

# Radiologischer Vergleich verschiedener Konzentrationen von rhBMP plus Knochen-Allograft mit einem 100 % mineralisierten Spongiosa-Allograft für den Sinuslift



Stuart J. Froum, DDS<sup>1</sup>/Stephen Wallace, DDS<sup>2</sup>  
Sang-Choon Cho, DDS<sup>3</sup>/Ismael Khouly, DDS, MS, PhD<sup>4</sup>  
Edwin Rosenberg, DMD<sup>5</sup>/Patricia Corby, DDS, MS<sup>6</sup>  
Scott Froum, DDS<sup>7</sup>/Patrick Mascarenhas, DDS<sup>8</sup>  
Dennis P. Tarnow, DDS<sup>9</sup>

In der vorliegenden Studie wurden Sinuslift-Verfahren mit zwei verschiedenen Dosierungen von rekombinantem humanem Bone Morphogenetic Protein-2/azellulärem Kollagenschwamm (rhBMP-2/ACS) in Kombination mit einem mineralisierten Spongiosa-Allograft (MCBA) durchgeführt. Die Kontrollgruppe wurde nur mit MCBA (Kontrolle) behandelt. Radiologisch bestimmt und analysiert wurden Knochenhöhe, -volumen und -dichte sowie der Anteil des vitalen Knochens. Die Messungen erfolgten bei 18 Patienten (36 Kieferhöhlen), die jeweils zwei der drei Transplantatkombinationen erhalten hatten (eine in jede Kieferhöhle): (1) Kontrollgruppe nur mit MCBA, (2) Testgruppe 1 mit MCBA + 5,6 ml rhBMP-2/ACS (8,4 mg rhBMP-2 enthaltend) und (3) Testgruppe 2 mit MCBA + 2,8 ml rhBMP-2/ACS (4,2 mg rhBMP-2 enthaltend). Außerdem wurden bei 16 Patienten sechs bis neun Monate nach dem Sinuslift bilateral Knochenzylinder entnommen. Die 36 CTs wurden mithilfe einer Computersoftware ausgewertet. Die Knochenhöhe wurde an zwei Zeitpunkten gemessen. Dabei ergab sich, dass sie in den Testgruppen signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. Allerdings unterschieden sich die Messwerte am zweiten Messzeitpunkt statistisch nicht signifikant. Das drei Wochen postoperativ ermittelte Knochenvolumen unterschied sich statistisch signifikant zwischen Test und Kontrolle. Vor der Biopsie hatte das Knochenvolumen in der Testgruppe 1 mit der höheren rhBMP-2-Dosis statistisch signifikant stärker zugenommen als in der Testgruppe 2 und der Kontrolle. Zwischen den letzteren Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. Das Volumen und die Schrumpfung waren in allen drei Gruppen vergleichbar. Die Dichtewerte wichen von den vorgenannten Ergebnissen ab und waren in der Kontrollgruppe an beiden Messzeitpunkten statistisch signifikant höher. In den beiden Testgruppen nahm die Dichte vergleichbar und statistisch stärker zu als in der Kontrollgruppe. In allen Gruppen bestand ein starker Zusammenhang zwischen Höhe und Volumen und nur in der Kontrollgruppe auch zwischen dem Volumen und dem neugebildeten vitalen Knochen. Für keinen der gemessenen Parameter bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe und Knochendichte oder Volumen und Knochendichte. Um diese Ergebnisse zu verifizieren, müssen mehr Patienten untersucht werden. Beobachtet werden muss auch das Langzeitüberleben der in diese augmentierten Kieferhöhlen gesetzten Implantate. (Int J Par Rest Zahnheilkd 2014; 34: 579–588.)

Die Rehabilitation des unbezahnten oberen Seitenzahnbereichs mit dentalen Implantaten ist oft schwierig, wenn das Knochenvolumen wegen einer Pneumatisierung des Sinus maxillaris und der Alveolarkammresorption unzureichend ist<sup>1,2</sup>. Bei einem Sinuslift mit lateralem Fenster wird der Alveolarkamm so weit erhöht, dass eine Implantation im atrophierten oberen Seitenzahnbereich möglich wird<sup>3</sup>. Unklar ist, ob Knochen hierfür wirklich das effektivste Transplantatmaterial ist. Es wurden bereits zahlreiche klinische Studien mit verschiedenen autogenen Knochentransplantaten<sup>3–6</sup>, Allografts<sup>7,8</sup>, Xenografts<sup>9–12</sup> und alloplastischen Substanzen<sup>13–18</sup> im oberen Seitenzahnbereich durchgeführt und in mehreren systematischen Reviews besprochen<sup>19–22</sup>.

Die Gewebereaktion auf den Knochen oder das Knochenersatzmaterial lässt sich histologisch ermitteln<sup>23,24</sup>. Die histomorphometrische Analyse der neugebildeten Gewebe in der trans-

<sup>1</sup> Klinischer Professor und Direktor der klinischen Forschung, Department of Periodontology and Implant Dentistry, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.  
<sup>2</sup> Außerordentlicher klinischer Professor, Columbia University College of Dental Medicine, New York, New York, USA.  
<sup>3</sup> Direktor, Advanced Program in Implant Dentistry, Department of Periodontology and Implant Dentistry, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.  
<sup>4</sup> Klinischer Assistenzprofessor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.  
<sup>5</sup> Stellvertretender Direktor, Bluestone Center for Clinical Research, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.

<sup>6</sup> Klinische Assistenzprofessorin, Department of Periodontology and Implant Dentistry, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.  
<sup>7</sup> Klinischer Assistenzprofessor, Department of Periodontology and Implant Dentistry, New York University College of Dentistry, New York, New York, USA.  
<sup>8</sup> Privatpraxis, New York, New York, USA.  
<sup>9</sup> Klinischer Professor und Direktor der Implantatschulung, Columbia University College of Dental Medicine, New York, New York, USA.

