Dr. Mark Snyder ist derzeit Medical Director von Luitpold Pharmaceuticals.

Literatur

1. Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003;30: 809-818.
2. 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.
3. Nemcovsky CE, Serfaty V. Alveolar ridge preservation following extraction of maxillary anterior teeth. Report on 23 consecutive cases. *J Periodontol* 1996;67: 390-395.
4. Artzi Z, Nemcovsky CE. The application of deproteinized bovine bone mineral for ridge preservation prior to implantation. Clinical and histological observations in a case report. *J Periodontol* 1998; 69:1062-1067.
5. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol* 1998; 69:1044-1049.
6. Nevins M, Camelo M, De Paoli S, et al. A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:19-29.

- 
7. Boyne PJ. Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;21:805–813.
 8. Sevor JJ, Meffert R. Placement of implants into fresh extraction sites using a resorbable collagen membrane: Case reports. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1992;4:35–41.
 9. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: A systematic review. *J Clin Periodontol* 2009;36:1048–1058.
 10. Araujo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005;32:212–218.
 11. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W, Huerzeler M. Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: A volumetric study in the beagle dog. *J Clin Periodontol* 2008;35:356–363.
 12. Fickl S, Schneider D, Zuhr O, et al. Dimensional changes of the ridge contour after socket preservation and buccal overbuilding: An animal study. *J Clin Periodontol* 2009;36:442–448.
 13. Bartee BK. Extraction site reconstruction for alveolar site preservation. Part 1: Rationale and materials selection. *J Oral Implantol* 2001;27:187–193.
 14. Bartee BK. Extraction site reconstruction for alveolar site preservation. Part 2: Membrane-assisted surgical technique. *J Oral Implantol* 2001;27:194–197.
 15. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Human extraction sockets. Part 1: Histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol* 2000;71:1015–1023.
 16. Fugazzotto PA. GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membranes. Part 2: Clinical results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:599–605.
 17. Serino G, Biancu S, Iezzi G, Piattelli A. Ridge preservation following tooth extraction using a polyactide and polyglycolide sponge as space filler: A clinical and histological study in humans. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:651–658.
 18. Wang, HL, Kiyonobu K, Neiva RF. Socket augmentation: Rationale and technique. *Implant Dent* 2004;13:286–296.
 19. Barone A, Aldini N, Fini M, Giardino R, Guirado J, Covani U. Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: A clinical and histomorphometric study. *J Periodontol* 2008;79:1370–1377.
 20. 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.
 21. Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP. Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) and anorganic bovine bone matrix (BioOss) for sinus augmentation: Histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:543–551.
 22. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:137–143.
 23. Heberer S, Al-Chawaf B, Hidebrand D, Nelson JJ, Nelson K. Histomorphometric analysis of extraction sockets augmented with Bio-Oss collagen after a 6-week healing period: A prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1219–1225.
 24. Wang HL, Tsao YP. Histologic evaluation of socket augmentation with mineralized human allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:231–237.
 25. Beck TM, Mealey BL. Histologic analysis of healing after tooth extraction with ridge preservation using mineralized human bone allograft. *J Periodontol* 2010;81:1765–1772.
 26. Motamedi MH, Tabeshfar S, Vabdati A. The "crescent" graft: A new design for bone reconstruction in implant dentistry. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1735–1738.
 27. Fotek PD, Veiva R, Wang HL. Comparison of dermal matrix and polytetrafluoroethylene membrane for socket bone augmentation: A clinical and histologic study. *J Periodontol* 2009;80:776–785.
 28. Wood RA, Mealey BL. Histological comparison of healing following tooth extraction with ridge preservation using mineralized vs demineralized freeze dried bone allograft. *J Periodontol* 2012;83:329–336.
 29. Toloue SM, Chesnoiu-Matael I, Blanchard SB. A clinical and histomorphometric study of calcium sulfate compared with freeze-dried bone allograft for alveolar ridge preservation. *J Periodontol* 2012;83:847–855.
 30. Darby I, Chen ST, Buser D. Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24(suppl):260–271.
 31. Mariotti M, Maier J. Angiogenesis: An overview. In: Forough R (ed). *New Frontiers in Angiogenesis*. Amsterdam: Springer, 2006:1–29.
 32. Li WW, Tsakayannis D, Li VW. Angiogenesis: A control point for normal and delayed wound healing. *Contemp Surg* 2003;(suppl):5–11.
 33. Scheyer ET, McGuire MK. Growth factor-mediated sinus augmentation with recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB): Two case reports. *Clin Adv Periodontics* 2011;1:4–15.
 34. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of a deproteinized bovine bone block and rhPDGF-BB: A histologic study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:415–423.
 35. Simion M, Rocchietta I, Dellavia C. Three dimensional ridge augmentation with xenograft and rh-PDGF-BB in humans: Report of two cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2007;27:109–115.
 36. Cardaropoli D. Vertical ridge augmentation with the use of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and bovine bone mineral: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:289–295.
 37. 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 implant placement in extraction socket defects at 4 and 6 months: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:129–139.
 38. Simion M, Rocchietta I, Monforte M, Maschera E. Three-dimensional alveolar bone reconstruction with combination of recombinant human platelet-derived growth factor BB and guided bone regeneration: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:239–243.

39. Fagan MC, Miller RE, Lynch SE, Kao RT. Simultaneous augmentation of hard and soft tissues for implant site preparation using recombinant human platelet-derived growth factor: A human case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:37–43.
40. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, et al. 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.
41. McAllister BS, Haghghat K, Prasad HS, Rohrer MD. Histologic evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB after use in extraction socket defects: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010;30:365–373.
42. Nevins M, Nevins ML, Schupbach P. Growth factor mediated combination therapy to treat large local human alveolar ridge defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32:263–271.
43. Nevins M, Hezaimi KA, Schupbach P, Karimbux N, Kim DM. Vertical ridge augmentation using an equine and collagen block infused with recombinant human platelet-derived growth factor-BB: A randomized single masked histologic study in non-human primates. *J Periodontol* 2012;83:787–884.
44. Donath K, Breuner G. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Sage-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 1982;11:318–326.
45. Rohrer, MD, Schubert CC. The cutting-grinding technique for histological preparation of undecalcified bone and bone-anchored implants: Improvement in instrumentation and procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:73–78.
46. 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.
47. Nevins M, Garber D, Hanratty JJ, et al. Human histologic evaluation of anorganic bovine bone mineral combined with recombinant human platelet-derived growth factor BB in maxillary sinus augmentation: Case series study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:583–591.