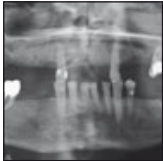


Synthetisches, nanokristallines Hydroxylapatit-Silikagel für die Sinusbodenelevation beim Menschen: Histologische und histomorphometrische Ergebnisse



Dieter D. Bosshardt, PhD¹/Michael M. Bornstein, PD Dr. med. dent.²
Jean-Pierre Carrel, Dr. med. dent.³/Daniel Buser, Prof. Dr. med. dent.¹
Jean-Pierre Bernard, Prof. Dr. med. dent.⁴

In der hier vorgestellten Studie wurde die Knochenneubildung nach Sinusbodenelevation mit einem synthetischen Knochenersatzmaterial aus nanokristallinem Hydroxylapatit untersucht, das in eine hochporöse Silikagel-Matrix eingebettet ist. Bei acht Patienten wurde über einen lateralen Zugang vor der Implantation eine Sinusbodenaugmentation durchgeführt. Nach dem Anheben der Sinusmembran wurde der Raum mit einer Mischung aus 0,6 mm großen nanokristallinen Hydroxylapatitgranula und Patientenblut aufgefüllt. Das Knochenfenster wurde mit einer Kollagenmembran (Gruppe 1) oder einer plättchenreichen Fibrinmembran (Gruppe 2) abgedeckt. Nach einer Einheilungszeit von sieben bis 11 Monaten (in einem Fall nach 24 Monaten) wurden während der Präparation des Implantatbetts mit einem Trepanbohrer 16 Gewebeproben entnommen und histomorphometrisch der Anteil von neuem Knochen, residuellem Transplantatmaterial und Weichgewebe bestimmt. Vier Proben wurden nicht berücksichtigt, da das Gewebe unvollständig entnommen worden war. In allen anderen Proben fand sich im augmentierten Bereich neuer Knochen. In Gruppe 1 fanden sich $28,7 \pm 5,4$ % neuer Knochen, $25,5 \pm 7,6$ % residuelles Transplantatmaterial und $45,8 \pm 3,2$ % Weichgewebe, in Gruppe 2 $28,6 \pm 6,90$ % neuer Knochen, $25,7 \pm 8,8$ % residuelles Transplantatmaterial sowie $45,7 \pm 9,3$ % Weichgewebe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jeweils statistisch nicht signifikant. In Gruppe 1 fanden sich mindestens 21,2 % und höchstens 34,1 % neuer Knochen, in Gruppe 2 betragen diese Werte 17,4 % bzw. 37,8 %. Nach der Sinusbodenelevation beim Menschen mit nanokristallinem Hydroxylapatit bildet sich ähnlich viel neuer Knochen, wie in der Literatur auch für andere synthetische oder xenogene Knochenersatzmaterialien angegeben. Die plättchenreiche Fibrinmembran hatte keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber der nicht quervernetzten Kollagenmembran. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2014; 34: 251–259)

Erfolgreiche Implantationen im Kiefer gelingen nur, wenn der Alveolar-kamm eine ausreichende Breite und Höhe aufweist. Daher ist bei vielen Patienten eine Knochenaugmentation erforderlich. Autologer Knochen ist wegen seiner osteoinduktiven, osteokonduktiven und osteogenen Eigenschaften auch weiterhin der Goldstandard bei Osteoplastiken^{1–3}. Zu den Nachteilen bei der Verwendung von autologem Knochen gehören die Morbidität seitens der Spenderstelle, seine begrenzte Verfügbarkeit und die verlängerte Operationszeit. Um diese Einschränkungen zu überwinden, wurden verschiedene Knochenersatzmaterialien allein oder in Kombination mit autologem Knochen verwendet. Knochenersatzmaterialien müssen bestimmte Kriterien, wie Biokompatibilität, Osteokonduktivität und Volumenstabilität, erfüllen.

Bei der Prüfung neuer Biomaterialien müssen Gewebeproben vom Menschen entnommen werden, um die Ergebnisse von Tierstudien histologisch zu bestätigen. In dieser Hinsicht ist die Sinusbodenaugmentation vor einer Implantation vorteilhaft⁴, da

¹ Professor, Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie, Zahnmedizinische Kliniken, Universität Bern, Bern, Schweiz.

² Oberarzt, Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie, Zahnmedizinische Kliniken, Universität Bern, Bern, Schweiz.

³ Oberarzt, Klinik für Stomatologie und Oralchirurgie, Zahnmedizinische Kliniken, Universität Genf, Genf, Schweiz.

⁴ Professor, Klinik für Stomatologie und Oralchirurgie, Zahnmedizinische Kliniken, Universität Genf, Genf, Schweiz.

Korrespondenz an: Prof. Dieter D. Bosshardt, Universität Bern, Zahnmedizinische Kliniken, Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie, CH-3010 Bern, Schweiz. Fax: +41 31 6323941, E-Mail: dieter.bosshardt@zmk.unibe.ch

zum Zeitpunkt der Implantation ein Stanzzylinder entnommen werden kann. Histologische und histomorphometrische Daten von Biopsien aus augmentierten menschlichen Kieferhöhlen existieren für Autografts⁵, Allografts^{6,7}, Xenografts⁸⁻¹⁰, alloplastische Biomaterialien aus Calciumphosphat^{9,10}, Bioglas¹¹, rekombinante humane Wachstumsfaktoren^{12,13}, plättchenreiches Plasma¹⁴ und Kombinationen von Biomaterialien^{15,16}.

