

KNOCHENAUGMENTATIONEN TEIL 3: TISSUE-ENGINEERING

Die dritte und letzte Folge unserer kurz & schmerzlos-Reihe zur Knochenaugmentation widmet sich dem Tissue-Engineering. Tissue-Engineering ist ein wichtiger Teilbereich der Medizintechnik, schließt die Lücke zwischen Medizin und Ingenieurwissenschaften und vereint multidisziplinär eine Vielzahl von Disziplinen, wie den naturwissenschaftlichen Grundlagenfächern Biologie, Chemie und Physik bis hin zur Genetik oder auch zur Werkstoffkunde und Feinmechanik. Die Organspende-Skandale der neueren Vergangenheit und die Tatsache, dass menschliches Knochen- und Weichgewebe nicht unbegrenzt für die Rekonstruktion großer Defekte zur Verfügung steht, haben den Trend verstärkt, autologe, allogene oder xenogene Transplantate durch Tissue-Engineering körpereigener Zellen zu ersetzen. Vor diesem Hintergrund und durch die Entwicklungen im Bereich der molekularen Zellbiologie und der Nanotechnologie, könnte Tissue-Engineering auch in der zahnmedizinischen Forschung und Praxis zukünftig einen wichtigen Platz einnehmen. Seitdem die Gewinnung pluripotenter mesenchymaler Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC) auch aus Fett-, Muskel- oder Pankreasgewebe statt Embryonalgewebe möglich ist [Zhang et al., 2011], bestehen keine ethischen Bedenken mehr, sie im Tissue-Engineering einzusetzen. Zentrale Ziele des Tissue-Engineering sind die Induktion des Wachstums des gewünschten Gewebes und die Konduktion, womit das gerichtete Zellwachstum zum Ersatz spezifischer äußerer Gewebe-, bzw. Organstrukturen gemeint ist. Ein induktiver Effekt lässt sich im Tierversuch zur Umwandlung von MSC in Knochenzellen mittels Beigabe von Hydroxylapatit (HA) oder BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) erzeugen [Mehrkens et al., 2012; Shah et al., 2013]. In weiteren tierversimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass unter bestimmten Voraussetzungen eine kontrollierte Abgabe wachstumsanregender Faktoren über einen längeren Zeitraum ermöglicht werden kann und dass die Knochenneubildung dadurch entscheidend verbessert wird [Matsumoto et al., 2012; Shah et al., 2013]. Formgebende Zellträger aus unterschiedlichen Materialien, so genannte „Scaffolds“, haben eine zentrale Bedeutung in der Gewebekonstruktion und ermöglichen ein gerichtetes Zellwachstum. Sie besitzen durch ihre dreidimensionale Form gute Voraussetzungen für die Anheftung und für ein gerichtetes Wachstum von MSC und führen sowohl in vitro [Frohbergh et al., 2012; Ning et al., 2013] als auch in vivo im Rahmen tierversimenteller Studien zu einer guten knöchernen Zelldifferenzierung [Fricain et al., 2013; Hofmann et al., 2013; Kohgo et al., 2011]. Materialien, die als Grundlage für Zellträger in vitro getestet wurden, waren unter anderem Gelatineschwämme [Hussain et al., 2012], Alginat-Hydrogele [Rubert et al., 2012] oder Kombinations-

