



5. Deutsches Osteologie-Symposium, 15./16. März 2002, Kongresshaus Baden-Baden

Zum fünften Mal veranstaltete die Firma Geistlich Biomaterials Deutschland ihr Osteologie-Symposium – diesmal in Baden-Baden. Unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn Prof. Schmelzeisen (Uni Freiburg) trafen sich ca. 300 interessierte Teilnehmer in der frühlinghaften Kurstadt und informierten sich über die biologische Steuerung der Hart- und Weichgeweberegeneration. Die unterschiedlichen Workshops, die am Freitagnachmittag abgehalten wurden, besuchten ca. 200 Teilnehmer.

Ein Beitrag von Dr. Hans-Jürgen Hartmann

Das Symposium wurde am Samstag mit dem Vortrag von Herrn Prof. Becker (Uni Düsseldorf) über klinische und experimentelle Untersuchungen zum Einsatz von Kollagenmembranen zur Geweberegeneration eröffnet, eine Thematik, mit der sich der Referent schon seit zwölf Jahren beschäftigt und zu der er zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen durchgeführt hat. Viele Untersuchungsergebnisse haben aufzeigen können, dass Kollagenmembranen ausgesprochen gewebefreundlich seien und sich dort unterschiedliche Zellen, wie Fibroblasten und Osteoblasten gut anheften können. „Diese grundlegenden Mechanismen zeigen, welche enorme Bedeutung Kollagene für die Wundheilung haben“, erklärte Prof. Becker.

Die Kunst der Aufbereitung von Kollagenen bestünde darin – und da würden sich eben die verschiedenen Kollagenmembranen unterscheiden –, dass einerseits die Sicherheitsaspekte berücksichtigt würden, andererseits aber auch die für die Zellen wichtigen Matrixeigenschaften erhalten blieben. Über die positiven Eigenschaften in der Zellkultur hinaus, konnte Prof. Becker Ergebnisse aus Tierversuchen zeigen, dass auf einer Kollagenmembran bereits nach 10 bis 14 Tagen nach Implantation Kapillarsprossen zu erkennen waren. Dieses Ergebnis unterstreiche die gute Zellkompatibilität von Kollagenmembranen. Positiv sei auch, dass er nach Implantation von Kollagenmembranen keine Entzündungsreaktionen feststellen konnte.

In der klinischen Anwendung zeichneten sich die Kollagenmembranen durch ihre hydrophilen Eigenschaften aus, weil sie sich dadurch sehr gut am Gewebe adaptieren ließen, und nicht wie synthetische Membranen, die hydrophob sind, leicht wegschwämmen.

Die Wundheilungsergebnisse zeigten nach fünf Monaten eine Auflösung der Membran und eine kortikale Knochenlamelle, deren Bildung durch die Einsprossung der Kapillargefäße ermöglicht wurde. Prof. Becker erklärte weiter: „Diese kortikale Differenzierung ist bei synthetischen Membranen nicht erkennbar.“

Ein weiterer großer Vorteil von Kollagenmembranen würde klinisch auch bei auftretenden Wunddehiszenzen deutlich.

Im Falle einer Dehiszenz erfolge bei Kollagenmembranen die Wundheilung in der Regel über eine freie Granulation, sodass bereits nach etwa zwei Wochen auch größere Dehiszenzen abheilen könnten. Eine bakterielle Besiedelung, wie sie von Teflonmembranen bekannt sind, konnte Prof. Becker bei Kollagenmembranen nicht beobachten. Kollagenmembranen würden auch bei Sinus-Lift-Operationen zum Schutz der Schnei-

der'schen Membran in der Kieferhöhle ihre Anwendung finden (siehe Tab. 1.).

Prof. Becker stellte dann Ergebnisse einer klinischen Studie vor, in der eine Membran auf Polydioxanon-Basis getestet wurde. Bei 15 Patienten wurden dabei Knochendefekte nur mit autologem Knochen versorgt, bei weiteren 15 Patienten wurde der autologe Knochen zusätzlich mit einer Membran aus Polydioxanon abgedeckt. Nach fünf Monaten war in der Mehrzahl der Fälle ein Einbruch an der augmentierten Stelle erkennbar. Trotz reaktionsloser Wundheilung kam es zu einem dramatischen Einbruch und Auflösung des Knochenaugmentates. In 12 von 15 Fällen war eine Verschlechterung des Ausgangsbefundes feststellbar.