Trotz umfangreicher Forschungstätigkeit wurde das ideale Knochenersatz- oder Kompositmaterial noch nicht gefunden. Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, inwiefern die kürzlich entwickelten alloplastischen Biomaterialien die Knochenneubildung fördern und das neugewonnene Volumen erhalten. Ein neues synthetisches Biomaterial ist nanokristallines Hydroxylapatit, das in eine hochporöse Silikagel-Matrix eingebettet ist (NanoBone[®], Artoss). In Tierstudien wurde gezeigt, dass die Silikagel-Matrix rasch abgebaut und durch organisches Material ersetzt wird¹⁷. Außerdem wurde bei Minischweinen mit Defekten kritischer Größe eine vollständige Knochenneubildung und eine fast komplette Resorption dieses Biomaterials beobachtet¹⁸. Es gibt nur sehr wenige Daten, die von humanen Biopsiematerialien stammen. In einer Studie an 16 Patienten, bei denen eine Sinusbodenelevation mit diesem Biomaterial durchgeführt wurde, bestand 48 % des augmentierten Bereichs sechs Monate nach der Transplantation aus neuem Knochen¹⁹. Diese sehr hohe Knochendichte liegt weit über derjenigen, die mit anderen Knochenersatzmaterialien erreicht wird^{9,10,20}.

In der vorliegenden Studie wurde beim Menschen eine Sinusbodenelevation mit einem synthetischen Knochenersatzmaterial aus nanokristallinem Hydroxylapatit vorgenommen. Zum Zeitpunkt der Implantation

wurden Gewebeproben entnommen, die histologisch und histomorphometrisch untersucht wurden, um die Menge an neugebildetem Knochen und residuellem Knochenersatzmaterial zu bestimmen.

Material und Methode

Chirurgisches Vorgehen

Diese Studie erfolgte an acht Patienten (sieben Frauen und ein Mann; Alter 41 bis 64 Jahre). Sie stellten sich in der Klinik für Stomatologie und Oralchirurgie an der Universität Genf, Genf, Schweiz, vor, weil bei ihnen aufgrund der Knochenhöhe vor der Implantation eine mehrzeitige Sinusbodenelevation indiziert war. Alle Patienten stimmten der Studienteilnahme schriftlich zu und wurden gemäß der Leitlinien der Deklaration von Helsinki behandelt. Im unbezahnten Oberkiefer betrug die Knochenhöhe unter dem Sinusboden < 4 mm. Ausschlusskriterien waren systemische und lokale Faktoren, welche die Implantation nachteilig beeinflussen konnten, wie Raucherstatus sowie akute und chronische Erkrankungen der Kieferhöhle.

Eine Stunde präoperativ erhielten die Patienten 600 mg Clindamycin (Dalacin C, Pfizer) und 500 mg Paracetamol (Dafalgan, Bristol-Myers Squibb). Die Sinusbodenelevation wurde unter Lokalanästhesie mittels Infiltration mit Articain (Ubistesin, 3M) und ohne Sedierung durchgeführt. Nach einer krestalen und mesialen Inzision wurde die äußere Sinuswand durch Mobilisation eines Vollschicht-Mukosalappens dargestellt. Mit einem 3-mm-Diamantbohrer wurde unter Spülung mit Kochsalzlösung ein Knochenfenster von etwa 10 x 5 mm geöffnet. Die Sinusmembran wurde vorsichtig vom Knochenfenster bis zur inneren Sinuswand abgelöst

und der entstandene Hohlraum mit 0,6-mm-Partikeln eines synthetischen nanokristallinen Hydroxylapatits in einer hochporösen Silikagel-Matrix (NanoBone[®], Artoss GmbH), gemischt mit Patientenblut, aufgefüllt. Bei drei Patienten (vier Proben, Gruppe 1) wurde eine Kollagenmembran (Bio-Gide[®], Geistlich) eingebracht und bei fünf Patienten (acht Proben, Gruppe 2) in der Praxis eine plättchenreiche Fibrinmembran präpariert²¹, um damit das laterale Fenster abzudecken. Der Mukosalappen wurde repositioniert und mit Polyamid 5,0 (Suturamid, B. Braun Aesculap) fixiert. Nach der Operation wurden für fünf Tage Dalacin C (3 x 300 mg/Tag) und abhängig von den Schmerzen Dafalgan (3 bis 4 x 500 mg/Tag) gegeben. Ab dem ersten postoperativen Tag spülten die Patienten dreimal täglich mit 0,12 % Chlorhexidin (Plak Out Gel, Kerr-Hawe), bis sieben Tage postoperativ die Fäden entfernt wurden (Abb. 1).

Nach dem Eingriff wurden keine unerwünschten Ereignisse beobachtet. Die Implantation erfolgte nach einer Einheilungszeit von sieben bis 11 Monaten mit derselben präoperativen Behandlung und demselben Lokalanästhesieprotokoll. Bei einem Patienten wurde die Gewebeprobe 24 Monate nach der Sinusbodenelevation entnommen und das Implantat gesetzt, weil er im Ausland arbeitete und mit der Implantation bis zu seiner Rückkehr warten wollte. Nach einer krestalen Inzision wurde das Implantatbett mit einem Hohlbohrer mit einem Außendurchmesser von 3,5 mm (Institut Straumann) so präpariert, dass ein Knochenzylinder entnommen und für die histologische und histomorphometrische Analyse präpariert werden konnte. Bei acht Patienten wurden insgesamt 16 Proben entnommen. Anschließend wurden ohne Gewindeschnitt 16 trans-mukosale Titanimplantate mit sandgestrahlter, säuregeätzter Oberfläche

