

Neue Aspekte innovativer Knochenwachstumsverfahren

BLZK-Förderpreis 2008 ging an Forschergruppe der TU München

Ein Beitrag von Michael Stöhrer, München

Der wissenschaftliche Förderpreis der BLZK 2008 ging in diesem Jahr an eine Autorengruppe der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Klinikum Rechts der Isar, TU München, bestehend aus Michael Stöhrer, Oberarzt PD Dr. med. Dr. dent. Andreas Kolk, Univ.-Prof. Dr. med. dent. Herbert Deppe und PD Dr. rer. nat. Christian Plank. Sie erhielten die Auszeichnung für ihre Arbeit „Neue histomorphometrische, histologische und mikroradiographische Aspekte innovativer Knochenwachstumsverfahren: Nukleinsäuretransfer versus rekombinantes Protein BMP-2 aus Titan-Implantatoberflächen“ im Rahmen des Festaktes zur Eröffnung des 49. Bayerischen Zahnärztetages (siehe BZB 11/2008, Seite 13).

Im Folgenden werden die Ausgangssituation und die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchung kurz zusammengefasst.

Ausgangssituation

Die vollständige Rekonstruktion eines Knochenareals beziehungsweise die Stimulation der Knochenregeneration und -neubildung sind elementare Bestandteile der rekonstruktiven Chirurgie, insbesondere der des Gesichtsschädels, die auch die Spalt- und zahnärztliche Chirurgie umfasst. Die Verwendung körpereigenen Gewebes ist aufwendig, teils mit hohem Risiko für den Patienten verbunden und demnach oft nicht die Therapie der Wahl. Betroffen sind hier vor allem Patienten, die aufgrund von Vorerkrankungen oder Vorbehandlungen schlechte vaskuläre Verhältnisse aufweisen, wodurch das Einheilen eines Transplantates oder Implantates erheblich gefährdet oder sogar verhindert wird. Die Verbesserung beziehungsweise Beschleunigung der Osseointegration alloplastischer Implantate stellt daher eine große Herausforderung dar.

In der modernen Zahnheilkunde nimmt die Therapie des Zahnverlustes mithilfe dentaler Implantate einen immer größeren Stellenwert ein. Es besteht in allen Altersschichten der Wunsch nach optimaler dentaler Rehabilitation, so dass insbesondere im hohen Lebensalter aufgrund ungünstiger Knochen-

verhältnisse (zum Beispiel in Verbindung mit Osteoporose) die Gefahr eines vorzeitigen Implantatverlustes erhöht ist. Erschwerend kommt hinzu, dass dentale Implantate permanent den Keimen der kontaminierten Mundhöhle ausgesetzt sind, was im Gegensatz dazu in der Traumatologie, zum Beispiel bei Endoprothesen, die nach Einheilung von körpereigenem Gewebe umgeben sind, nicht der Fall ist. Die Kontaktfläche zwischen Knochen und Implantat stellt den limitierenden Faktor hinsichtlich der langfristigen Stabilität dar, da es durch Kaugewebungen zu starken Druck- und Scherkräften kommt und somit hohe Belastungen auftreten.

Eine nicht unerhebliche Anzahl an Implantaten geht innerhalb von zehn Jahren durch den Verlust des stabilen Implantatinterfaces verloren, etwa 30 bis 40 Prozent der Implantate weisen nach zehn Jahren Komplikationen auf, was die Notwendigkeit der Verbesserung einer körpereigenen Knochen-Implantatverbindung durch zusätzliche exogene Stimulation in den Vordergrund stellt. Osteoinduktiv beschichtete Implantatoberflächen stellen somit zukünftig eine bahnbrechende Indikationserweiterung dentaler Implantate insbesondere bei kompromittierten Knochenverhältnissen dar.

Untersuchungsanordnung

Der aus zahlreichen Studien bekannte positive osteoinduktive Effekt des Wachstumsfaktors Bone morphogenic protein-2 wurde deshalb in einem nicht viralen Genvektormodell zur lokalen Freisetzung des Plasmides (also der DNA) dieses Wachstumsfaktors experimentell an beschichteten Titan-Implantatoberflächen am Rattenunterkiefer untersucht. Hierbei wurde der geschützte Genvektor COPROG (Copolymer Protected Gene Vector) in verschiedenen Konzentrationen in mit Poly(D,L)-Laktid (PDLLA, RO 203) beschichtete Titanoberflächen stabil integriert. Diese Konstrukte wurden in den Rattenunterkiefer implantiert, um in den Zellen im Bereich des Knochendefektes eine lokal begrenzte Expression von BMP-2 zu induzieren. Dem gegenüber sollte die Wirkungsweise der direkten Applikation des in iden-