Die generelle Problematik bei Membranen aus Polylactiden oder Polyglycoliden bestünde darin, dass sie im Auflösungsprozess einen mehr oder weniger stark ausgeprägten partikulärem Zerfall unterlägen. Dabei entstünden Bruchstücke, die eine Entzündungsreaktion über mehrkernige Riesenzellen auslösten. Durch diese Entzündungsreaktion würde die ortsständige Gewebematrix aufgelöst. Prof. Becker betonte, dass aus den histologischen Ergebnissen mit Kollagenmembranen solche Ergebnisse nicht bekannt seien. Weiterhin stellte er fest, dass Kollagene nach der standardmäßigen Alkalibehandlung frei von Übertragungsrisiken seien. Dies könne auf Grund einer breiten wissenschaftlichen Basis bestätigt werden.

In dem zweiten Vortrag des Vormittags beschäftigte sich Herr Dr. D. De Santis, Verona, mit dem Thema: „Weichgewebsmanagement mit einer neuen Kollagenmatrix“. Zu Beginn stellte er fest, dass der Langzeiterfolg von Implantaten nicht zuletzt von der keratinisierten periimplantären Mukosa abhänge. Fehle diese keratinisierte Gingiva, komme es zur Anhäufung von Plaque und damit zu einer bakteriellen Infiltration. Des Weiteren führe die fehlende keratinisierte Gingiva zu einer submukosalen Aktivität, die eine periimplantäre mechanische Irritation des Weichgewebes bedinge. Dr. De Santis stellte verschiedene Problemlösungen zur Wiederherstellung einer keratinisierten Gingiva dar. Er räumte aber ein, dass all diese Möglichkeiten auch ihre Einschränkungen fänden. Auf der Suche nach einer gut vorhersagbaren und möglichst atraumatischen Methode zur Herstellung einer keratinisierten Gingiva, testete die Gruppe von Prof. Nocchi eine neue Kollagenmatrix. Grundgedanke war, die Heilungskaskade über die Matrix zu steuern und positiv beeinflussen zu können. Hierzu wurde eine neuartige Kollagenmatrix auf das Periost aufgelegt, die Wundränder an der Kollagenmatrix befestigt und die Kollagenmatrix einer offenen Einheilung überlassen. Nach

vier Wochen war nicht nur die gesamte Matrix mit neuem Gewebe bedeckt, sondern auch ein deutlicher Volumengewinn an Weichgewebe feststellbar. Auch anhand von histologischen Untersuchungen konnte Dr. De Santis zeigen, dass die neue Kollagenmatrix alle vier Schritte der Heilungskaskade beeinflusste (siehe Tab. 2). Prof. Neukam (Erlangen) berichtete über Knochenersatzmaterialien als Matrix zur Hartgeweberegeneration. Er präsentierte Daten aus einer Tierstudie (Schwein), bei denen jeweils definierte Knochendefekte in die Schädelkalotte gesetzt wurden, die dann mit verschiedenen Knochenersatzmaterialien aufgefüllt und anschließend nach verschiedenen Einheilungszeiten histologisch ausgewertet wurden. Anhand der Versuche machte er deutlich, dass Knochenersatzmaterialien (z. B. Bio-Oss) nach 26 Wochen vollständig integriert waren.

Er betonte, dass die knöcherne Durchbauung entscheidend von der Wertigkeit des knöchernen

Lagers abhängig sei. Die Kieferhöhle sei beispielsweise ein gutes Lager, deshalb würden bei den Sinusbodenelevationen solche Materialien gerne eingesetzt.

In einer weiteren experimentellen Studie zur Sinusbodenelevation – ebenfalls am Schwein – stellte Prof. Neukam fest, dass der autologe Knochen nach 180 Tagen nur noch zu 60% vorhanden war. Anders bei Bio-Oss: hier war nach 180 Tagen der Volumenerhalt wesentlich stabiler und auch der Knochenimplantatkontakt war in diesem Fall höher als bei autologem Knochen.