nen aus Kollagen und HA [Ning et al., 2013]. In vitro [Lee et al., 2013b] und im Tierversuch [Fricain et al., 2013] wurden kombinierte Zellträger aus HA und Polysacchariden getestet, während Träger aus Nanofasern (PuraMatrix) [Allen et al., 2013; Kohgo et al., 2011], Seiden-Fibroinen [Hofmann et al., 2013], viralen Proteinhüllen [Matsumoto et al., 2012], oder resorbierbarem Kollagenschwamm [Lee et al., 2013a] erfolgreich im Tierexperiment angewendet werden konnten. In der letztgenannten Studie war die Verwendung des mit rekombinantem humanem BMP-2 angereicherten Kollagenschwamms gegenüber dem Einsatz autologen Knochens sogar überlegen, was sich in einer signifikant homogeneren Knochenneubildung zeigte. In einer klinischen Humanstudie hingegen brachte der Einsatz von Knochen aus Tissue-Engineering gegenüber autologem Knochen nicht den gewünschten Erfolg. Autologer Knochen aus Beckenkammtransplantaten führte im Rahmen einer Sinusbodenaugmentation und einer gleichzeitigen Implantatversorgung zu höheren Implantatüberlebensraten als die Knochen-Transplantate aus Tissue-Engineering [Voss et al., 2010]. In einer weiteren klinischen Humanstudie waren demgegenüber nach Sinusbodenaugmentation mit Knochen aus Tissue-Engineering und gleichzeitiger Implantatversorgung auch nach einem Follow-up von fünf Jahren keine Implantatverluste und eine gute Ausbildung trabekulären Knochens ohne krestale Höhenverluste festzustellen [Trautvetter et al., 2011]. Die Verwendung von Augmentaten aus rekombinantem menschlichem Wachstumsfaktor und Beta-Trikalziumphosphat führten in einer randomisiert kontrollierten klinischen Studie (RCT) zu ähnlich guten Ergebnissen, wie die Verwendung von Beta-TCP und autologem Knochen [Koch et al., 2010]. In einem weiteren RCT waren ebenfalls keine Unterschiede bei Sinusbodenaugmentation mit Transplantaten mit Knochen aus Tissue-Engineering und xenogenem Knochen im Vergleich zu Mischungen aus xenogenem und autologem Knochen und anschließender Implantatinsertion zu ermitteln [Hermund et al., 2012]. Tissue-Engineering mittels MSC [Jakobsen et al., 2013] oder MSC auf verschiedenen Zellträgern [Dahl et al., 2013] kann nach Ansicht der Autoren aktueller systematischer Reviews aufgrund der heterogenen Studienlage und des Fehlens von Langzeitergebnissen noch nicht als Alternative zu konventionellen Augmentationsverfahren betrachtet werden. Dass Tissue-Engineering in der Zahnmedizin sich derzeit mehrheitlich noch in der Erprobungsphase befindet, macht sich durch das Fehlen guter klinischer Langzeitstudien am Menschen bemerkbar. Trotz der rasch voranschreitenden Entwicklungen in der Medizintechnik könnte sicher noch eine gewisse Zeit vergehen, bis sich der Einsatz von Geweben aus Tissue-Engineering in der Zahnmedizin etabliert hat.

Narrative Reviews

Ozdemir T, Higgins AM, Brown JL.
Osteoinductive biomaterial geometries for bone regenerative engineering.

Curr Pharm Des. 2013;19(19):3446-55.

(»Osteoinduktive dreidimensionale Formen zur Knochenneubildung.«)

An mehr als 2,2 Millionen Menschen werden jährlich Eingriffe zur Knochenaugmentation durchgeführt. Autologer und allogener Knochen werden dabei häufig zur Rekonstruktion von Knochen-

defekten, bei Defektfrakturen oder Operationen im Bereich der Wirbelsäule eingesetzt. Da bei beiden Materialien unter anderem Probleme in Form einer geringen Verfügbarkeit auftreten können, könnte Knochen aus mesenchymalen Stammzellen alleine oder in Kombination mit Biomaterialien und Wachstumsfaktoren eine gute Alternative darstellen. In den Anfängen des Tissue-Engineering wurden resorbierbare mikrostrukturierte Polymeroberflächen eingesetzt, die charakteristische Oberflächenstrukturen wie die von Zellen aufwiesen. Diese Oberflächen hatten zwar osteokondutive

Eigenschaften und waren in der Lage, das Wachstum von Osteoblasten anzuregen, hatten aber keine osteoinduktive Potenz. Die Fähigkeit zur Osteoinduktion kann mittels neuer Verfahren, wie der Beimengung von nanokristallinem Hydroxylapatit oder mittels BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) erreicht werden. Neuere Tissue-Engineering-Oberflächen sind noch feiner strukturiert und regen, auch in Abwesenheit von entsprechenden Wachstumsfaktoren, die Differenzierung knochenbildender Zellen an.