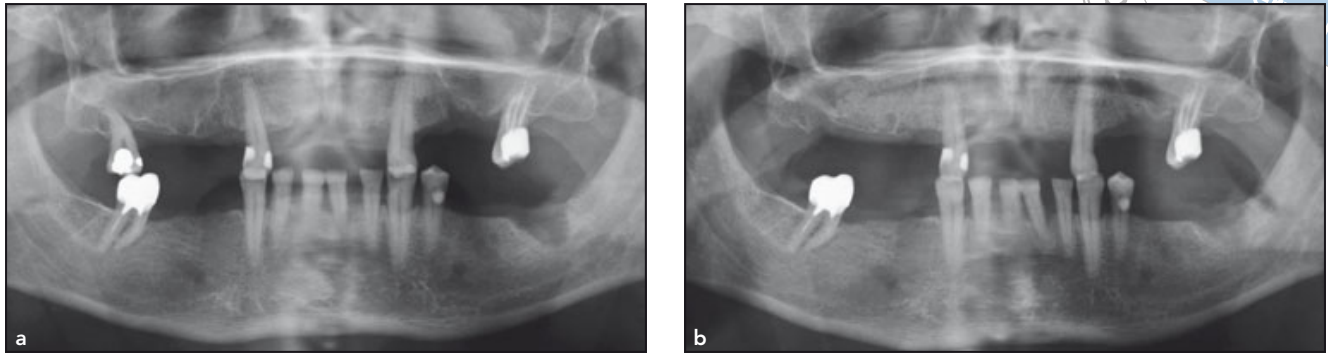


Abb. 1 (a) Panoramaröntgenaufnahme des rechten oberen Seitenzahnbereichs mit geringer Knochenhöhe und einer ausgedehnten Kieferhöhle. (b) Derselbe Patient nach Sinusbodenelevation mit einer Mischung aus nanokristallinem Hydroxylapatit und Patientenblut im rechten oberen Seitenzahnbereich.

und einem Durchmesser von 4,1 mm (Institut Straumann) gesetzt und vernäht. Alle Implantate waren klinisch stabil und wurden nach zwölfwöchiger komplikationsloser Heilung belastet.

Histologische Präparation

Nach der Entnahme wurden die 16 Proben sofort in einen Behälter gegeben, der eine mit 0,08 mol/l Natriumkakodylat (pH-Wert 7,4) gepufferte Fixierungslösung aus 1 % Glutaraldehyd und 1 % Formaldehyd enthielt. Nach der Fixierung für 24 Stunden bei 4 °C durch Immersion wurden die Gewebeproben für vier bis sechs Wochen bei 4 °C in 4,13 % Ethylendiamintetraacetat (EDTA) gelagert und anschließend mit reichlich 0,1 mol/l Natriumkakodylatpuffer mit 5 % Saccharose (pH-Wert 7,3) gespült. Danach wurden die demineralisierten Zylinder in kleinere Proben unterteilt. Die längeren Biopsiezylinder wurden

in vier und die kürzeren Zylinder in zwei Teile geschnitten. Alle Proben wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und für die Einbettung in LR-White-Kunstharz (Fluka) präpariert. Insgesamt entstanden 54 LR-White-Blöcke. Mit Glas- und Diamantmessern wurden auf einem Reichert-Ultracut-E-Mikrotom (Leica Microsystems) Semidünnschnitte (Dicke 1 µm) angefertigt, mit Toluidinblau und Fuchsin gefärbt und unter einem Zeiss-Axioplan-Fotomikroskop (Carl Zeiss) untersucht. Die Mikrografie erfolgte mit einer ProgRes-C5-Digitalkamera (Jenoptik Laser, Optik, Systeme), die mit einem Zeiss-Mikroskop (Carl Zeiss) verbunden war.

Histomorphometrische Untersuchung

Mittels histomorphometrischer Messung des augmentierten Bereichs wurden die Anteile (d. h. Flächenanteile) des mineralisierten neuen Kno-

chens, des residuellen alloplastischen Materials und der Weichgewebekomponente (d. h. Weichgewebe/Knochenmarkraum) ermittelt. Berücksichtigt wurden nur Messungen im augmentierten Bereich. Nicht berücksichtigt wurden Proben, die keinen Anteil des augmentierten Bereichs aufwiesen und Proben, die histologische Hinweise auf eine Perforation der Sinusmembran mit begleitender Entzündung zeigten. Die Messungen wurden nur im augmentierten Bereich vorgenommen und nicht im nativen Alveolarkamm. Alle Messungen wurden direkt mit dem Lichtmikroskop mit einem Okular mit Gitter (Abstand zwischen 6 x 6 Testlinien = 255 µm) bei 160-facher Vergrößerung mittels Punktezählung durchgeführt²². Dokumentiert wurde die Anzahl der Schnittpunkte zwischen den Testlinien und den Umrandungen des mineralisierten Knochens, der Knochenersatzpartikel und der nicht mineralisierten Kompartimente. Bei einigen Proben wurde die histomorphometrische Untersuchung wieder-