Die Frage, ob resorbierbare Knochenersatzmaterialien Vorteile böten, wurde in einer Vergleichsstudie von α - und β -Trikalziumphosphaten untersucht. Auch hier wurde wieder das Schwein als Versuchstier gewählt. Nach 52 Wochen waren beim α -TCP noch 25% des Materials und beim β -TCP noch 15% des Materials vorhanden. Das machte deutlich, dass auch die Resorption von TCPs einen langen Zeitraum in Anspruch nahm. In



Gruppenbild der Referenten v.l.n.r.: Prof. Dr. R. Schmelzeisen, Prof. Dr. F. Neukam, Prof. Dr. Y. Enomoto, Th. Braun, Dr. M. Peetz, Prof. Dr. I. Becker, Dr. D. De Santis, PD Dr. Dr. H. Terheyden.



Industrieausstellung in der Tagungspause.

IMPLANTOLOGIE ZEITUNG

MONATSEITUNG FÜR
ORALE IMPLANTOLOGIE

Anforderung an Membranen

- Biokompatibilität
- keine Immunantwort, Sensibilisierung oder chronische Entzündungen, die die Wundheilung beeinflusst oder eine Gefahr für den Patienten darstellt
- Barrierefunktion
- wenn möglich, mit Serumdurchtritt
- Gewebeintegration
- Platzhalterfunktion

Tabelle 1

IMPLANTOLOGIE ZEITUNG

MONATSEITUNG FÜR
ORALE IMPLANTOLOGIE

Neue angewandte Kollagenmatrix

- begünstigte die Hämostase in der mukogingivalen Chirurgie
- reduzierte die Entzündung und die Bildung von Granulationsgewebe im Falle von Periimplantitis
- zeigte eine Volumenzunahme der periimplantären keratinisierten Gingiva durch die dreidimensionale Kollagenmatrix
- deutete auf eine geringere Narbenbildung

Tabelle 2



klinischen Untersuchungen zeigte sich dann auch noch, dass nach sechs Monaten das Regenerat mit diesen Materialien nicht knöchern durchbaut war, sondern eine weiche Konsistenz aufwies. Histologische Untersuchungen der Bohrkernne nach sechs Monaten Einheilzeit zeigten um die TCP-Partikel, an denen Auflösungsprozesse erkennbar waren, eine bindegewebige Struktur. „Dort wo resorbiert wird, war keine Knochenhartschicht feststellbar“, resümierte Prof. Neukam diese Ergebnisse. Die weiche Konsistenz des Bohrzylinders erklärte sich durch die resorptiven Vorgänge am Knochenersatzmaterial.

Zuletzt berichtete Prof. Neukam über seine Untersuchungen zur biologischen Steigerung der Knochenregeneration. Wiederum im Schwein wurden die Knochendefekte in der Schädelkalotte mit Knochenersatzmaterial und PRP unter Zugabe von autologem Knochen behandelt. Bei diesen Versuchen wurden zwei unterschiedliche Methoden der PRP-Aufarbeitung berücksichtigt. Generell verwies er auf die hohe Schwankungsbreite, die bei der Herstellung von PRP aufgetreten sei.

Die histologischen Untersuchungen nach 2, 4, 12 und 26 Wochen zeigten, dass ausschließlich in der Kombination von autologem Knochen und PRP in der Frühphase (zwei bis vier Wochen) eine Stimulation der Knochenregeneration festzustellen war. Die Kombination von Knochenersatzmaterial mit PRP zeigte keine Stimulierung der knöchernen Regeneration. „Teilweise“, so Prof. Neukam, „waren die Werte des neugebildeten Knochens sogar niedriger als ohne die Beimengung von PRP.“ Dies sei auch nicht überraschend, da die Wirkung der Wachstumsfaktoren im PRP von der Anwesenheit von Zielzellen abhängig sei, die in einem Knochenersatzmaterial fehlen. PD Dr. Dr. Terheyden (Uni Kiel) präsentierte seine Ergebnisse zu den Untersuchungen:

„Biologischen Faktoren im direkten Vergleich“: autologer Knochen, BMP und PRP. Zu Beginn seines Vortrages erklärte der Referent, dass auch postnatal beeindruckende Regenerationsmöglichkeiten in der Natur bestünden. Die Wissenschaft habe die Aufgabe, die Schlüssel zu diesen Möglichkeiten zu suchen und am Patienten nutzbar einzusetzen.