Lienemann PS, Lutolf MP, Ehrbar M.
Biomimetic hydrogels for controlled biomolecule delivery to augment bone regeneration.
Adv Drug Deliv Rev. 2012 Sep;64(12):1078-89.
 (»Biomimetische Hydrogele zur kontrollierten Freisetzung von Biomolekülen für die Knochenregeneration.«)

Die knöchernen Regeneration knöcherner Defekte ist ein schwerwiegendes klinisches Problem. Auch wenn osteoinduktiv wirksame Wachstumsfaktoren wie BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) bereits im klinischen Einsatz sind, gilt die Transplantation autologen Knochens als die am besten vorhersehbare Methode und als Goldstandard zur Versorgung von Knochendefekten. Der Grund dafür ist darin zu suchen, dass eine effektive alternative Therapie nur mit sehr großen Mengen an Wachstumsfaktoren erreicht werden kann. Das verursacht nicht nur hohe Kosten, sondern kann auch zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Daher wurden Biomaterialien entwickelt, die eine dosierte Freisetzung von Biomolekülen über einen längeren Zeitraum zulassen. Das Prinzip orientiert sich an der biologischen Struktur der extrazellulären Matrix (extracellular matrix, ECM) und insbesondere an der dynamischen Interaktion zwischen Wachstumsfaktoren und ECM.

Ricci JL, Clark EA, Murrky A, Smay JE.
Three-dimensional printing of bone repair and replacement materials: impact on craniofacial surgery.
J Craniofac Surg. 2012 Jan;23(1):304-8.
 (»Dreidimensionale Druckverfahren zur Knochenregeneration und Ersatzmaterialien: Die Bedeutung für die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie.«)

Mittels bestimmter Verfahren, wie der „Direct write-Technologie“ lassen sich dreidimensionale Zellträger zum Tissue-Engineering leicht und präzise herstellen. Diese können als eine Kombination aus Knochentransplantat und Barrieremembran verstanden werden und enthalten komplexe Gitterstrukturen, die osteokonditiv wirken und das Einwachsen von Knochen fördern. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien zeigen, dass solche Zellträger in der Lage sind, auch große Defekte, beispielsweise im Kaninchenschädel, schnell knöchern ausheilen zu lassen. Der klinische Einsatz dieser Technologie könnte in naher Zukunft sowohl zur knöchernen Rekonstruktion von Alveolarfortsatzdefekten, als auch bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten erfolgen. In etwas fernerer Zukunft könnte eine Kombination der Träger-Technologie mit der kontrollierten Freisetzung von Wachstumsfaktoren oder pharmakologisch wirksamen Substanzen zur Rekonstruktion komplexer Defekte unterschiedlicher Gewebetypen ermöglicht werden.

Fallstudien, Fallserien

Yamada Y, Hara K, Nakamura S, Ueda M, Ito K, Nagasaka T.
Minimally invasive approach with tissue engineering for severe alveolar bone atrophy case.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2013 Feb;42(2):260-3.
 (»Minimalinvasive Versorgung einer schweren Alveolarfortsatzatrophie mittels Tissue-Engineering.«)

In dieser Fallstudie wird eine neuartige, minimalinvasive Methode mittels Tissue-engineering bei einem 58-jährigen Patienten mit schwerer Alveolarfortsatzatrophie vorgestellt. Die Augmentation erfolgte mit Knochen, der aus autologen mesenchymalen Stammzellen des Beckenkamms gewonnen wurde sowie Plättchenreichem Plasma als Wachstumsfaktor und einer Membran zur gesteuerten Knochenregeneration. Der krestale Höhengewinn betrug 4,2 mm. Nach einer Einheitszeit von 13 Monaten wurden drei Implantate mit einer Länge von 13 mm inseriert. Zwei Jahre nach Versorgung waren keine Anzeichen für eine Knochenresorption erkennbar.