Abb. 1a bis c: Klinische Darstellung der Knochenregeneration am 56. Tag im Defektbereich
 a) links oben: Regelrechte Knochenregeneration mittels COPROGS/BMP-2 Plasmid (2,5 µg)
 b) rechts oben: Überschießende (heterotope) Knochenneubildung im Bereich der Massetermuskelschlinge in der rhBMP-2 Gruppe
 c) links unten: Vollständig ausbleibende Knochenneubildung in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$)

tischer Weise in PDLLA integrierten rekombinanten Proteins rhBMP-2 geprüft werden. Zum Vergleich wurden Kontrollgruppen mit Titanimplantaten behandelt, auf deren Oberfläche einerseits natives PDLLA und andererseits Reportergene aufgetragen wurden. Die Implantation der beschichteten Titanfolien erfolgte beidseits über sogenannte Critical size-Defekte (Defekte, die nicht von selber regenerieren) an der Mandibula bei sechs Monate alten Ratten. Die Opferungszeitpunkte fanden am 7., 14., 28., 56. und 112. Tag post operationem statt.

Untersuchungsergebnisse

Durch die radiologischen und histomorphometrischen Untersuchungen konnte eine gegenüber den Kontrollgruppen gesteigerte, im zeitlichen Verlauf kontinuierlich zunehmende Durchbauung der Critical size-Defekte nachgewiesen werden und bestätigte die mikrocomputertomographisch gewonnenen Erkenntnisse. Höhere Plasmidkonzentrationen führten möglicherweise aufgrund von toxischen Nebeneffekten zu einer signifikant geringeren Knochenneubildung gegenüber den niedrigen Konzentrationen. Zusätzlich konnte durch diese beiden Verfahren der Unterschied zwischen anteriorem und posteriorem Defektbereich, das heißt die Abhängig-

keit der knöchernen Konsolidierung vom Vorhandensein entsprechender Zielzellen, zum Beispiel nahe dem Parodont der Schneidezahnwurzel der Ratte, gezeigt werden. Die durch das rekombinante Protein rhBMP-2 geförderte Knochenregenerationsmenge erfolgte signifikant stärker als in den Plasmidgruppen, jedoch nicht beschleunigt und unkontrolliert mit zusätzlicher ektopter Knochenneubildung (Abb. 1a bis 2b). Die mit rh-

BMP-2 induzierte Gesamtknochenmenge nahm im zeitlichen Verlauf an Volumen ab. Histologisch konnten diese Gegebenheiten der beiden großen Behandlungsgruppen anhand verschiedener Färbungen wie Levai-Laczko, HE, Trichrom-Masson-Goldner (TMG) und von Kossa gezeigt werden, wobei sich die TMG-Färbung als am aussagekräftigsten herausstellte, da sie aufgrund der dünneren Schnittdicke gegenüber den anderen Färbemethoden im zellulären Bereich bessere Beurteilungen zuließ. Der gegenüber der Kontrollgruppe gesteigerte osteoinduktive Effekt ohne überschießendes Wachstum der Plasmidgruppen führte zu strukturierter kompakter Knochenmatrix, während das rekombinante Protein rhBMP-2 zu einer unstrukturierten Knochenneubildung führte, deren Struktur über lange Zeiträume eher unphysiologisch blieb. Diese Erkenntnisse konnten zusätzlich anhand der mikroradiographischen Untersuchung nachvollzogen werden, wobei mithilfe der relativen Knochendichte die unterschiedliche Qualität des mittels verschiedener Methoden neu gebildeten Knochens im zeitlichen Verlauf erfasst werden konnte.

Ausblick

Die in diesem Experiment verwendete Beschichtungstechnologie von Implantatoberflächen konnte erfolgreich zur gezielten Implantateinheilung und damit zur Knochenregeneration eingesetzt werden, was mittels unterschiedlicher Verfahrenstechniken quantitativ und qualitativ nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse steht die Übertragung dieses Beschichtungsverfahrens auf humane Implantate an.

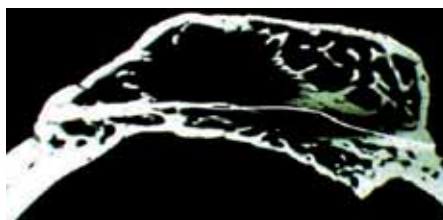
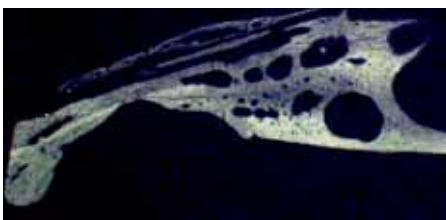


Abb. 2a und b: Mikroradiographische koronare Darstellung der Knochenregeneration am 56. Tag im Defektbereich
 a) links: Regelrechte Knochenregeneration mittels COPROGS/BMP-2 Plasmid (2,5 µg)
 b) rechts: Überschießende (heterotope) Knochenneubildung im Bereich der Massetermuskelschlinge in der rhBMP-2 Gruppe