Die natürliche Regeneration sei als Prozess zu sehen, bei dem verschiedene Abläufe miteinander verbunden sind:

1. Exudative Phase: Bildung des Blutgerinnsels (unspezifische Stufe)
2. Besiedlung mit Osteoblasten (erste knochen-spezifische Stufe der Knochenheilung)
3. Matrixbildung durch Andockung der Osteoblasten an vorhandene Strukturen (Spongiosabälkchen)
4. Konkurrenz (Einwachsen von Fibroblasten).

Diese verschiedenen Abläufe stellten u. U. aber auch gewisse Engpässe in der Regenerationsphase dar. Terheyden betonte, dass aber alle diese Stufen funktionieren müssten, damit ein Defekt vollständig ausheile. Es könne zwar auf jede einzelne Stufe von außen eingewirkt werden, jedoch sei zu überlegen, ob die Optimierung einer Phase alleine eine Verbesserung des Gesamtergebnisses brächte. Deshalb sei es besser, den Gesamtprozess zu optimieren.

PD Dr. Dr. Terheyden erläuterte anschließend, warum die Auswahl des geeigneten Trägermaterials so wichtig sei. Dazu präsentierte er Daten aus wissenschaftlichen Untersuchungen, bei denen er verschiedene Knochenersatzmaterialien in Verbindung mit rhOP1 getestet hatte. Dabei konnte er feststellen, dass in allen entscheidenden Parametern wie:

- Augmentationshöhe
- Knochenkontakt zu den Partikeln
- Knochenbildungsgeschwindigkeit

deutliche Unterschiede festzustellen waren. Die Bedeutung des Zusammenspiels von Trägermaterial und rhOP1 für die Implantologie untersuchte Terheyden an Göttinger Minischweinen. An diesem Tiermodell wurden Sinus-Lift-OPs mit gleichzeitiger Insertion von Implantaten (ITI 4.1) durchgeführt. Augmentiert wurde mit 3 ml Bio-Oss® und 420 g rhOP1.

Nach sechs Monaten wurden die Tiere geopfert und die augmentierten Bereiche histologisch untersucht. Bereits nach diesem Zeitraum war die Knochenbildung sowohl auf der Kontrollseite (nur Bio-Oss®) als auch auf der Testseite (Bio-Oss® + rhOP1) abgeschlossen. Allerdings war die Osseointegrationsrate auf der Testseite deutlich höher als auf der Kontrollseite (Testseite ca. 80 %/Kontrolle ca. 32 %).

In einem zweiten Versuchsansatz wurde ebenfalls am Minischwein die Kombination von Bio-Oss® + rhOP1 gegen den Goldstandard autologer Knochen verglichen. Die eingebrachte Menge rhOP1 waren wieder 420 g.

Bemerkenswert war, dass sich in der Auswertung der Augmentationshöhe zeigte, dass die Kombination von Bio-Oss® + rhOP1 dem autologen Knochen überlegen war – denn nur diese Kombination zeigte eine deutliche Steigerung der Augmentationshöhe gegenüber der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass interessanterweise eine Stimulierung des autologen Knochens durch rhOP1 nicht möglich ist.

Eine Erklärung gäbe es dafür noch nicht! Im gleichen Tiermodell untersuchte Terheyden auch die Wirkung von PRP. In der ersten Versuchsreihe konnte er – im Gegensatz zu rhOP1 – keine osteoinduktive Wirkung für PRP nachweisen. Auch auf die Augmentationshöhe zeigte PRP keinen Effekt. Ohne die Zugabe von autologem Knochen seien keine Effekte auf die Knochenregeneration zu erwarten.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden deshalb am Minischwein Vergleichsstudien durchgeführt, bei denen mit einer Mischung aus 50 % autologer Spongiosa (Hüfte) und 50 % Bio-Oss® augmentiert wurde. Die Ergebnisse zeigten einerseits einen positiven Effekt auf die Knochen-dichte, andererseits aber einen negativen Effekt auf den Implantat-Knochen-Kontakt.