Misch CM.
Bone augmentation of the atrophic posterior mandible for dental implants using rhBMP-2 and titanium mesh: clinical technique and early results.
Int J Periodontics Restorative Dent. 2011 Nov-Dec;31(6):581-9.
 (»Augmentation im atrophierten Unterkiefer-Seitenzahnbereich mittels rhBMP-2 und einem Titangitter vor Implantatversorgung: Operationstechnik und erste Ergebnisse.«)

Das Ziel dieser Fallserie war die Untersuchung, in wie weit sich die Verwendung eines azellulären Kollagenschwamms, angereichert mit rekombinantem humanem knochenmorphogenetischem Protein 2 (recombinant human bone morphogenetic protein 2 plus acellular collagen sponge, rhBMP-2ACS) und einem Titangitter zur Augmentation des atrophierten Unterkiefer-Seitenzahnbereichs als Behandlungsmaßnahme vor einer geplanten Implantatinserktion eignet. Fünf Patienten mit Alveolarfortsatzatrophie im Unterkiefer-Seitenzahnbereich wurden mit rhBMP-2ACS und einer geringen Menge Knochenersatzmaterial versorgt und der augmentierte Bereich mit Titangittern abgedeckt. Nach einer Einheitszeit von sechs Monaten erfolgte die Implantatversorgung. Alle 10 Implantate heilten symptomlos ein und konnten anschließend mit Einzelkronen versorgt werden.

In vitro-Studien

Trubiani O, Fulle S, Traini T, Paludi M, la Rovere R, Orciani M, Caputi S, Piattelli A.
Functional assay, expression of growth factors and proteins modulating bone-arrangement in human osteoblasts seeded on an anorganic bovine bone biomaterial.
Eur Cell Mater. 2010 Jul 21;20:72-83.
 (»Funktionaler Assay zur Expression von Wachstumsfaktoren und Proteinen und sein Einfluss auf die Anordnung von Knochen in menschlichen Osteoblasten bei Züchtung auf anorganischem Knochen boviner Herkunft.«)

Grundlegende Aspekte des Tissue-engineering von Knochen sind die chemische Zusammensetzung und die Form des formgebenden Gerüsts, da nicht nur die Zellanlagerung und das Zellwachstum, sondern auch insbesondere die Knochendifferenzierung, die Knochenbildung und die Vaskularisation verbessert werden müssen. Geistlich Bio-Oss (GBO) ist ein xenogenes Knochenersatzmaterial, das aus deproteinisiertem, sterilisiertem Knochen boviner Herkunft hergestellt wird. Es ist in chemischer und physikalischer Hinsicht identisch mit der mineralisierten Phase menschlichen Knochens. In der vorliegenden Studie wurden die Expression knochenspezifischer Proteine und Wachstumsfaktoren, wie Typ-I-Kollagen, Osteopontin, Sialoprotein des Knochens, Morphogenetisches Protein-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2), BMP-7 und die Neubildung von Osteokalzin aus menschlichen Osteoblasten (normal human osteoblasts, NH0st), die auf GBO gezüchtet worden waren, untersucht. Die Ergebnisse

lassen klar erkennen, dass das xenogene Trägermaterial nach vier Wochen die Zellproliferation, Zellmigration und Kolonisation der NHOst förderte. Auch der Knochenbildungsprozess wurde durch das bovine Knochenersatzmaterial gefördert, wie die energiedispersive Röntgenmikroanalyse und biochemische Analysen zeigten. Die Ergebnisse lassen hoffen, dass es sich bei GBO um ein biokompatibles, dreidimensionales Biomaterial handelt, das zum Tissue-engineering eingesetzt werden kann.