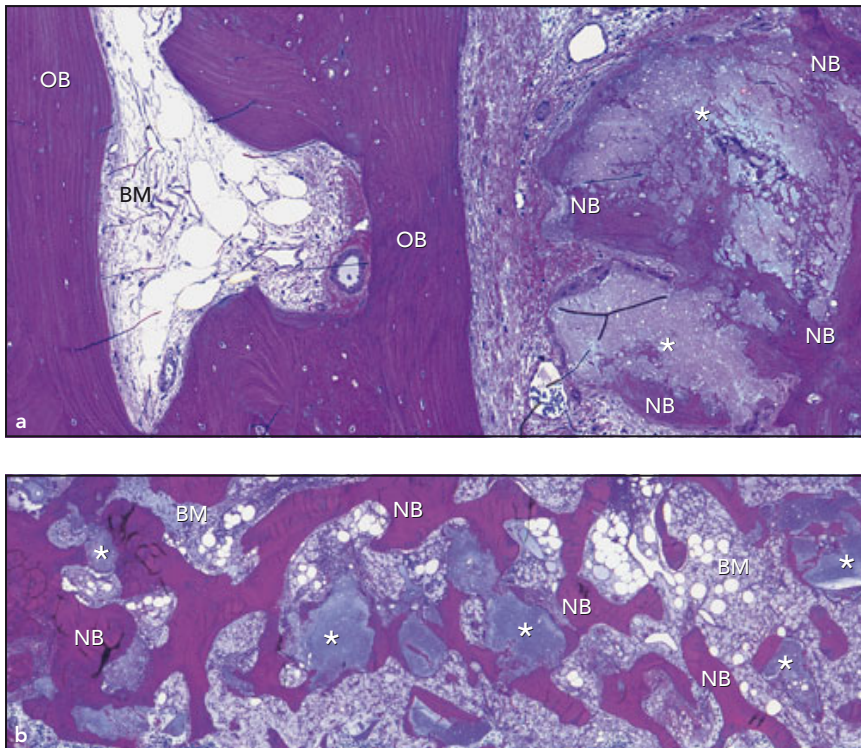


Abb. 2 (a) Der native Knochen (OB) des Alveolarkamms zeigt eine lamelläre Matrix und reifes Knochenmark (BM), aber keine nanokristallinen Hydroxylapatitpartikel. Im Gegensatz dazu finden sich im augmentierten Bereich neugebildeter Knochen (NB) und Hydroxylapatitpartikel (Sterne), aber kein reifes Knochenmark. (b) In dem hier gezeigten augmentierten Bereich mit einer Länge von 5 mm sind die Hydroxylapatitpartikel auf der ganzen Länge des Stanzzylinders konsolidiert. Der neue Knochen bildet ein feines Netz mit den benachbarten Hydroxylapatitpartikeln. Die verstreut vorhandenen Adipozyten sind ein Hinweis auf die Neubildung von Knochenmark.

holt, um die Reproduzierbarkeit des Zählverfahrens zu überprüfen. Die Messwerte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SA) angegeben.

Statistische Auswertung

Die initiale deskriptive Datenauswertung erfolgte mittels Box Plots für die Verteilung der analysierten Gewebe (Knochen, Transplantatmaterial und Weichgewebe). Für alle Messwerte wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Da sich die Normalverteilung der Daten in den beiden Gruppen aufgrund der geringen Probengröße nur schwer überprüfen lässt, wurde für die weitere Auswertung ein nicht parametrischer Ansatz gewählt. Unterschiede zwischen den Anteilen von Knochenvolumen, Transplantatmaterial und

Weichgewebe wurden mit separaten Wilcoxon-Rangsummentests berechnet. Für die statistische Auswertung wurde eine spezielle statistische Software (SAS 9,1, SAS Institute) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests mit $p \leq 0,01$ festgelegt.

Ergebnisse

Von den 16 Gewebeproben waren 12 für eine histomorphometrische Untersuchung geeignet (Abb. 2), da vier Trepanbohrkerne nur nativen Knochen aus dem Alveolarkamm enthielten. Die nachfolgend aufgeführten deskriptiven und histomorphometrischen Ergebnisse gelten für jede der 12 untersuchten Proben.

Es fanden sich keine qualitativen Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2. Der Knochen des Restalveolarkamms war deutlich zu erken-

nen und durch reife Knochentrabekel mit zwischengelagerten großen Knochenmarksräumen gekennzeichnet (Abb. 2a und 3). In allen Proben befand sich im augmentierten Bereich der Kieferhöhle neuer Knochen (Abb. 2b und 4 bis 6), der gleichmäßig verteilt war und ein dichtes Trabekelnetz bildete, das mit den benachbarten nanokristallinen Hydroxylapatitpartikeln verbunden war (Abb. 2b und 4a). Morphologisch ähnelte der neugebildete Knochen mit seinen zahlreichen Osteozyten und der fehlenden parallelfaserigen und lamellären Knochenmatrix Geflechtknochen (Abb. 4c). Die neue an den Zementlinien abgelagerte Knochenmatrix erschien reifer. Der neugebildete Knochen hatte – ohne zwischengelagerte Gewebeschicht oder durch die Gewebeparbeitung entstandene Artefakte – engen Kontakt mit den nanokristallinen Hydroxylapatitpartikeln (Abb. 4c), die

Abb. 3 (a) Der native Knochen besteht aus reifem, trabekulärem Knochen (TB), in dem sich große Räume mit Knochenmark (BM) befinden. (b) Die stärkere Vergrößerung zeigt die von Knochenmark umgebenen Knochen trabekel. Es finden sich zahlreiche Zementlinien (Pfeile), die einzelne Knochenpakete verbinden. Sie sind durch die lamelläre Matrix charakterisiert.

