

Die Schaffung eines geeigneten Implantatlagers

Knochentransplantate, Knochenersatzmaterialien und Membranen

Das Hartgewebsmanagement stellt in der heutigen Implantologie eine der größten Herausforderungen dar. Hierfür steht neben autologen Knochentransplantaten die gesteuerte Knochenregeneration (GBR) mit unterschiedlichen Knochenersatzmaterialien und Membranen zur Verfügung. Ein Beitrag von Dr. med. dent. Tobias R. Hahn und Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Norbert R. Kübler/Düsseldorf.

Da die Dimension des Alveolarknochens wie der überwiegende Anteil skelettaler Abschnitte von der funktionellen Beanspruchung abhängig ist, führt die Zahnextraktion bzw. der Zahnverlust aufgrund fehlender Stimuli des Sharpeyschen Halteapparates irreversibel zu einem Knochenverlust. Dieser beträgt im Mittel nach sechs Monaten 23% und im Verlauf der nächsten fünf Jahre 11%.⁶ Je nach Zustand und Ursache des Zahnverlustes können innerhalb der ersten beiden Jahre post extractionem Resorptionen von 40 bis 60% beobachtet werden.¹ Atraumatische Extraktionsverfahren vermindern diese Atrophie, verhindern sie aber nicht.^{1,28} Auch bei unzureichendem Knochenangebot ermöglichen moderne Augmentations- und Memb-

ration von Knochengewebe unterschieden (Abb. 1)^{11,23,45}. Bei der Osteogenese kommt es durch die Verpflanzung von vitalen körpereigenen (autogenen) knochenbildenden Zellen zur Knochenneu-

jedoch nur eingeschränkt Anwendung finden, wie die Ausnutzung physiologischer knöcherner Reparatursmechanismen im Rahmen der vertikalen Distraktionsosteogenese oder die

phosphate) oder um xenogene Gewebearten bzw. Gerüstbausteine, welche einer ausgiebigen physikalischen oder chemischen Bearbeitung unterzogen wurden (z.B. Algipore).^{24,41}

über eine höhere physikalische Belastbarkeit, sind aber schlechter vaskularisiert und besitzen eine geringere osteogene Potenz. Durch kombinierte Kortikalis-Spongiosa-Transplantate (Abb. 2 und 3) können die Vorteile beider vereint werden. Knochenmehl aus dem Knochenfilter (Abb. 5) dient unter Zuhilfenahme stabilisierender Maßnahmen (Fibrinkleber, Membrantechnik) dem Ausgleich kleinerer Defekte.⁹ Nach der Implantation kommt es zunächst zu einem Knochenabbau durch Osteoklasten und einwandernde Makrophagen. Einsprossende Gefäße, mesenchymales Gewebe und von Osteoblasten ausgehendes expandierendes Knochengewebe besiedeln die ehemaligen Markräume.⁵ Dieser schleichende Ersatz durch vitales Knochengewebe erstreckt sich in Abhängigkeit von Transplantatgröße, Transplantattyp sowie Spenderregionen über unterschiedlich lange Zeit-