Es konnte kein signifikanter Effekt hinsichtlich der Augmentationshöhe festgestellt werden. In diesen experimentellen Studien konnte der Sinn des PRP-Verfahrens für die Knochenregeneration nicht erbracht werden. Terheyden betonte, dass die Anwendung von PRP keine Alternative zu rhOP1 darstelle.

Prof. Enomoto (Tokyo) berichtete über seine langjährigen experimentellen und klinischen Studien mit dem gentechnologisch hergestellten humanen BMP-2. Seine Zusammenarbeit auf dem Gebiet der „bone morphogenetic proteins“ reicht über die USA bis nach Europa. Voraussetzung für eine klinische Anwendung von rhBMP-2 waren intensive Untersuchungen an Primaten. Prof. Enomoto präsentierte Ergebnisse einer Affenstudie. Bei den Versuchstieren wurden große Defekte im Unterkiefer gesetzt. Nach der Ausheilung unter Anwendung von rhBMP-2 (Trägermaterial Polyactin) wurden in dem regenerierten Knochen Implantate fixiert, die dann nach der Osseointegration auch funktionell belastet wurden. Über den gesamten Behandlungszeitraum von 52 Wochen wurden radiologische Kontrollen und histologische Untersuchungen durchgeführt. „Interessant war“, so Prof. Enomoto, „dass bei diesen Untersuchungen festgestellt wurde, dass bei älteren Affen keine Wirkung von rhBMP-2 festzustellen war. Erst die Kombination von Trägermaterial + rhBMP-2 + Knochenmark brachte wieder den gewünschten Effekt.“ Prof. Enomoto erklärte, dass offensichtlich bei den älteren Primaten die Zielzellen fehlten, auf die rhBMP-2 wirken konnte. Durch die

Zugabe von Knochenmark sei dieser limitierende Faktor dann ausgeglichen worden. Diese Ergebnisse verdeutlichten, dass auch BMPs keine „Wunderwaffe“ in der Regeneration darstellen, sondern auch hier alle biologischen Voraussetzungen berücksichtigt werden müssen. Einen völlig neuen Ansatz in der Regeneration, sowohl des Hart- wie auch des Weichgewebes, brachten die beiden letzten Vorträge.

Dr. Dr. Schimming (Uni Freiburg) präsentierte Ergebnisse zu „Tissue engineering in der klinischen Anwendung von Mundschleimhauttransplantaten.“ Zu Beginn erklärte der Referent, dass das tissue engineering einen Lösungsansatz für die Probleme der Transplantation von Mundschleimhaut oder Spalthaut darstelle. Die Probleme dieser Techniken, wie sie bereits von Dr. De Santis geschildert wurden, ließen sich auch von der Arbeitsgruppe in Freiburg bestätigen. Ziel der Anwendung von in Gewebekultur gezüchteter Mundschleimhaut sei eine deutlichere Verringerung der Entnahmemorbidität und der ästhetischen Verbesserung.

Dr. Schimming stellte eine Reihe von Indikationen vor, in denen bereits heute Mundschleimhauttransplantate ihre Anwendung finden. So konnte er im Bereich der präprothetischen Chirurgie und Implantologie Fälle vorstellen, bei denen nach umfangreichen rekonstruktiven Maßnahmen z. B. nach Tumorentfernung große Weichgewebsdefizite vorlagen. In solchen Fällen mussten oft Flächen von mehr als 10 cm² mit einer neuen Mundschleimhaut gedeckt werden. Die Vorteile von gezüchteter Mundschleimhaut gegenüber Transplantaten wurden in diesen Fällen deutlich. Jedoch trat auch bei der gezüchteten Mundschleimhaut die Gewebeschrumpfung auf und der Gewinn an Gewebemasse war eingeschränkt.

Prof. Schmelzeisen (Uni Freiburg) stellte das standardisierte Vorgehen bei der Sinus-Lift-Operation in der Klinik in Freiburg vor. Eine Auswertung des Patientenguts von 200 Sinus-Lift-OPs zeigte, dass in der Klinik zu 66% Patientenfälle mit den Resorptionsklassen fünf und sechs behandelt werden. Die Methode der Wahl stelle deshalb immer noch die Entnahme von Hüft-spongiosa mit einer Stanze dar. Diese Methode könne nicht als grundsätzlich atraumatisch bezeichnet werden, da viele Patienten über postoperative Beschwerden für Tage oder sogar Wochen klagten.