Korrespondenz an: Dr. Stuart J Froum, 17 W 54th Street, Suite 1 C/D, New York, NY 10019, USA. Fax: +1 212-246-7599. E-Mail: dr.froum@verizon.net

©2014 by Quintessence Publishing Co Inc.

plantierten Kieferhöhle liefert wichtige Informationen über Art und Menge des neugebildeten Knochens<sup>25</sup>. Weiterhin können die augmentierten Bereiche mit verschiedenen radiologischen Verfahren, wie dentalen Röntgenaufnahmen, Panoramaröntgenaufnahmen und der Computertomografie (CT), untersucht werden<sup>26,27</sup>. Auf zweidimensionalen Röntgenaufnahmen lässt sich das Ausmaß der Knochenresorption von der Höhen- und Breitenreduktion des Knochens ableiten, wobei diese Messung nur die Knochenresorption in einer Achse des dreidimensionalen (3D) Transplantats angibt<sup>28</sup>. Die absolute Reduktion des Knochenvolumens wird durch volumetrische Messungen anhand von CT-Aufnahmen ermittelt<sup>29,30</sup>. Außerdem kann mit der CT-Software die Knochendichte berechnet werden. Die Knochendichte nimmt aufgrund der Dekalzifizierung und der Reduktion des trabekulären Knochens ab. Daher ist sie direkt mit der Knochenqualität korreliert<sup>29,31</sup>. Besondere Aufmerksamkeit galt einem möglichen Pneumatisierungsphänomen des transplantierten Sinus maxillaris, das durch lineare und volumetrische Messungen aufgefallen war<sup>32-35</sup>.

Das in der vorliegenden Studie eingesetzte rekombinante humane Bone Morphogenetic Protein-2/azellulärer Kollagenschwamm (rhBMP-2/ACS) (Infuse, Medtronic) wurde bereits vielfach für die Rekonstruktion von maxillofazialen Knochendefekten verwendet<sup>36-44</sup>. Die Eigenschaften und Merkmale sowie die histologische Analyse von rhBMP-2/ACS wurde bereits in anderen Studien ausführlich besprochen<sup>38,45,46</sup>. Ein aktuelles umfassendes Review bescheinigte rhBMP-2 bei einem Sinuslift eine ausgezeichnete Leistung für die Induktion zur Bildung von qualitativ gutem Knochen<sup>47</sup>.

In einer früheren Studie zum Sinuslift bildete sich bei der höher dosierten Verwendung von rhBMP-2 kombiniert mit einem mineralisierten Spongiosa-

Allograft (MCBA) anteilig mehr neuer vitaler Knochen als in der Gruppe mit der niedrigeren rhBMP-2-Dosis mit MCBA und einer Kontrollgruppe, die nur mit MCBA behandelt wurde. Zudem fanden sich sechs bis neun Monate postoperativ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit rhBMP-2 und MCBA behandelten Gruppen und der nur mit MCBA behandelten Kontrollgruppe<sup>46</sup>. In der vorliegenden Studie wurden nach einem Sinuslift mit zwei verschiedenen Dosierungen von rhBMP-2/ACS mit MCBA Knochenhöhe, -volumen und -dichte gemessen und mit den entsprechenden Messwerten der Kontrollgruppe verglichen, die nur mit MCBA behandelt worden war. Außerdem wurden sechs bis neun Monate nach dem Sinuslift der Anteil des vitalen Knochens sowie Knochenhöhe, -volumen und -dichte ermittelt.

## Material und Methode

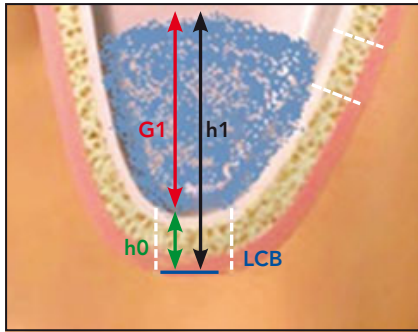
Aus den Patienten, die beim Implant Department and Bluestone Center for Clinical Research am New York University College of Dentistry zur Versorgung mit Implantaten im oberen Seitenzahnbereich vorstellig wurden, aber dafür kein ausreichendes Knochenangebot aufwiesen, wurden 20 Teilnehmer (40 Kieferhöhlen) für diese Studie ausgewählt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Protokoll entsprachen den Kriterien einer vorherigen Veröffentlichung<sup>48</sup>. Bei jedem der Patienten musste ein bilateraler subantraler Sinuslift erforderlich sein. Insgesamt 18 Patienten erhielten letztlich zwei von drei Transplantatkombinationen (eine in jeder Kieferhöhle): (1) Kontrollgruppe nur mit MCBA, (2) Testgruppe 1 mit MCBA + 5,6 ml rhBMP-2/ACS (enthielt 8,4 mg rhBMP-2) und (3) Testgruppe 2 mit MCBA + 2,8 ml rhBMP-2/ACS (enthielt 4,2 mg rhBMP-2).

Mit der Computersoftware (SimPlant, Materialise) wurden insgesamt 36 CT-Aufnahmen ausgewertet. Die Knochenhöhe wurde an zwei Zeitpunkten gemessen: drei Wochen und drei Tage nach dem Sinuslift und drei Wochen und drei Tage vor der Biopsie (sechs bis neun Monate nach dem Sinuslift). Die Aufnahmen wurden in Rückenlage angefertigt, wobei der Kopf mit einem Kinnriemen oder mit beidseits an den Schläfen befindlichen Schaumstoffpolstern zentriert und immobilisiert wurde. Die Patienten bewegten sich während der Aufnahme nicht und sollten nicht schlucken oder kauen. Bei allen Patienten wurde dasselbe CT-Gerät (Somatom Sensation 16, Siemens) mit einer Spannung von 120 kV verwendet. Die Schichtdicke betrug 0,5 mm und die Voxelgröße 160 µm. Alle Aufnahmen wurden vom selben MTA aufgenommen. Die Strahlendosis lag bei etwa 0,3 mSv. Die natürliche Strahlung liegt normalerweise bei 2,5 mSv/Jahr und die maximal zulässige Strahlendosis bei 50 mSv/Jahr<sup>49</sup>.

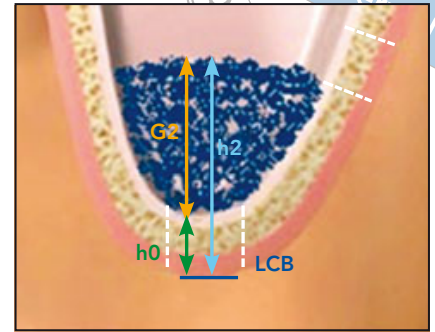
Knochenhöhe, -volumen und -dichte wurden unabhängig voneinander gemessen, und zwar an zwei verschiedenen Zeitpunkten von zwei geschulten und kalibrierten Untersuchern und Fakultätsmitgliedern (ein Prothetiker [PM] und der Direktor des NYU Implant Training Program [SCC]), um die Intrauntersucher-Reliabilität sicherzustellen. Die Untersucher waren gegenüber dem Transplantatmaterial geblendet. Es wurde von zwei anderen Untersuchern kodiert, die beide nicht an der Operation beteiligt waren.