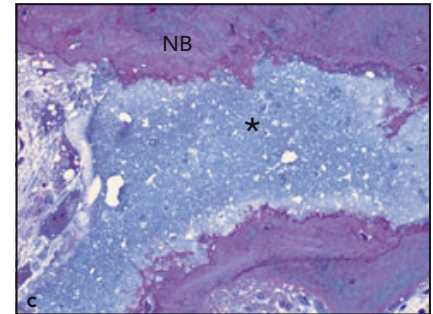
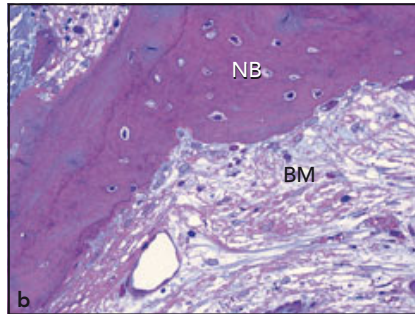
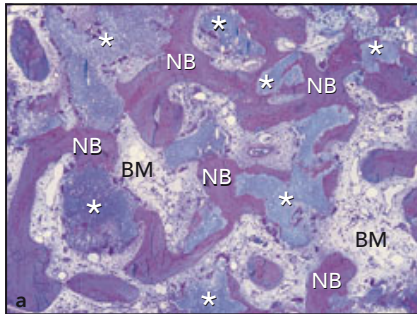
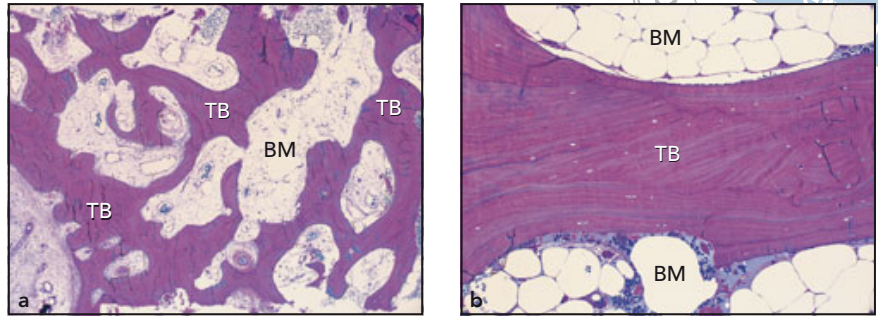


Abb. 4 (a) Der neugebildete Knochen (NB) besteht aus einem Trabekelnetzwerk, das Kontakt mit nanokristallinen Hydroxylapatitpartikeln (Sterne) und unreifem Knochenmark hat (BM). (b) Die Knochen trabekel bestehen überwiegend aus Geflechtknochen, der von einem kleinen Anteil aus parallelfasrigem Knochen verstärkt wird. (c) Das synthetische Hydroxylapatit-Silikagel besitzt eine heterogene Matrix und färbt intensiv und anders an als die Knochenmatrix.

strukturell inhomogen und porös waren (Abb. 4c und 5).

Sofern die Oberfläche des nanokristallinen Hydroxylapatits in Kontakt mit dem Weichgewebe stand, fanden sich an dieser Grenzschicht zahlreiche große, mehrkernige Zellen und in der Nähe viele Blutgefäße (Abb. 5 und 6). Auch in der porösen Matrix der Hydroxylapatitpartikel fanden sich vereinzelt Zellen (Abb. 5b). Das Weichgewebe selbst enthielt viele Blutgefäße und hatte durch die eingelagerten Adipozyten in einigen Fällen Ähnlichkeit mit dem Knochenmark (Abb. 6b), in anderen nicht (Abb. 6a).

Die Tabellen 1 und 2 fassen die histomorphometrischen Ergebnisse der Gruppen 1 und 2 zusammen. Die Mittelwerte sind in Abbildung 7 grafisch wiedergegeben. In Gruppe 1 fanden sich $28,7 \pm 5,4$ % neuer Knochen, $25,5 \pm 7,6$ % residuelles Knochenersatzmaterial und $45,8 \pm 3,2$ % Weichgewebe, in Gruppe 2 $28,6 \pm 6,90$ %

neuer Knochen, $25,7 \pm 8,8$ % residuelles Knochenersatzmaterial sowie $45,7 \pm 9,3$ % Weichgewebe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 waren jeweils statistisch nicht signifikant.

Diskussion

Die Sinusbodenelevation kann mit zahlreichen verschiedenen Knochenersatzmaterialien vorgenommen werden und ist die häufigste Behandlung bei Implantationen im oberen Seitenzahnbereich²³. Sie gilt als vorhersagbares Verfahren mit einer geringen Inzidenz von operativen Komplikationen, und die nachfolgend gesetzten Implantate zeigen hohe Erfolgs- und Überlebensraten²⁴. In der vorliegenden Studie wurden alle Implantate nach zwölfwöchiger komplikationsloser Einheilung belastet. Nach der Sinusbodenelevation und Augmentati-

on mit nanokristallinem Hydroxylapatit beim Menschen fand sich in 75 % der Gewebeprobe(n) (d. h. in den Proben mit erfolgreicher Entnahme des gesamten Gewebes) zwischen den Partikeln des synthetischen Biomaterials und der augmentierten Region neugebildeter Knochen. Vier Proben waren nicht für die histologische und histomorphometrische Analyse geeignet, da sie nicht das gesamte Gewebe erfasst hatten. Dieser Anteil ist vergleichbar mit dem Anteil in anderen Humanstudien zur Sinusbodenelevation, in denen sogar noch mehr Gewebeprobe(n) unbrauchbar waren⁹.

Der mittlere Anteil von neugebildetem Knochen am Gesamtvolumen der entnommenen Proben (Gruppen 1 und 2) betrug 28,7 %. Er liegt damit unter dem Wert, der bei der Verwendung von NanoBone[®] für die Sinusbodenelevation in anderen Humanstudien erreicht wurde. Dort wurde nach einer Heilungszeit von acht bis