wird, zugrunde. Dabei spielt auch die Dauer bis zur vollständigen Revaskularisation eine große Rolle, die durch die Perforation der Kortikalis des Lagerknochens beschleunigt wird (Abb. 7). Die autogene Knochentransplantation ist in ihrer Wertigkeit allen alternativen Verfahren zur Defektfüllung unbestritten überlegen.²⁰ Nachteile sind die zusätzlichen Belastungen wie die verlängerte Operationszeit sowie die Schaffung eines weiteren Operationsgebietes mit postoperativen Beschwerden und möglichen Komplikationen an der Entnahmeregion.^{25,46} Ein weiterer Nachteil autogener Knochentransplantate besteht in ihrer partiellen sekundären Resorption (Abb. 4), da der neugebildete Knochen ebenfalls funktionellen Umbauprozessen im Rahmen des Remodelling unterworfen ist. Der Zeitpunkt der Implantatinsertion bei zweizeitigem Vorgehen muss daher möglichst direkt im Anschluss an die Transplantatinkorporation gewählt werden. Die sekundäre Resorption kann neben der Verwendung von Barriermembranen insbesondere durch Untermischung von nicht resorbierbarem Knochenersatzmaterial (z.B. Bio-Oss) stark reduziert werden (Abb. 8). Als Alternative zur autogenen Knochentransplantation oder zur zusätzlichen Augmentation von Eigenknochen können allogene humane Knochenimplantate verwendet werden.^{24,36} Humane Knochenimplantate in Pulverform oder als Knochenpäne sind ausnahmslos gefriergetrocknet. Dies führt zu einer Verringerung der Antigenität und macht die Materialien bei Raumtemperatur lagerfähig. Da humane Knochenersatzmaterialien keine vitalen Zellen beinhalten, geht von ihnen keine zelluläre Knochenbildung aus. Die Dekalzifizierung der Knochenmatrix im sauren Milieu bewirkt jedoch eine Freilegung von BMPs in wirksamen Mengen. Diese BMPs lösen nach der Implantation von demineralisiertem humanen Knochen durch ihre lokale Diffusion in das Empfängerlager eine chemische Anlockung und Differenzierung pluripotenter mesenchymaler Zellen (Osteoinduktion) aus. Grafton ist ein demineralisiertes, osteoinduktiv wirksames Knochenimplantat, dessen Gehalt an Kalziumphosphat unter 5% Volumen beträgt und zur Erhöhung der Standfestigkeit mit Glycerol versetzt wird (Abb. 6). Das allogene Knochenersatzmaterial wird vollständig resorbiert und induziert die Bildung von neuem patienteneigenem Knochen, dessen biomechanische Stabilität mit der von autologem Knochen vergleichbar ist.¹² Grafton wird als Gel (injizierbare Form in verschiedenen Volumina), Putty (knetbare, kittähnliche Masse) und Flex (flexible Streifen verschiedener

Terminus	Definition	Beispiel
autogenes Knochenimplantat	Verpflanzung innerhalb desselben Individuums	retromolares Knochenimplantat
allogenes Knochenimplantat	Verpflanzung zwischen Individuen derselben Spezies	Grafton
xenogenes Knochenimplantat	Verpflanzung zwischen Individuen verschiedener Spezies	Bio-Oss
alloplastisches Knochenimplantat	Vollsynthetische Herstellung eines Biomaterials	Cerasorb

Tab. 1: Die folgenden Begriffe definieren die Beziehung zwischen Spender und Empfänger.^{23,41}

Der Prozess, der die Osteogenese auch ohne die Verpflanzung von Osteoblasten induziert, wird Osteoinduktion genannt. Unter dem Einfluss von Knochenmat-

In-vitro-Züchtung knöcherner Hybridorgane aus mesenchymalen Stammzellen des Periosts oder des Knochenmarks.

Wirkungsmechanismen

Bei der autogenen Knochen- transplantation werden lebende Knochenzellen und im Knochenmark befindliche mesenchymale Stammzellen übertragen. Für die Gewinnung stehen verschiedene Spenderregionen zur Verfü-

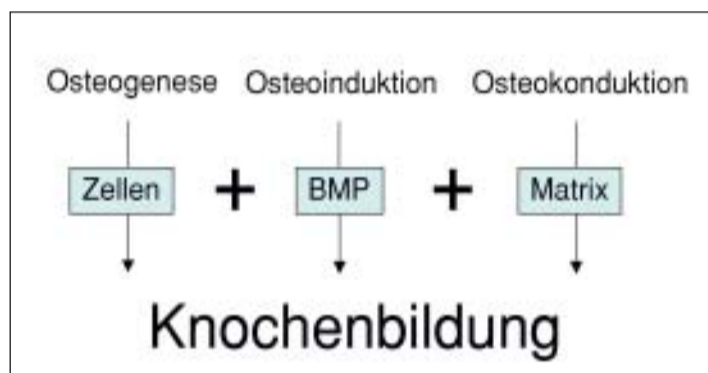


Abb. 1: Die Grundprinzipien der Knochenbildung.