### Methoden zur Messung von Knochenhöhe, -volumen und -dichte

Auf jedem Bild wurden drei Bezugspunkte festgelegt: (1) die röntgendichte Markierung der Rönt-



**Abb. 1** (links) Drei Wochen nach dem Sinuslift wurde die Höhe des transplantierten Knochens ( $G1$ ) als Abstand zwischen dem Referenzpunkt (LCB) und der Spitze des Transplantatmaterials ( $h1$ ) gemessen und davon die Ausgangshöhe des Alveolarkamms abgezogen ( $h0$ ) ( $G1 = h1 - h0$ ).



**Abb. 2** (rechts) Drei Wochen vor der Biopsie wurde die Höhe des transplantierten Knochens ( $G2$ ) als Abstand zwischen dem Referenzpunkt (LCB) und der Spitze des Transplantatmaterials ( $h2$ ) gemessen und davon die Ausgangshöhe des Alveolarkamms abgezogen ( $h0$ ) ( $G2 = h2 - h0$ ).

genschablone, (2) die Mitte des Transplantatmaterials auf Panoramaröntgenaufnahmen und (3) ein anatomischer Bezugspunkt, z. B. Septum, Tuberositas oder ein Zahn. Diese Referenzpunkte wurden bei jedem Patienten zur Messung von Knochenhöhe, -volumen und -dichte auf allen CT-Aufnahmen verwendet. Die durchschnittlichen Messwerte aller CT-Aufnahmen wurden mit dem ermittelten Anteil des neugebildeten vitalen Knochens verglichen, der in einer früheren Studie bei den gleichen Patienten erhoben worden war<sup>46</sup>.

### Knochenhöhe

Auf jedem Schnittbild wurde der gleiche Bezugspunkt, der dem untersten Punkt des krestalen Knochens (LCB) entspricht, untersucht. Drei Wochen nach dem Sinuslift wurde die Ausgangshöhe des Alveolarkamms ( $h0$ ) als Abstand zwischen dem Referenzpunkt (LCB) und dem untersten Punkt des Sinusbodens (LSF) gemessen (Abb. 1). Die Höhe des Transplantatmaterials ( $G1$ ) entsprach dem Abstand zwischen dem Referenzpunkt (LCB) und der Spitze des Transplantatmaterials ( $h1$ ) nach Abzug der Ausgangshöhe des Alveolarkamms

( $h0$ ) (Abb. 1). Vor der Biopsie (sechs bis neun Monate nach dem Sinuslift) wurde die Höhe des Transplantatmaterials ( $G2$ ) als Abstand zwischen dem Referenzpunkt (LCB) und der Spitze des Transplantatmaterials ( $h2$ ) gemessen und davon die Ausgangshöhe des Alveolarkamms abgezogen ( $h0$ ; Abb. 2 bis 4).

### Knochenvolumen

Die Transplantate wurden auf den ausgewählten CT-Aufnahmen volumetrisch gemessen. Dies wurde von zwei Untersuchern mittels Sienet Magic View 1000, Version VC32B (Siemens) durchgeführt. Der transplantierte Knochen unterschied sich in Dichte und Struktur deutlich vom nativen Knochen. Alle 1-mm-Schichten wurden nacheinander auf dem Computermonitor dargestellt und der Rand des augmentierten Bereichs mit einer Zeichnungsfunktion manuell markiert (Abb. 5 und 6).

Das Transplantatvolumen wurde als Akkumulation des Transplantatmaterialbereichs berechnet. Dazu wurden die ausgewählten Bereiche auf den Schnittbildern mit der SimPlant-Software vermessen und das Volumen des Transplantatmaterials berechnet.

### Knochendichte

Die Dichte des Transplantatmaterials wurde an denselben markierten Referenzpunkten auf den Schnittbildern gemessen.

In der interaktiven Einstellung der SimPlant-Software wurde für beide Aufnahmen ein Implantat mit geeigneter Größe gewählt und so über den Transplantatbereich gelegt, dass der alveoläre Anteil ausgespart blieb. Dann wurde zirkumferenziell um das Implantat mit der Software die Knochendichte bis zu einer Tiefe von 1 mm ermittelt (Grundeinstellung).

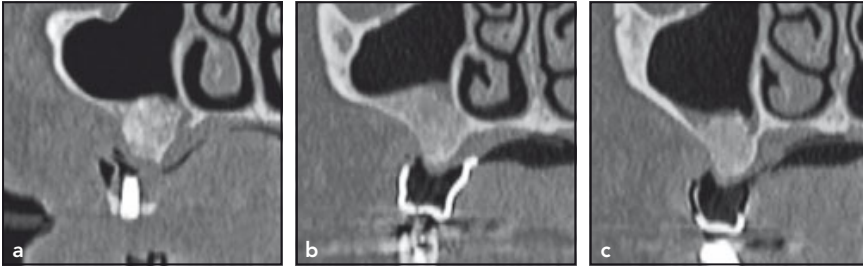
Die Knochendichte wurde jeweils in Hounsfield Units (HU) angegeben (Abb. 7a und 7b) und für jedes Transplantat wurden Mittelwert und Standardabweichung (SA) berechnet. Die Knochendichte reicht von +77 bis +1800 HU bei dichter Kortikalis<sup>31</sup>.

### Statistische Auswertung

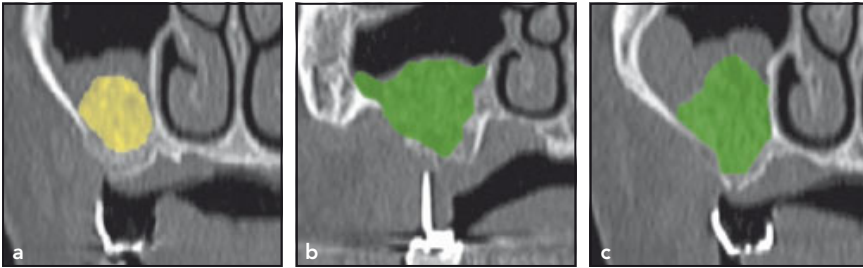
Nachdem bestätigt wurde, dass alle Messwerte die Kriterien für Normalverteilungen erfüllten, wurden abhängig vom Zeitpunkt und von der Behandlungsart eine zweiseitige Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung der mittleren Höhe, des mittleren Volumens und der mittleren



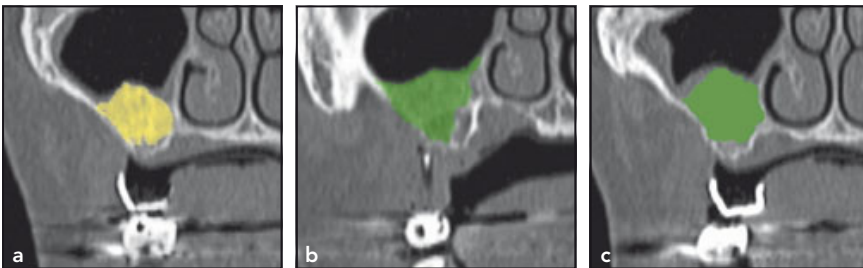
**Abb. 3** Postoperatives paraxiales CT einer Kieferhöhle (a) der Kontrolle, (b) von T1 und (c) von T2. Die initiale Transplantathöhe ist erkennbar.