Glaum R, Wiedmann-Al-Ahmad M, Huebner U, Schmelzeisen R. Tissue engineering of composite grafts: Cocultivation of human oral keratinocytes and human osteoblast-like cells on laminin-coated polycarbonate membranes and equine collagen membranes under different culture conditions.

J Biomed Mater Res A. 2010 May;93(2):704-15.

(»Tissue-Engineering zusammengesetzter Transplantate: Co-Kultivierung humaner Keratinozyten aus der Mundhöhlenschleimhaut und humaner osteoblastenähnlicher Zellen auf Membranen aus Polykarbonat mit einem Laminin-Überzug und aus equinem Kollagen bei unterschiedlichen Kultivierungsvoraussetzungen.«)

Bislang wurden orale Keratinozyten und osteoblastenähnliche Zellen nicht gemeinsam auf demselben Trägermaterial gezüchtet. In der vorliegenden Studie wurden daher humane orale Keratinozyten und osteoblastenähnliche Zellen von fünf Testpersonen isoliert und auf Membranen gezüchtet, die auf der einen Seite mit Polykarbonat mit einem Laminin-Überzug und auf der gegenüberliegenden Seite mit equinem Kollagen beschichtet waren. Zellen wurden entweder statisch in einem Inkubator oder in einer Perfusionskammer kultiviert und nach einer, bzw. zwei Wochen hinsichtlich Zellproliferation und -morphologie mittels EZ4U-Tests, Lichtmikroskopie und Rasterelektronenmikroskopie analysiert. In quantitativer und qualitativer Hinsicht konnten, unabhängig von der Kultivierungsmethode, auf der equinen Kollagenmembran bessere Ergebnisse ermittelt werden. Unabhängig vom Trägermaterial war die Zunahme des Zellwachstums bei Kultivierung in der Perfusionskammer im Vergleich zur statischen Inkubation nach zwei Wochen signifikant niedriger als nach einer Woche Inkubationszeit. Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass die gleichzeitige Kultivierung oraler Keratinozyten und osteoblastenähnlicher Zellen auf demselben Trägermaterial möglich ist und dass sich equines Kollagen als Trägersubstanz besser als Kulturmedium eignet als lamininbeschichtetes Polykarbonat.

Li C, Zheng YF, Lou X.

Calcification capacity of porous pHEMA-TiO₂ composite hydrogels.

J Mater Sci Mater Med. 2009 Nov;20(11):2215-22.

(»Kalzifizierungsfähigkeit zusammengesetzter poröser pHEMA-TiO₂ Hydrogele.«)

Viele Untersuchungen haben sich mit der Bildung von Kalziumphosphaten auf Oberflächen aus synthetischen Polymeren bei orthopädischen oder dentalen Implantaten beschäftigt. In der vorliegenden Studie wurden die Eigenschaften eines neuartigen Titandioxid (TiO₂)-verstärkten porösen Poly2-Hydroxylmethac-

rylat-Hydrogels (poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogel, pHEMA) zur Bildung von Hydroxylapatit mittels Rasterelektronenmikroskopie und einer Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie untersucht. Die mechanische Widerstandskraft sowie die in vitro-Toxizität waren ebenfalls Untersuchungsgegenstand. Nach einer Inkubationszeit von 53 Tagen in einer künstlichen Körperflüssigkeit war durch die Beigabe von TiO₂-Partikeln die Fähigkeit des porösen pHEMA zur Bildung von Hydroxylapatit signifikant erhöht. Der Anteil von 7,5% TiO₂ wirkte sich nicht zelltoxisch aus.

Schlussfolgerung:

Die Beimengung von TiO₂-Partikeln fördert die Hydroxylapatit-Bildung auf porösen pHEMA-Oberflächen und kann sich als sehr nützlich für die Entwicklung von Gerüsten für ein Tissue-Engineering erweisen.