Abb. 2: Kortikispongöse Knochenblöcke bei der Entnahme aus der inneren Beckenkammschäufel.

rantechneiken die Rekonstruktion der knöchernen Strukturen, sodass sowohl ein Implantatlager als auch eine Weichgewebsunterstützung geschaffen werden. Die Anwendung von Knochenersatzmaterialien in Kombination mit den Techniken der gesteuerten Kno-

rixproteinen, den sogenannten bone morphogenetic proteins (BMPs), differenzieren pluripotente mesenchymale Zellen in der näheren Umgebung des Knochendefekts in knochenbildende Zellen. Unter Osteokonduktion versteht man die Implantation einer porösen Leitstruktur, in die das umgebende Knochengewebe hineinwachsen kann. Um dies langsam ablaufenden Prozesse der Knochenregeneration vor schnell einwachsenden gingivalen Epithelzellen zu schützen, wird das Wundgebiet mit

einer mechanischen Barriere geschützt (Guided Bone Regeneration, GBR). Dadurch kommt es zur gezielten Förderung der Proliferation potenziell regenerativer Zelltypen, wie z.B. Osteoblasten oder Zementoblasten.^{8,13,16,17,19} Neben diesen wichtigen Wirkmechanismen bei der Knochenregeneration existieren noch weitere Verfahren, welche

Knochentransplantate und Ersatzmaterialien

Für die knöcherne Regeneration bestehender Defekte werden Materialien unterschiedlichen Ursprungs verwendet (Tab. 1). Hinsichtlich der Vitalität von verpflanzten Knochenzellen unterscheidet man zwischen Knochentransplantaten und Knochenimplantaten. Knochentransplantate bezeichnen frisch entnommenes, vitales Knochengewebe, Knochenimplantate sind dagegen grundsätzlich devitale Materialien organischen oder synthetischen Ursprungs. Bei autogenen (autologen) Knochentransplantaten (Eigenknochen) wird das Gewebe vom gleichen Individuum entnommen. Aufgrund der Verpflanzung vitaler Osteoblasten stellen körpereigene Knochen- transplantate auch heute noch den goldenen Standard dar. Der Anteil vitaler Osteoblasten, welche für die Knochenregeneration in erster Linie verantwortlich sind, hängt sowohl von der Entnahmeregion, der Entnahmetechnik, der Lagerung als auch von der Qualität des Empfängergewebes ab. Allogene Implantate stammen von einem anderen Individuum der gleichen Spezies und enthalten keine vitalen Zellen. Im klinischen Alltag handelt es sich meist um humane Knochenimplantate, welche als Knochenpulver oder -späne angeboten werden und aufgrund ihrer Demineralisation die osteoinduktiv wirksamen BMPs abgeben (z.B. Grafton). Humane demineralisierte Knochenimplantate werden in der Regel komplett im Empfängerlager abgebaut und durch induzierten Empfängerknochen ersetzt. Xenogene Knochenimplantate stammen von einer anderen Spezies (z.B. Bio-Oss) und enthalten in der Regel keine organischen Anteile. Hier macht man sich die poröse Grundstruktur des Ausgangsgewebes als osteoinduktive Leitstruktur zunutze. Bei einem alloplastischen Knochenersatzmaterial handelt es sich entweder um vollsynthetisch hergestellte Biomaterialien (z.B. Trikalzium-

1. Keine immunologische Abstoßungsreaktion
2. Frei von toxischen oder mutagenen Nebenwirkungen
3. Sterilität
4. Vollständiger knöcherner Ein- und Umbau
5. Hohe biologische Potenz
6. Festigkeit entsprechend den jeweiligen Erfordernissen
7. Keine Mengen- und Lagerungsprobleme
8. Freie Auswahl in Form und Größe
9. Einfache Bearbeitbarkeit
10. Niedrige Kosten

Tab. 3: Eigenschaften eines idealen Knochenersatzmaterials.

gung (Tab. 2). Spongiosa- transplantate haben die besten Voraussetzungen für die Einheilung, da die osteogenetischen Stammzellen überleben und aufgrund der lockeren Struktur eine hohe Revaskularisierungsgeschwindig-

räume (Wochen bis Jahre).²⁷ Bereits 1962 wies Axhausen das Überleben transplantierter Osteoblasten nach.² Diese bilden im Wirtslager selbst neuen Knochen (Osteogenese). Der überwiegende Anteil der Osteoblasten geht je-



Abb. 3: Fixierung mit Osteosyntheseschrauben.