**Abb. 4** Paraxiale CT-Aufnahmen 3 Wochen vor der Biopsie (6 Monate postoperativ) eines Sinustransplantats (a) der Kontrolle, (b) von T1 und (c) von T2. Die Schrumpfung des Transplantats ist auf allen Aufnahmen gut zu erkennen.



**Abb. 5** Die direkt postoperativ aufgenommenen CT-Querschnitte zeigen das Transplantatvolumen einer Kieferhöhle (a) der Kontrolle (3,9 ml), (b) von T1 (4,3 ml) und (c) von T2 (4,87 ml).



**Abb. 6** Die 6 Monate postoperativ aufgenommenen CT-Querschnitte zeigen das Transplantatvolumen einer Kieferhöhle (a) der Kontrolle (2,96 ml), (b) von T1 (3 ml) und (c) von T2 (3,43 ml). Zu erkennen sind der Verlust des Transplantatvolumens und die fehlende Entzündung.

Dichte und ein Random-Intercept-Modell durchgeführt. Der Anteil des neugebildeten Knochens wurde abhängig von der Behandlung in einer einseitigen ANOVA analysiert. Für die Ergebnispaare jeder Variable wurde vor der Biopsie der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet. Alle Analysen wurden mit SPSS v.20 (IBM) durchgeführt.

## Ergebnisse

### Knochenhöhe

Tabelle 1 zeigt die statistischen Werte der Knochenhöhe im CT drei Wochen postoperativ in der Kontrollgruppe (nur MCBA), der Testgruppe 1 (T1, MCBA + 5,6 ml rhBMP-2/ACS) und der Testgruppe 2 (T2, MCBA + 2,8 ml rhBMP-2/ACS). In Tabelle 2 sind die entsprechenden Werte für die Knochenhöhe im CT vor der Biopsie wiedergegeben.

Die Knochenhöhe unterschied sich drei Wochen postoperativ statistisch signifikant zwischen T1 und der Kontrolle ( $p = 0,001$ ) sowie zwischen T2 und der Kontrolle ( $p = 0,009$ ). T1 und T2 unterschieden sich statistisch nicht signifikant ( $p = 0,50$ ). Vor der Biopsie bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen T1 und der Kontrolle ( $p = 0,14$ ) oder zwischen T2 und der Kontrolle ( $p = 0,36$ ). Auch die T1- und die T2-Gruppe unterschieden sich statistisch nicht signifikant ( $p = 0,58$ ).

Die ANOVA mit Messwiederholung ergab, dass der Knochen postoperativ höher war als vor der Biopsie ( $p < 0,001$ ) und in T1 höher als in den anderen beiden Gruppen ( $p < 0,05$ ). In der T2-Gruppe war er zwar höher als in der Kontrollgruppe, aber kaum anders als in T1 ( $p < 0,10$ ). Da es keinen Hinweis auf eine Interaktion gab ( $p = 0,29$ ), verlief die Veränderung im Lauf der Zeit in jeder Grup-



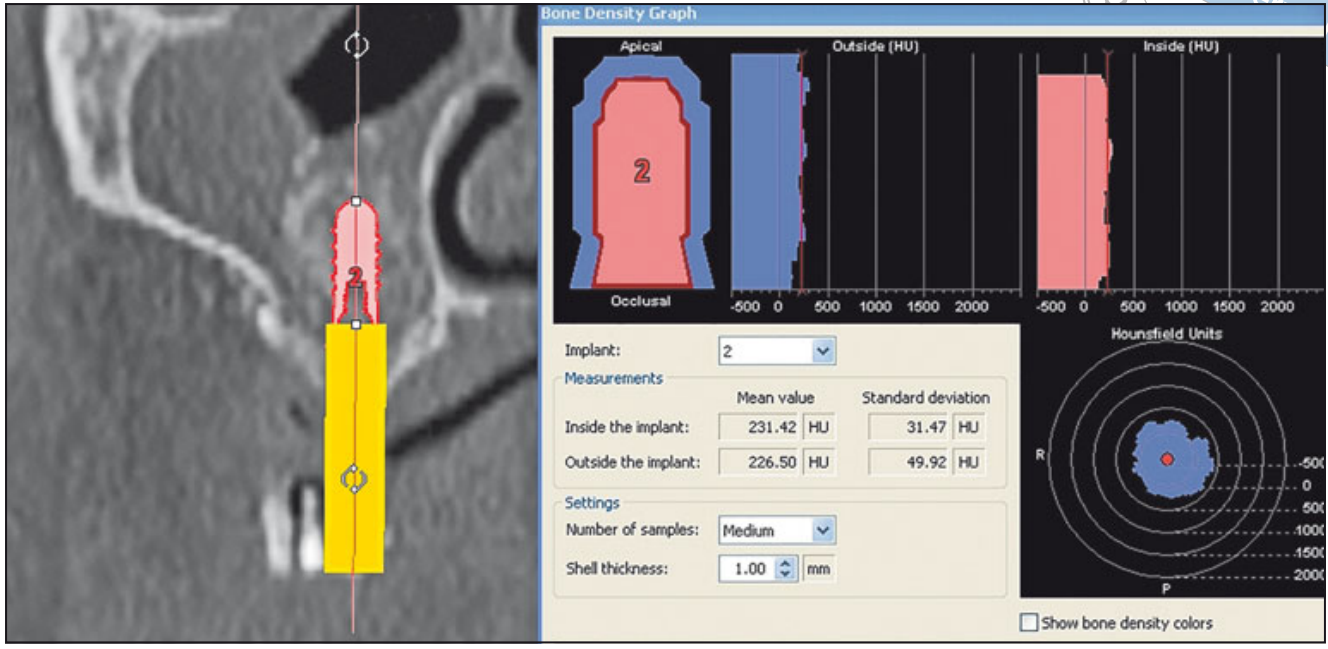


Abb. 7a Knochendichtemessung auf einer direkt postoperativ angefertigten CT-Aufnahme von einer Kieferhöhle von T1 mit 226,50 HU.