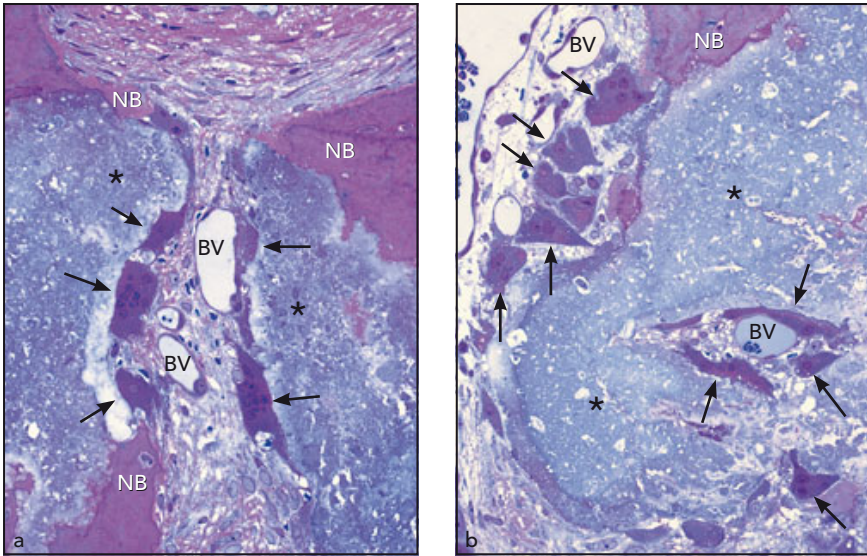
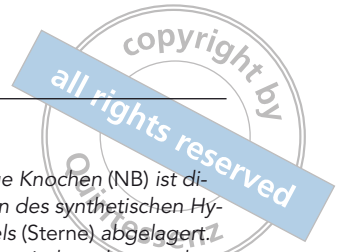


Abb. 5 (a) Der neue Knochen (NB) ist direkt auf den Partikeln des synthetischen Hydroxylapatit-Silikagels (Sterne) abgelagert. An der Grenzschicht zwischen dem synthetischen Knochenersatzmaterial und dem Weichgewebe bzw. Knochenmark finden sich zahlreiche mehrkernige Riesenzellen (Pfeile), die Ähnlichkeit mit Osteoklasten haben. In der Nähe dieser osteoklastenartigen Zellen verlaufen in der Regel Blutgefäße (BV). (b) Gelegentlich finden sich in der synthetischen Hydroxylapatit-Silikagematrix Blutgefäße, osteoklastenartige Zellen und andere Zellarten.

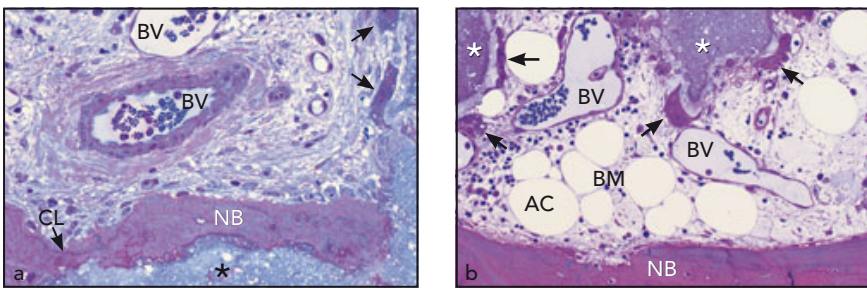


Abb. 6 Zementlinien (CL) sind ein Hinweis auf aktiven Knochenumbau und finden sich in Knochen umgeben von (a) Weichgewebe mit Blutgefäßen (BV), das keine Ähnlichkeit mit Knochenmark hat, und (b) Weichgewebe, das Blutgefäße und Adipozyten (AC) enthält und somit reiferem Knochenmark (BM) entspricht. Überall an der Grenzschicht von Nano-Bone® und Weichgewebe sind mehrkernige Riesenzellen (Pfeile) zu erkennen, die Ähnlichkeit mit Osteoklasten haben.

Tabelle 1		Neugebildeter Knochen, residuelles Knochenersatzmaterial und Weichgewebe bei den Patienten der Gruppe 1		
Probennr.	Heilungszeitraum (Mon.)	Knochen (%)	Knochenersatzmaterial (%)	Weichgewebe (%)
1	10	30,35	25,05	44,60
2	8	29,40	27,40	43,20
3	8	21,15	34,00	44,85
4	24	34,05	15,55	50,40
Mittelwert ± SA		28,74 ± 5,44	25,50 ± 7,64	45,76 ± 3,18

SA = Standardabweichung.

Tabelle 2 Neugebildeter Knochen, residuelles Knochenersatzmaterial und Weichgewebe bei den Patienten der Gruppe 2

Probennr.	Heilungszeitraum (Mon.)	Knochen (%)	Knochenersatzmaterial (%)	Weichgewebe (%)
1	9	30,65	30,45	38,90
2	9	25,80	30,45	43,75
3	8	31,65	24,80	43,55
4	8	23,70	21,75	54,55
5	11	36,65	15,80	47,55
6	11	17,35	20,40	62,25
7	10	25,10	43,00	31,90
8	7	37,80	18,70	43,50
Mittelwert ± SA		28,59 ± 6,90	25,67 ± 8,75	45,74 ± 9,30

SA = Standardabweichung.

15 Wochen²⁵ eine Knochendichte von 37,7 % und nach einer Heilungszeit von sechs Monaten¹⁹ eine Knochendichte von 48 % ermittelt. Die Gründe für diesen Unterschied sind derzeit unbekannt. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass eine vor Kurzem durchgeführte histomorphometrische Metaanalyse zur Sinusbodenelevation mit verschiedenen Transplantatmaterialien beim Menschen eine große Variationsbreite der Knochendichte aufzeigte. Die Mittelwerte lagen bei 14,7 bis 53,5 % und unterschieden sich auch stark zwischen Studien mit demselben Transplantatmaterial²⁶. Weitere wichtige Einflussfaktoren sind die Degradationszeit des Knochenersatzes und der Zeitpunkt der Probenentnahme nach dem Einbringen des Knochenersatzmaterials^{20,27–29}. In den meisten Studien, die nur mit autologem Knochen durchgeführt wurden, wurde in der Frühphase nach der Implantation die höchste Knochendichte ermittelt.