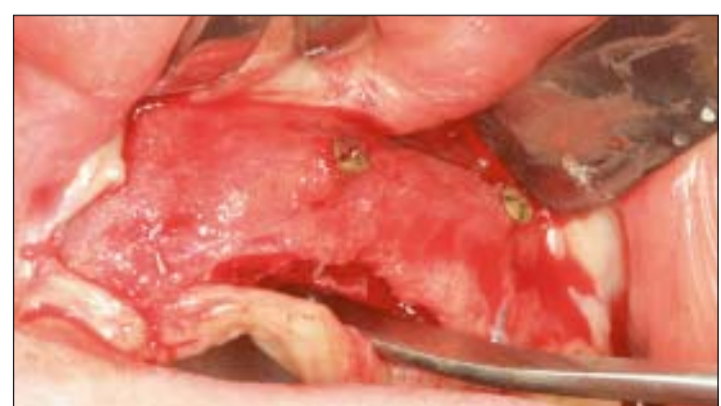


Abb. 4: Partielle sekundäre Resorption nach der viermonatigen Einheilphase durch Remodelling.

keit vorliegt.^{10,34} Im Vergleich zur Kortikalis ist bei spongiosen Transplantaten die Vaskularisation um den Faktor 10 und die Umbaurate um den Faktor 3 größer. Kortikalis- transplantate verfügen zwar

doch aufgrund der eingeschränkten Versorgung, welche anfänglich lediglich durch Diffusion von Sauerstoff und Nährstoffen aus dem lokalen Hämatom der Empfängerregion sichergestellt

Mandibula (retromolar, Kinn)
Maxilla (Tuber maxillaris, Spina nasalis ant.)
Beckenkamm
Tibia
Calvaria

Tab. 2: Spenderregionen autologen Knochens.

chenregeneration (GBR) ist nicht nur die Voraussetzung für die erfolgreiche Rekonstruktion der Knochen- defekte, sondern auch für die Restitution der roten Ästhetik.

Grundlagen

Prinzipiell werden verschiedene Verfahren zur Regene-

PN Fortsetzung von Seite 7

Größen) angeboten und findet beim Sinuslift sowie bei periimplantären Augmentationen Verwendung. Das Material ist



Abb. 5: Mit dem Knochenfilter gesammeltes Knochenmehl.

der Hydroxylapatitoberfläche abgelagert. Es folgt die Mineralisation des Osteoids und die Bildung von Geflechtknochen.⁴² Wie bei allen osteokonduktiven Knochenersatz-

größen um 200 µm umgewandelt. Das Material ist durch zelluläre Resorption langsam resorbierbar. Die Knochendichte des neu gebildeten Knochens soll nach 15 Mona-

lumenverlust durch zu schnellen Zerfall bzw. Abbau beobachtet. Aufgrund der vollsynthetischen Herstellung sind Trikalziumphosphate unbegrenzt verfügbar.

ist von der Größe und Form des Knochendefektes abhängig. U.a. dient der zusätzliche Einsatz von Knochenersatzmaterialien als Spacer, um einen Kollaps der Membran zu vermeiden. Außerdem kommt es insbesondere bei größeren Defekten durch den osteokonduktiven Effekt von Füllmaterialien zu einer besseren periimplantären Hohlräumeauffüllung. Bei der Verwendung von anorganischen Knochenersatzmaterialien ist der Einsatz von Gewebearrangerien unerlässlich, da aufgrund der raschen Proliferation des bedeckenden Weichgewebes ansonsten mit einer bindegewebigen Einscheidung des Ersatzmaterials anstelle eines knöchernen Durchbaus zu rechnen ist. Nichtresorbierbares expandiertes Polytetrafluorethylen (e-PTFE) war das Material der ersten Membranen. Viele Untersuchun-

nativem Kollagen und Polysacchariden nicht zutreffen soll (BioGide, Ossix). Andererseits führt die Quervernetzung mit Glutaraldehyd zu einer biomechanischen Membranstabilisierung, welche im klinischen Alltag die Applikation z. T. wesentlich erleichtert. Die Exposition kollagener Membranen verläuft unter klinischen Bedingungen komplikationslos, häufig kommt es zu einer Reepithelisierung, eine Membranentfernung ist meist nicht notwendig.