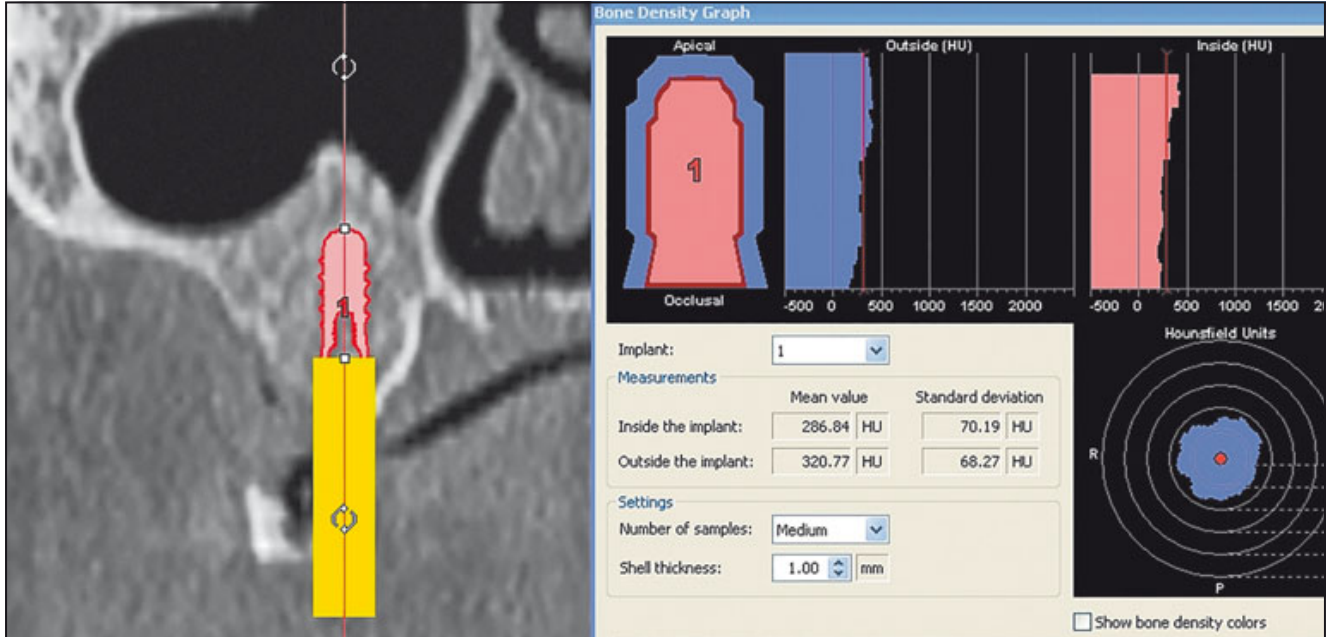


Abb. 7b Knochendichtemessung einer 6 Monate postoperativ angefertigten CT-Aufnahme von einer Kieferhöhle von T1 mit 320,77 HU.

Tabelle 1	Knochenhöhe im CT 3 Wochen postoperativ		
	Knochenhöhe (mm)		
	Kontrolle (n = 12)	T1 (n = 12)	T2 (n = 12)
Mittelwert	12,8	16,2	16,7
SA	3,8	3,8	3,0
Minimum	6,5	10,1	11,8
Maximum	18,3	22,3	21,5

Tabelle 2	Knochenhöhe im CT vor der Biopsie		
	Knochenhöhe (mm)		
	Kontrolle (n = 12)	T1 (n = 12)	T2 (n = 12)
Mittelwert	10,6	12,2	12,5
SA	3,4	4,3	3,9
Minimum	5,7	7,2	5,9
Maximum	16,6	20,4	20,0

Tabelle 3	Knochenvolumen im CT 3 Wochen postoperativ		
	Knochenvolumen (cm <sup>3</sup> )		
	Kontrolle (n = 12)	T1 (n = 12)	T2 (n = 12)
Mittelwert	2,7	4,0	3,7
SA	1,0	1,1	1,1
Minimum	1,3	2,5	2,0
Maximum	4,7	6,1	5,3

Tabelle 4	Knochenvolumen im CT vor der Biopsie		
	Knochenvolumen (cm <sup>3</sup> )		
	Kontrolle (n = 12)	T1 (n = 12)	T2 (n = 12)
Mittelwert	1,9	2,7	2,3
SA	0,8	1,1	0,9
Minimum	0,9	1,4	1,3
Maximum	3,0	4,8	4,2

SA = Standardabweichung,

pe statistisch ähnlich. Zum Zeitpunkt der zweiten CT-Aufnahme hatte die Knochenhöhe in der Kontrollgruppe um durchschnittlich 17,2 % (7,2 bis 20,6 %, SA 4,9 %), in T1 um 24,7 % (0,3 bis 44,8 %, SA 14,6 %) und in T2 um 25,1 % (1,1 bis 44,7 %, SA 10,9 %) abgenommen.

### Knochenvolumen

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die statistischen Werte des Knochenvolumens im CT an den beiden Messzeitpunkten.

Das Knochenvolumen unterschied sich drei Wochen postoperativ statistisch signifikant zwischen T1 und der Kontrolle ( $p = 0,002$ ) sowie zwischen T2 und der Kontrolle ( $p = 0,03$ ). Zwischen der T1- und der T2-Gruppe bestand hingegen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,36$ ). Vor der Biopsie fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T1 und der Kontrolle ( $p = 0,001$ ), nicht aber zwischen T2 und der Kontrolle ( $p = 0,14$ ). Zwischen T1 und T2 bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,02$ ).

Der mittlere Verlust des Knochenvolumens zwischen diesen beiden Messzeitpunkten betrug in der Kontrollgruppe 31,3 % (4,6 bis 59,6 %, SA 14,1 %), in T1 31,7 % (2,6 bis 60 %, SA 16,6 %) und in T2 38,1 % (21,3 bis 63 %, SA 12,6 %).

### Knochendichte

Die Tabellen 5 und 6 zeigen die statistischen Werte der Knochendichte auf dem CT an den beiden Messzeitpunkten.

Die Knochendichte unterschied sich drei Wochen postoperativ statistisch signifikant zwischen der Kontrolle und T1 ( $p < 0,001$ ), zwischen der

Kontrolle und T2 ( $p < 0,001$ ) sowie zwischen T1 und T2 ( $p < 0,001$ ). Vor der Biopsie bestand ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Dichtewerten von T1 und der Kontrolle ( $p < 0,001$ ), von T2 und der Kontrolle ( $p = 0,04$ ) sowie zwischen T1 und T2 ( $p = 0,01$ ).