Im Gegensatz dazu findet sich nach der Transplantation von bestimmten xenogenen und synthetischen Knochenersatzmaterialien weniger neuer Knochen als bei der Verwendung von autologem Knochen; der Anteil nimmt jedoch über die Zeit kontinuierlich zu²⁶.

In der vorliegenden Studie war die Knochendichte in Gruppe 1 und 2 nahezu identisch (28,74 % bzw. 28,59 %), sodass die plättchenreiche Fibrinmembran hinsichtlich der Knochenneubildung keinen Vorteil gegenüber der Bio-Gide-Membran aufwies.

Der in der vorliegenden Studie ermittelte Anteil von Knochen, residuellem Knochenersatzmaterial und Weichgewebe war ähnlich hoch wie nach Verwendung von deproteiniertem bovinem Knochenmineral (DBBM; Bio-Oss[®]) und biphasischem Calciumphosphat (BCP; Straumann[®] BoneCeramic), die beim Menschen sehr häufig für die Sinusbodenele-

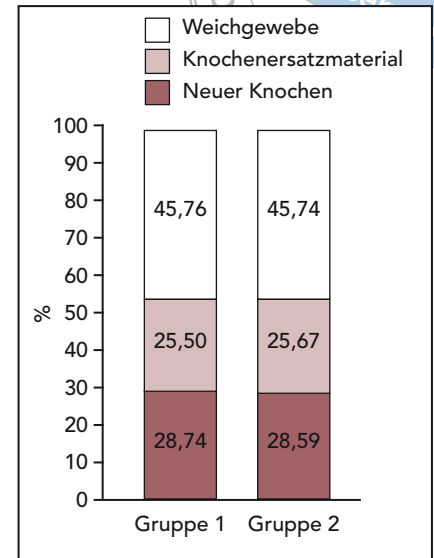


Abb. 7 Mittlere Flächenanteile von neuem Knochen, residuellem synthetischem Knochenersatzmaterial und Weichgewebe in den Gruppen 1 und 2.

vation eingesetzt werden^{9,10}. Allerdings war in der Studie von Cordaro et al.⁹ die Knochendichte des nativen Alveolarkamms höher (23,5 % bei DBBM und 27,8 % bei BCP) als im gesamten augmentierten Bereich (19,8 % bei DBBM und 21,6 % bei BCP). Somit entspricht in der vorliegenden Studie der ermittelte Anteil von 28,7 % neugebildetem Knochen in der gesamten augmentierten Region einer relativ hohen Knochendichte. In einer weiteren Studie verwendeten Artzi et al.²⁰ für die Sinusbodenelevation eine Mischung aus gleichen Teilen BCP und autologem Knochen. Nach sechs Monaten zeigte sich die gleiche Knochendichte (28,6 %) wie in der vorliegenden Studie (28,7 %), was die Effizienz des hier eingesetzten synthetischen Knochenersatzmaterials belegt. Insgesamt kann aufgrund der verfügbaren histologischen und morphometrischen Daten beim Menschen Folgendes angenommen werden:

Der Anteil des neugebildeten Knochens nach der Augmentation mit einem synthetischen Hydroxylapatit-Silikagel ist mindestens so hoch wie bei Verwendung vieler anderer Knochenersatzmaterialien. Dieses Biomaterial ist daher von klinischem Interesse und klinisch wertvoll.

Calciumphosphathaltige Biomaterialien werden auf unterschiedliche Weise abgebaut, z. B. durch die Resorption osteoklastenartiger Zellen, durch chemische Auflösung oder durch die Phagozytose sehr kleiner Partikel durch Makrophagen³⁰. Da sich auf dem nanokristallinen Hydroxylapatit positive Zellen für die tartratresistente saure Phosphatase (TRAP) fanden, dürften osteoklastenartige Zellen am Abbau beteiligt gewesen sein³¹. Obwohl sich die vorliegende Untersuchung auf die histomorphometrische Analyse konzentrierte, wurde auch eine kurze histologische Beschreibung der Weichgewebekomponente und der Grenzschicht von Biomaterial und Weichgewebe geliefert. Vor allem auf der Fläche des Biomaterials, die nicht von neugebildetem Knochen bedeckt war, fanden sich zahlreiche mehrkernige Riesenzellen, die Ähnlichkeit mit Osteoklasten hatten. Allerdings reichen ihre Größe, die Anzahl der Kerne und die TRAP-Expression nicht aus, um sie als Osteoklasten einzustufen. Für eine definitive Charakterisierung dieser mehrkernigen Zellen ist eine kombinierte immunhistochemische und transmissionselektronenmikroskopische Untersuchung erforderlich, die in einer anderen Publikation vorgestellt wird. Da die meisten Biomaterialien nicht inert sind, beeinflussen sie die ortständigen Zellen (Fibroblasten, Entzündungszellen), solange sie vorhanden sind. Dies wiederum beeinflusst das Langzeitergebnis der Knochenmarkentwicklung, den Abbau des Knochenersatzmaterials und die Knochenbildung/-resorption.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigte, dass nanoporöses Hydroxylapatit-Silikagel bei der Sinusbodenelevation beim Menschen osteokonduktiv wirkt, die Knochenneubildung ähnlich gut fördert wie die meisten anderen Knochenersatzmaterialien und zumindest teilweise von osteoklastenartigen Zellen abgebaut wird. Trotzdem sind Studien mit größeren Patientenkollektiven erforderlich, um die hier vorgestellten Ergebnisse zu bestätigen und die Langzeitprognose dentaler Implantate in Bereichen, die mit nanoporösem Hydroxylapatit-Silikagel augmentiert wurden, zu ermitteln.