Zusammenfassung

Körpereigene Knochentransplantate stellen auch heute noch den goldenen Standard bei der Alveolarkammaugmentation dar. Größere Defekte bedürfen kortikaler oder kortikospongöser Knochentransplantate. Zu beachten ist die sekundäre Resorption der Transplantate durch das Remodelling. Zirkumskripte Defekte können mit Knochenersatzmaterialien – bevorzugt in Kombination mit Barriere-membranen – wieder aufgebaut werden. Wichtig ist die Perforation des umgebenden ortständigen Knochens, um einen schnellen Durchbau des Augmentates zu erzielen. Die Erfahrung zeigt, dass es von Vorteil ist, möglichst alle drei Komponenten der Knochenregeneration, nämlich Osteoblasten (in Knochentransplantaten oder -mehl), osteoinduktive Proteine (in demineralisiertem Knochen) und eine poröse Matrix (anorganische Knochenersatzmaterialien) als Leitstruktur und Spacer miteinander zu kombinieren. Die knochenbildenden Zellen dienen dabei als zentrale Ossifikationszentren, sodass die Knochenneubildung nicht wie bei alleiniger Verwendung von Knochenersatzmaterialien nur von peripher erfolgt. Durch die Diffusion von BMPs aus demineralisierten Knochenimplantaten wird die Knochenbildung signifikant beschleunigt. Der Zusatz von anorganischem Knochenersatzmaterial (vorzugsweise Hydroxylapatit) dient als Spacer und soll eine sekundäre Resorption des augmentierten Bezirks vermeiden. Die zusätzliche Verwendung von Barriere-membranen (vorzugsweise aus Kollagen) verhindert eine bindegewebige Einscheidung des Augmentates vor der langsamer stattfindenden Ossifikation und dient gleichzeitig der Stabilisierung des Augmentates bis zur Verknöcherung. ■

Die Literaturliste kann in der Redaktion unter der E-Mail-Adresse h.d.kossmann@oemus-media.de oder telefonisch unter 03 41/4 84 74-1 23 angefordert werden.

PN Kontakt

Dr. med. dent. Tobias R. Hahn
 Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
 Norbert R. Kübler
 Klinik für Kiefer- und Plastische
 Gesichtschirurgie
 Heinrich-Heine-Universität
 Moorenstr. 5
 40225 Düsseldorf
www.uniklinik-duesseldorf/mkg-Chirurgie



Abb. 6: Gemisch aus osteogenetischen (Beckenkamm-spongiosa), osteoinduktiven (Grafton) und osteokonduktiven (Bio-Oss) Substanzen.

in Deutschland als Arzneimittel zugelassen, virusinaktiviert und weist keine speziellen Kontraindikationen oder immunologisch bedingte Nebenwirkungen auf.^{33, 37} Da natürliche Knochenersatzmaterialien nur limitiert zur Verfügung stehen, ist der Einsatz synthetischer bzw. halb-synthetischer Knochenersatzmaterialien unumgänglich. Die Anwendung erscheint gerechtfertigt, wenn der im Rahmen der Osteokonduktion gebildete Knochen die biologische Wertigkeit von ortständigem Knochengewebe erreicht sowie die natürlichen biologischen Prozesse der Knochenheilung imitiert werden (Tab. 3). Viele alloplastische Knochenersatzmaterialien, insbesondere die Hydroxylapatite, sind jedoch nicht oder nur bedingt resorbierbar. Dies kann jedoch speziell in der Implantologie auch von Vorteil sein, da hierdurch die sekundäre Resorption des neu gebildeten Knochens im Rahmen des physiologischen Remodelling verhindert wird. Da es heute trotz intensiver Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten keine Substanz gibt, die die anspruchsvollen und umfangreichen Anforderungen an einen idealen Knochenersatz vollständig erfüllt, muss man bei der Wahl des Materials Kompromisse eingehen.^{11, 41} Wie bei allen osteokonduktiven Knochenersatzmaterialien beginnt die Knochenneubildung bei den keramischen Hydroxylapatiten an der Oberfläche des knöchernen Empfängerlagers. Hydroxylapatite sind in Abhängigkeit von ihrer Porosität, ihrer Kristallinität und ihrem Kristallgefüge weitgehend resorptionsstabil und sind in das physiologische Remodelling des Knochens nur bedingt mit einbezogen.^{15, 35} Hydroxylapatite weisen eine sehr gute Biokompatibilität auf und können synthetisch hergestellt oder aus xenogenem Gewebe durch Sinterung gewonnen werden: Bio-Oss (Abb. 6) wird aus bovinem Knochen hergestellt und ist das am besten dokumentierte anorganische Knochenersatzmaterial. Durch thermische Behandlung wird der Rinderknochen von allen organischen Bestandteilen befreit. Nach der Implantation in Knochendefekte kommt es ab dem dritten postoperativen Tag durch Angiogenese zur Einsprossung von Kapillaren in das Augmentat. In der Folge wandern Osteoblasten ein, welche organische Knochenmatrix inklusive Kollagenfasern auf-