Die Auswertung der Dichtewerte ergab eine Interaktion ( $p = 0,03$ ). Tabelle 5 zeigt, dass der höchste Dichtewert in der Kontrollgruppe gemessen wurde und im Laufe der Zeit konstant blieb (Tabelle 6). Im Gegensatz dazu nahm die Knochendichte in den beiden mit rhBMP-2/ACS behandelten Gruppen im Lauf der Zeit zu. Der Vergleich nur dieser beiden Gruppen ergab eine statistisch ähnliche Veränderung ( $p = 0,70$ ). Interessant ist, dass die Knochendichte in den beiden Testgruppen zwar mit der Zeit zunahm, aber nie die Dichtewerte der Kontrollgruppe erreichte (Abb. 8 und 9).

Bei der zweiten CT-Aufnahme hatte die Knochendichte in der Kontrollgruppe um durchschnittlich 1,0 % (-40,2 % bis 52 %, SA 31,4 %), in T1 um 39,0 % (12,6 bis 87,3 %, SA 25,7 %) und in T2 um 31,4 % (4,5 bis 142,3 %, SA 35,9 %) zugenommen.

### Korrelation der Ergebnisse

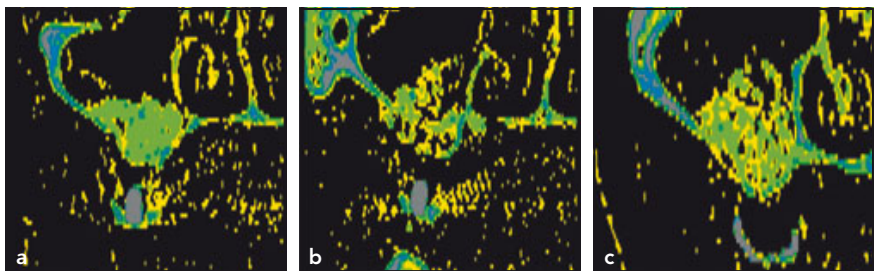
Die vorgestellten Daten legen in allen Gruppen einen starken Zusammenhang zwischen Höhe und Volumen (auch wenn er bei der Kontrolle nicht signifikant ist) sowie nur in der Kontrollgruppe zwischen Volumen und neugebildetem vitalem Knochen nahe. In keiner der Gruppen bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Knochenhöhe und Knochendichte oder zwischen Knochenvolumen und Knochendichte.

Außerdem zeigte sich, dass der transplantierte Sinusboden nur drei

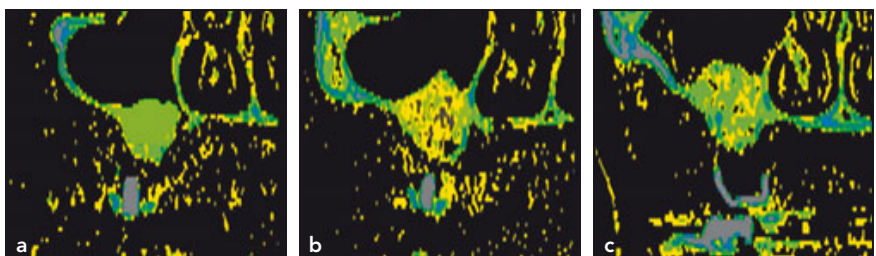
Tabelle 5	Knochendichte im CT 3 Wochen postoperativ		
	Knochendichte (HU)		
	Kontrolle (n = 12)	T1 (n = 12)	T2 (n = 12)
Mittelwert	444,4	226,7	312,0
SA	56,6	63,0	43,3
Minimum	363,9	144,2	253,9
Maximum	538,3	338,0	391,7

Tabelle 6	Knochendichte im CT vor der Biopsie		
	Knochendichte (HU)		
	Kontrolle (n = 12)	T1 (n = 12)	T2 (n = 12)
Mittelwert	449,0	315,1	410,0
SA	116,6	64,5	84,8
Minimum	277,6	225,3	309,4
Maximum	595,6	421,0	615,1

SA = Standardabweichung.



**Abb. 8** Knochendichtemessungen von CT-Aufnahmen, die 3 Wochen postoperativ angefertigt wurden. Kieferhöhle (a) der Kontrolle mit einer Dichte von 494,01 HU, (b) von T1 mit einer Dichte von 154,05 HU und (c) von T2 mit einer Dichte von 309,22 HU. Die Farben entsprechen der Knochenqualität: grau = Typ 1, blau = Typ 2, grün = Typ 3, gelb = Typ 4.



**Abb. 9** Knochendichtemessungen von CT-Aufnahmen, die 6 Monate postoperativ angefertigt wurden. Kieferhöhle (a) der Kontrolle mit einer Dichte von 394,67 HU, (b) von T1 mit einer Dichte von 288,57 HU und (c) von T2 mit einer Dichte von 423,88 HU. Die Dichte in den T1- und T2-Kieferhöhlen hat deutlich zugenommen. Die Dichte in den T1- und T2-Kieferhöhlen hat deutlich zugenommen. Die Farben entsprechen der Knochenqualität: grau = Typ 1, blau = Typ 2, grün = Typ 3, gelb = Typ 4.

Wochen nach der Augmentation in den Testgruppen höher war als in der Kontrollgruppe. Sechs bis neun Monate postoperativ bestand kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen.

## Diskussion

In der hier vorgestellten radiologischen Studie wurden über einen Zeitraum von sechs bis neun Monaten die Veränderungen von Volumen, Höhe und Dichte des knöchernen Sinusbodens nach der Augmentation mit MCBA allein oder in Kombination mit zwei verschiedenen Dosierungen von rhBMP-2/ACS untersucht. Nach sechs bis neun Monaten fiel eine erhebliche Abnahme des Knochen Volumens in den augmentierten Bereichen auf, die nicht von der Art des transplantierten Knochens abhing. Die Volumenabnahme und die Schrumpfung waren in den Testgruppen und der Kontrollgruppe ähnlich (d. h. kein statistisch signifikanter Unterschied). Vor der Biopsie wies jedoch T1 mit der höheren Dosis von rhBMP-2/ACS (5,6 ml) ein statistisch signifikant höheres Knochen volumen auf als T2 (2,8 ml rhBMP-2/ACS) und die Kontrollgruppe. Zwischen den beiden letztgenannten Gruppen bestand zu diesem Zeitpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied.