Danksagung und Interessenerklärung

Die Autoren danken Frau M. Aeberhard für die ausgezeichnete technische Unterstützung. Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

Literatur

1. Hjørtning-Hansen E. Bone grafting to the jaws with special reference to reconstructive preprosthetic surgery. A historical review. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 2002;6:6–14.
2. Jensen SS, Bosshardt DD, Buser D. Bone grafts and bone substitute materials for GBR procedures. In: Buser D (ed). *20 Years of Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry*, ed 2. Chicago: Quintessence, 2009:71–96.
3. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: Clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;24:218–236.
4. Bornstein MM, Chappuis V, von Arx T, Buser D. Performance of dental implants after staged sinus floor elevation (SFE) procedures. 5-year results of a prospective study in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1034–1043.

5. Klijn RJ, Meijer GJ, Bronkhorst EM, Jansen JA. Sinus floor augmentation surgery using autogenous bone grafts from various donor sites: A meta-analysis of the total bone volume. *Tissue Engineering Part B* 2010;16:295–303.
6. Groeneveld EH, van den Bergh JP, Holzman P, ten Bruggenkate CM, Tuinzing DB, Burger EH. Mineralization process in demineralized bone matrix grafts in human maxillary sinus floor elevations. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)* 1999;48:393–402.
7. Schwartz Z, Goldstein M, Raviv E, Hirsch A, Ranly DM, Boyan BD. Clinical evaluation of demineralized bone allografts in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: A computed tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:204–211.
8. Artzi Z, Kozlovsky A, Nemcovsky CE, Weinreb M. The amount of newly formed bone in sinus grafting procedures depends on tissue depth as well as the type and residual amount of the grafted material. *J Clin Periodontol* 2005;32:193–199.
9. Cordaro L, Bosshardt DD, Palattella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann bone ceramic: Histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:796–803.
10. Froum SJ, Wallace SS, Cho SC, Elian N, Tarnow DP. Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation: 6- to 8-month postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:273–281.
11. Tadjoein ES, de Lange GL, Holzmann PJ, Kuiper L, Burger EH. Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:334–344.
12. Tarnow DP, Wallace SS, Froum SJ, Motroni A, Prasad HS, Testori T. Maxillary sinus augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2/acellular collagen sponge in combination with a mineralized bone replacement graft: A report of three cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010;30:139–149.

13. van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Groeneveld HH, Burger EH, Tuinzing DB. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 in maxillary sinus floor elevation surgery in 3 patients compared to autogenous bone grafts. A clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 2000;27:627–636.
14. Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma in sinus augmentation procedures: A systematic literature review. Part II. *Implant Dent* 2010;19:145–157.
15. Froum SJ, Tarnow DP, Wallace SS, Rohrer MD, Cho SC. Sinus floor elevation using anorganic bovine bone matrix (OsteoGraf/N) with and without autogenous bone: A clinical, histologic, radiographic, and histomorphometric analysis. Part 2 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:528–543.
16. Hallman M, Cederlund A, Lindskog S, Lundgren S, Sennerby L. A clinical histologic study of bovine hydroxyapatite in combination with autogenous bone and fibrin glue for maxillary sinus floor augmentation. Results after 6 to 8 months of healing. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:135–143.
17. Gerber T, Holzhüter G, Götz W, Bienengraber V, Henkel KO, Rumpel E. Nanostructuring of biomaterials: A pathway to bone grafting substitute. *Eur J Trauma* 2006;32:132–140.
18. Henkel KO, Gerber T, Lenz S, Gundlach KK, Bienengraber V. Macroscopical, histological, and morphometric studies of porous bone-replacement materials in minipigs 8 months after implantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:606–613.
19. Cannullo L, Dellavia C. Sinus lift using a nanocrystalline hydroxyapatite silica gel in severely resorbed maxillae: Histological preliminary study. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;11(suppl 1):e7–e13.
20. Artzi Z, Weinreb M, Carmeli G, Lev-Dor R, Dard M, Nemcovsky CE. Histomorphometric assessment of bone formation in sinus augmentation utilizing a combination of autogenous and hydroxyapatite/biphasic tricalcium phosphate graft materials: At 6 and 9 months in humans. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:686–692.
21. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;101:e37–e44.
22. Weibel ER. *Stereological Methods: Practical Methods for Biological Morphometry*. New York: Academic Press, 1980.
23. 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.
24. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *J Clin Periodontol* 2008;35(8, suppl):216–240.
25. Meier J, Wolf E, Bienengraber V. Einsatz des synthetischen nanostrukturierten Knochenaufbaumaterials NanoBone bei Sinusbodenelevation. *Implantologie* 2008;16:301–314.
26. Handschel J, Simonowska M, Naujoks C, et al. A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials. *Head Face Med* 2009;5:12.
27. Simunek A, Cierny M, Kopecka D, Khouout A, Bukac J, Vahalova D. The sinus lift with phylogenetic bone. A histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:342–348.
28. Landi L, Pretel RW, Hakimi NM, Setayesh R. Maxillary sinus floor elevation using a combination of DFDBA and bovine-derived porous hydroxyapatite: A preliminary histologic and histomorphometric report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:575–583.
29. Hanisch O, Lozada JL, Holmes RE, Calhoun CJ, Kan JYK, Spiekermann H. Maxillary sinus augmentation prior to placement of endosseous implants: A histomorphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:329–336.
30. Bosshardt DD, Hjørting-Hansen E, Buser D. The fate of the autogenous bone graft. *Forum Implantologicum* 2009;5:4–11.
31. Götz W, Gerber T, Michel B, Lossdörfer S, Henkel KO, Heinemann F. Immunohistochemical characterization of nanocrystalline hydroxyapatite silica gel (NanoBone) osteogenesis: A study on biopsies from human jaws. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1016–1026.