Zur Vermeidung frühzeitiger Resorption dieses Materials würde in zunehmendem Maße Bio-Oss® beigemischt.

Prof. Schmelzeisen betonte, dass gerade bei den hochatrophierten Fällen das tissue engineering eine interessante Alternative darstelle. Die Entnahme von Zellen könne minimalinvasiv erfolgen; benötigt würde nur ein etwa 1 mm großes Gewebestück des Periosts, das aus der Weisheits-zahnregion unproblematisch entnommen werden könne. Dieses Gewebestück würde – wie auch bei den Mundschleimhauttransplantaten – in Zellkultur vermehrt und anschließend ein biologisches Trägermaterial mit diesen Zellen besie-

delt. Prof. Schmelzeisen erklärte den interessierten Teilnehmern: „Nach etwa sechs Wochen erhält man auf diese Weise etwa 5 mm große ‚Chips‘, die eine knorpelähnliche Konsistenz haben. In diesem gezüchteten Transplantat befinden sich etwa 1,5 Mio. Knochenzellen.“ – „Allerdings“, so Schmelzeisen, „bräuchte man für eine Sinus-Lift-OP etwa 6 dieser ‚Chips‘.“ Bisher wurden in der Klinik in Freiburg 19 Sinus-Lift-OPs mit gezüchtetem Knochen durchgeführt. Dabei ging ein Transplantat auf Grund einer Entzündung verloren und bei vier Patienten konnte nur ein ungenügendes Knochenangebot für eine nachfolgende Implantation geschaffen werden. Insgesamt konnten aber bei acht Patienten ein ausreichendes Knochenangebot drei Monate nach Einbringen des gezüchteten Knochens erreicht werden. Prof. Schmelzeisen betonte, dass sich in diesem Patientengut eine Reihe von Problemfällen befanden und dass mit der Methode sicherlich in Zukunft noch bessere Ergebnisse zu erzielen wären. Ziele für die Weiterentwicklung des tissue engineering beim Knochen seien die Vorbeugung der Resorption und die höhere mechanische Stabilität. Hierbei spiele wiederum die Frage der Matrix eine entscheidende Rolle. Als Zukunftsvision könne man sich die Präfabrikation dreidimensionaler Matrixstrukturen, die vor der Besiedelung mit Zellen schon auf die Defektmorphologie getrimmt wurden, vorstellen. Das Ergebnis in Kombination mit den gezüchteten Zellen wäre dann ein autologes, aber hochgradig individualisiertes Produkt zur knöchernen Regeneration.

Prof. Schmelzeisen resümierte die Ergebnisse aus dem tissue engineering: „Es ist sicherlich der Anfang einer interessanten und vielversprechenden Entwicklung, die aber vom Praxisalltag noch ein gutes Stück entfernt ist.“

Fazit

Das Osteologie-Symposium in Baden-Baden war zum einen eine Standortbestimmung der jetzigen Möglichkeiten der Hart- und Weichgeweberegeneration, zeigte zum anderen aber auch interessante Zukunftsperspektiven auf. Die gesamte Palette der Hart- und Weichgeweberegeneration wurde besprochen und die ca. 4.300 Teilnehmer dieses Kongresses wurden immer wieder mit neuen interessanten Therapievor-schlägen oder Aufbau-materialien konfrontiert. Bedenkt man, dass heute noch viele Patienten gerade bei größeren regenerativen Maßnahmen den chirurgischen Eingriff ablehnen, so kommt den neuen Möglichkeiten mit biologischen Faktoren und die Züchtung von Hart- und Weichgewebe eine enorme Bedeutung zu. Mit diesen minimalinvasiven Methoden könnten Rekonstruktionen wesentlich patientenfreundlicher durchgeführt werden. Mit den aktuellen Forschungsergebnissen wurde aber auch deutlich, dass nur im Zusammenspiel von Matrix, biologischen Faktoren und Zellen entscheidende Durchbrüche zu erzielen sind. ♦

ANZEIGE

**IMPLANTAT ~ PROTHETISCHE
KOMPETENZ in Europa**

Zahnärztliche Vereinigung
für Implantatplanung u. -prothetik e.V.

040 723 707 18
info@prolab-euro.com
www.prolab-euro.com