materialien ist bei der Alveolarkammaugmentation mit Bio-Oss eine Anbohrung des Knochenlagers zum schnelleren knöchernen Durchbau der Granula sowie eine Abde-

cken der von spongiosen Knochen ähnlich sein.⁴⁰ Neben den Hydroxylapatiten stellen die Trikalziumphosphate die wichtigste Gruppe der Knochenersatzmaterialien dar.

Eine Übertragung von Krankheitserregern (z.B. Prionen) kann daher vollständig ausgeschlossen werden (wurde jedoch auch bei Bio-Oss bisher noch nie be-

Produktname	Hersteller	Herkunft und Struktur	Vernetzung	Standzeit
BioGide	Geistlich	porkin Typ I und III Kollagen, Bilayer	nativ	2-4 Wochen
BioMend	Sulzer	bovin Typ I Kollagen, Achilles Sehne	Glutaraldehyd	4-8 Wochen
BioMend Extend	Sulzer	bovin Typ I Kollagen, Achilles Sehne	Glutaraldehyd	4-8 Wochen
Ossix	3i	bovin Typ I Kollagen, Achilles Sehne	Polysaccharide	∞
Tutodent	Tutogen	bovin Typ I Kollagen, Perikard, Bilayer	nativ	8-16 Wochen

Tab. 4: Kollagenmembranen.³⁸

ckung des Augmentates mit einer Barriere-membran erforderlich. Aligpore wird aus kalkeinlagernden Rotalgen hergestellt. Dabei wird deren Grundgerüst zu Kalziumphosphatkeramik mit Poren-

Dabei sind Trikalziumphosphate weniger resorptionsstabil. Ihr Abbau erfolgt hauptsächlich durch Hydrolyse. Trotz guter Biokompatibilität werden teilweise entzündliche Reaktionen und Vo-

geschrieben). Marktführer bei den Trikalziumphosphaten ist Cerasorb, welches seit einigen Monaten auch als Granula mit irregulärer Formgebung verfügbar ist. Neuere Entwicklungen bei den Ersatzmaterialien beschäftigen sich mit biphasischen Kalziumphosphat-Composites. Dabei handelt es sich um Biomaterialien, welche aus unterschiedlichen Anteilen von Hydroxylapatit und Trikalziumphosphat zusammengesetzt sind. Hierdurch sollen die Vorteile beider Keramiken kombiniert werden. Durch Veränderung der Phasenanteile können die Materialien bezüglich ihrer Resorptionskinetik an die lokalen skelettalen Bedürfnisse angepasst werden. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt auch NanoBone, welches durch die Einlagerung von ungesintertem Hydroxylapatit in eine SiO₂-Struktur verfügt und eine interkonnectierende Porenstruktur aufweist.

Membranen

Die gesteuerte Knochenregeneration nutzt die Fähigkeit des Knochens, Hohlräume und Defekte an seiner Oberfläche rasch durch neu gebildetes Knochengewebe zu regenerieren, wobei durch den Einsatz von Gewebearrangerien (Membranen, Folien) das schneller regenerierende Weichgewebe von einer vorzeitigen Auffüllung der Defekte oder Hohlräume abgehalten wird (Abb. 8 und 9). Die Notwendigkeit der zusätzlichen Verwendung von Füll- und Stützmaterialien im knöchernen Defektbereich selbst



Abb. 7: Verbesserung der Revaskularisation durch Perforation der Kortikalis des Lagerknochens.



Abb. 8: Bio-Oss gemischt mit autogenem Knochen zur Reduktion der sekundären Resorption.



Abb. 9: Abdeckung des Augmentatkomplexes mit einer BioMend extend Membran zur gesteuerten Knochenregeneration.