In vorherigen volumetrischen Studien wurde in den ersten sechs Monaten nach einer Augmentation mit rhBMP-2/ACS und einem autogenen oder allogenen Knochen transplantat ein rascher initialer Verlust der Knochenhöhe belegt<sup>38,45</sup>. Der Knochen war bei den Patienten mit einem Knochen transplantat etwas höher als in den mit rhBMP-2 behandelten Kieferhöhlen, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war<sup>45</sup>. Trotz der guten Ergebnisse im Sinne einer Osteoinduktion durch die Verwendung von rhBMP-2/ACS und MCBA ermittelten

Kao et al.<sup>50</sup> bei der Kombination von rhBMP-2 und anorganischer boviner Knochenmatrix ein statistisch geringeres Volumen von neugebildetem Knochen.

Die Dichtemessungen unterschieden sich von den für Volumen und Höhe ermittelten Werten. Nicht unerwartet war der neugebildete Knochen in der Kontrollgruppe mit Knochen transplantat signifikant höher als in den beiden Testgruppen, da das Knochen transplantat Mineralstoffe enthält. In den Testgruppen induzierte rhBMP-2 in einem kleineren Knochen transplantat eine Knochenneubildung. Die Knochendichte nahm zwar in beiden Testgruppen zu, war aber immer signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Dies passt zu den Ergebnissen einer früheren Studie mit rhBMP-2/ACS<sup>38,45</sup>. Allerdings nahm die Dichte des neugebildeten Knochens in der besagten Studie nach sechsmonatiger funktioneller Belastung in den mit rhBMP-2/ACS behandelten Gruppen signifikant zu und überholte die Knochen transplantatgruppe. Nach der Reifung zeigte der mit rhBMP-2 induzierte Knochen genauso gute Ergebnisse wie das Knochen transplantat. Die histologischen Befunde bestätigten die Knochenqualität zusätzlich. Interessant ist, dass die Knochendichte in der hier vorgestellten Studie vor der Biopsie in T2 (2,8 ml rhBMP) höher war als in T1 (5,6 ml rhBMP).

Eine Studie wie diese kann nur Spekulationen als Erklärung der dargestellten Ergebnisse und Trends liefern. Nach der Applikation von rhBMP-2 in zwei verschiedenen Dosierungen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Volumen, Höhe und Dichte des Knochens in den Transplantaten ermittelt werden. Offenbar ist ein CT nach der Transplantation nicht gut dazu geeignet, Höhe und Volumen des Knochens zu ermitteln, um Rückschlüsse auf die Qualität des für die Implan-

tation verfügbaren Knochens ziehen zu können.

CT-Aufnahmen erlauben, Höhe und Durchmesser des Implantats festzulegen, die Art des Knochens kann auf ihnen aber nicht festgestellt werden. Die Knochendichtemessung mit Angabe absoluter Werte in HU bestimmt die Qualität des neugebildeten Knochens weitaus präziser, nachdem das Kompositransplantat aus MCBA + rhBMP-2 eingeeilt ist. Implantate sollten daher nur unter Vorbehalt in Kieferhöhlen gesetzt werden, die mit einem Kompositransplantat aus MCBA + rhBMP-2 transplantiert wurden – selbst dann, wenn die periapikalen und Panoramaröntgenaufnahmen postoperativ eine günstige Knochenhöhe anzeigen. Die Dichtemessung des augmentierten Sinusbodens auf einem postoperativen CT in Kombination mit dem klinischen Eindruck bei der Osteotomie mit einem 2-mm-Pilotbohrer liefert einen besseren Eindruck der Knochenqualität und Erkenntnisse dazu, inwiefern der transplantierte Knochen zur Implantatstabilität beiträgt, als die auf diesen Röntgenaufnahmen ermittelte Höhe und das Volumen. Eine Dichteskala würde eine flexiblere und präzisere diagnostische Vorhersage erlauben als Absolutwerte und dem Arzt bei der Einstufung der Knochenqualität helfen<sup>31</sup>. Zudem stieg die Dichte in beiden Testgruppen in der Heilungsphase von sechs bis neun Monaten signifikant stärker an als in der Kontrollgruppe. Daher könnte man nach der Kieferhöhlentransplantation mit einer Kombination aus rhBMP-2 und MCBA einfach länger mit der Implantation warten. Shapurian et al.<sup>51</sup> schlugen als quantitative Parameter für Typ-4-Knochen alle Werte < 200 HU vor. Werte von 200 bis 400 HU sind für eine Osseointegration (Knochentypen 2 und 3) günstig und Werte > 400 HU zeigen dichteren Knochen an (Knochentyp 1), der häufiger bei der Implantati-



on überhitzt. Die Unterscheidung der Knochentypen 2 und 3 anhand der quantitativen Knochendichtemessung ist oft schwierig<sup>31,51</sup>. Es sind noch weitere Studien dieser Art erforderlich, in denen das Überleben der Implantate in den transplantierten Kieferhöhlen von Test- und Kontrollgruppen untersucht wird.

## Interessenerklärung

Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

## Literatur

- McAllister BS, Margolin MD, Cogan AG, Taylor M, Wollins J. Residual lateral wall defects following sinus grafting with recombinant human osteogenic protein-1 or Bio-Oss in the chimpanzee. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998;18:227–239.
- Fugazzotto PA, Vlassis J. Long-term success of sinus augmentation using various surgical approaches and grafting materials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13:52–58.
- Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;38:613–816.
- Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;3:209–214.
- Moy PK, Lundgren S, Holmes RE. Maxillary sinus augmentation: Histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:857–862.
- van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzing DB. Sinus floor elevation and grafting with autogenous iliac crest bone. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:429–435.
- van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzing DB. Maxillary sinus floor elevation and grafting with human demineralized freeze dried bone. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:487–493.
- Froum SJ, Wallace SS, Elian N, Cho SC, Tarnow DP. Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) and anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss) for sinus augmentation: Histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:543–551.
- 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.
- Valentini P, Abensur D, Wenz B, Peetz B, Schenk R. Sinus grafting with porous bone mineral (Bio-Oss) for implant placement: A 5-year study on 15 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:245–253.
- Yildirim M, Spiekermann H, Handt S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation with the xenograft Bio-Oss and autogenous intraoral bone for qualitative improvement of the implant site: A histologic and histomorphometric clinical study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:23–33.
- Tarnow DP, Wallace SS, Froum SJ, Rohrer MD, Cho SC. Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevations with and without barrier membrane placement in 12 patients: Part 3 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:116–125.
- Wheeler SL. Sinus augmentation for dental implants: The use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1287–1293.
- Ransford AO, Morley T, Edyan MA, et al. Synthetic porous ceramic compared with autograft in scoliosis surgery. A prospective, randomized study of 341 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:13–18.
- Cavagna R, Daculsi G, Bouler JM. Macroporous calcium phosphate ceramic: A prospective study of 106 cases in lumbar spinal fusion. *J Long Term Eff Med Implants* 1999;9:403–412.
- Daculsi G, Goyenvalle E, Aguado. Spongioid and cortical bone substitution kinetics at the expense of macroporous biphasic calcium phosphate: Animal and human evidence. In: Ohgush H, Hastimap GW, Yoshikawa T (eds). *Bio-ceramics*, vol 18. Hackensack, NJ: World Scientific, 1999:287–290.
- Nery EB, Lee KK, Capjkowski JT, et al. A Veterans Administration Cooperative Study of biphasic calcium in periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1990;61:737–744.
- Tadjoedin 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.
- 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.
- Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22(suppl):49–70 [erratum 2008;23:56].
- Del Fabbro M, Rosano G, Taschieri S. Implant survival rates after maxillary sinus augmentation. *Eur J Oral Sci* 2008;116:497–506.
- 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(suppl 8):216–240.
- Artzi Z, Nemcovsky CE, Dayan D. Bovine HA spongiosa blocks and immediate implant placement in sinus augmentation procedures. Histopathological and histomorphometric observations on different histological stainings in 10 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:420–427.
- Hürzeler MB, Kirsch A, Ackermann KL, Quiñones CR. Reconstructions of the severely resorbed maxilla with dental implants in the augmented maxillary sinus: A 5-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:466–475.
- Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesei P, Cattaneo V. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:369–372.
- Fredholm U, Bolin A, Andersson L. Preimplant radiographic assessment of available maxillary bone support. Comparison of tomographic and panoramic technique. *Swed Dent J* 1993;17:103–109.

27. Bloin A, Eliasson S, von Beetzen M, Jansson L. Radiographic evaluation of mandibular posterior implant sites: Correlation between panoramic and tomographic determinations. *Clin Oral Implants Res* 1996;7:354–359.
28. Verhoeven JW, Ruijter J, Cune MS, Terlou M, Zoon M. Onlay grafts in combination with endosseous implants in severe mandibular atrophy: One year results of a prospective, quantitative radiological study. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:583–594.
29. Johansson B, Grepe A, Wabffors K, Hirsch JM. A clinical study of changes in the volume of bone grafts in the atrophic maxilla. *Dentomaxillofac Radiol* 2001;30:157–161.
30. Jensen J, Sindet-Petersen S. Autogenous mandibular bone grafts and osseointegrated implants for reconstruction of the severely atrophied maxilla: A preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:1277–1287.
31. Norton MR, Gamble C. Bone classification: An objective scale of bone density using the computerized tomography scan. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:79–84.
32. Hatano N, Shimizu Y, Ooya K. A clinical long-term radiographic evaluation of graft height changes after maxillary sinus floor augmentation with a 2:1 autogenous bone/xenograft mixture and simultaneous placement of dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:339–345.
33. Kirmeier R, Payer M, Wehrschiuetz M, Jakse N, Platzer S, Lorenzoni M. Evaluation of three dimensional changes after sinus floor augmentation with different grafting materials. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:366–372.
34. Sbordone C, Sbordone L, Toti P, Martuscelli R, Califano L, Guidetti F. Volume changes of grafted autogenous bone in sinus augmentation procedure. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:1633–1641.
35. Covani U, Orlando B, Giacomelli L, Cornelini R, Barone A. Implant survival after sinus elevation with Straumann Bone-Ceramic in clinical practice: Ad-interim results of a prospective study at a 15-month follow-up. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:481–484.
36. Chin M, Ng T, Tom WK, Carstens M. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2) in patients with clefts. *J Craniofac Surg* 2005;16:778–789.
37. Carstens MH, Chin M, Ng T, Tom WK. Reconstruction of #7 facial cleft with distraction-assisted in situ osteogenesis (DISO): Role of recombinant human bone morphogenetic protein-2 with Helistat-activated collagen implant. *J Craniofac Surg* 2005;16:1023–1032.
38. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1023–1032.
39. Chao M, Donovan T, Sotelo C, Carstens MH. In situ osteogenesis of hemimandible with rhBMP-2 in a 9-year-old boy: Osteoinduction via stem cell concentration. *J Craniofac Surg* 2006;17:405–412.
40. Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol* 2000;142:9–21.
41. Salata LA, Franke-Stenport V, Rasmusson L. Recent outcomes and perspectives of the application of bone morphogenetic proteins in implant dentistry. *Clin Implant Dent Relat Res* 2002;4:27–32.
42. Geiger M, Li RH, Friess W. Collagen sponges for bone regeneration with rhBMP-2. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:1613–1629.
43. Block MS, Achong R. Bone morphogenetic protein for sinus augmentation. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2006;14:99–105.
44. Wikesjo UM, Polimeni G, Qahash M. Tissue engineering with recombinant human bone morphogenetic protein-2 for alveolar augmentation and oral implant osseointegration: Experimental observations and clinical perspectives. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005;7:112–119.
45. Triplett RG, Nevins M, Marx RE, et al. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1947–1960.
46. Froum SJ, Wallace SS, Cho SC, et al. Histomorphometric comparison of different concentrations of recombinant human bone morphogenetic protein with allogeneic bone compared to the use of 100% mineralized cancellous bone allograft in maxillary sinus grafting. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2013;33:721–730.
47. Torrecillas-Martinez L, Monje A, Pikos MA, et al. Effect of rhBMP-2 upon maxillary sinus augmentation: A comprehensive review. *Implant Dent* 2013;22:232–237.
48. Froum SJ, Wallace S, Cho SC, et al. A histomorphometric comparison of Bio-Oss alone vs. Bio-Oss and platelet-derived growth factor for sinus augmentation: A postsurgical assessment. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2013;33:269–279.
49. Marchand-Libouban H, Guillaume B, Bellaiche N, Chappard D. Texture analysis of computed tomographic images in osteoporotic patients with sinus lift bone graft reconstruction. *Clin Oral Investig* 2013;17:1267–1272.
50. Kao DW, Kubota A, Nevins M, et al. The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012;32:61–67.
51. Shapurian T, Damoulis PD, Reiser GM, Griffin TJ, Rand WM. Quantitative evaluation of bone density using the Hounsfield index. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:290–297.