Pedersen TO, Blois AL, Xue Y, Xing Z, Cottler-Fox M, Frisstad I, Leknes KN, Lorens JB, Mustafa K.

Osteogenic stimulatory conditions enhance growth and maturation of endothelial cell microvascular networks in culture with mesenchymal stem cells.

J Tissue Eng. 2012;3(1):2041731412443236.

(»Begünstigende Bedingungen für die Knochenneubildung verbessern das Wachstum und die Reifung mikrovaskulärer Endothelzellen bei gleichzeitiger Kultivierung mit mesenchymalen Stammzellen.«)

Um die In vitro-Prävascularisation von Knochen aus Tissue-Engineering zu verbessern, wurde der Einfluss von Endothelzellen auf mesenchymale Stammzellen für die Ausbildung organotypischer Blutgefäße unter stimulierenden Bedingungen für das Knochenwachstum (osteogenic stimulatory conditions, OM) untersucht. Dazu wurden Endothelzellen und mesenchymale Stammzellen unter vier verschiedenen Versuchsbedingungen gemeinsam kultiviert und die Mineralisierung, die Ablagerung von extrazellulärer Matrix sowie die perivaskuläre Genexpression unter OM gemessen. Nach drei Tagen bereits konnten kapillarähnliche Netze und eine erhöhte Expression vaskulärer Marker beobachtet werden. Nach 15 Tagen waren alle Untersuchungsparameter signifikant erhöht. Gereifte Zellnetzwerke entwickelten unter OM Lumina, die mit einer Basalmembran aus Kollagen Typ IV-ähnlichem Material ausgekleidet waren und eine erkennbare Mineralisierung sowie eine erhöhte Genexpression aus mesenchymalen Stammzellen aufwiesen.

Schlussfolgerung:

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass unter OM die Ausbildung vaskularisierter Knochenimplantate mittels Tissue-Engineering gefördert wird.

Rubert M, Monjo M, Lyngstadaas SP, Ramis JM.

Effect of alginate hydrogel containing polyproline-rich peptides on osteoblast differentiation.

Biomed Mater. 2012 Oct;7(5):055003.

(»Effekt von Alginate-Hydrogel mit Polyprolin-angereicherten Peptiden auf die Osteoblastendifferenzierung.«)



Die bisher veröffentlichten Abstracts und Exzerpte der wissenschaftlichen Veröffentlichungen sind für pip-Leser jederzeit in den ePapers der pip auf www.pipverlag.de nachzulesen und zum Preis von nur € 4,49/ Ausgabe als App erhältlich in iTunes / App Store unter **pip**Verlag.

Bisher erschienen: Kurze Implantate (01/10), Extrakrionsalveole und Kammerhalt (02/10), Sofortbelastung und Sofortversorgung (03/10), Periimplantitis (04/10), Mini-Implantate (01/11), Weichgewebsmanagement (02/11), Bisphosphonate u. orale Implantologie (03/11), Sinusboden-Elevationen (04/11), PRP und PRGF (01/12), Biologische Breite (02/12), Systemische Erkrankungen (3/12), All on Four (4/12), Keramik in der Implantologie (1/13), Knochenaugmentationen, Teil 1: Techniken (2/13), Teil 2: Materialien (3/13)

Synthetische Peptide, die Polyprolin enthalten, führen unter In vitro-Bedingungen zur Induktion von Knochenbildung und Mineralisation. Unter In vivo-Bedingungen scheinen die angereicherten Peptide zu einer Verringerung der Knochenresorption zu führen. Alginat-Hydrogele bieten im wässrigen Medium durch ihre hochkompakte Struktur gute Möglichkeiten zur Zelladhäsion und -proliferation. Verbindungen aus Alginat-Hydrogelen und synthetischen Peptiden (P2, P5, P6) oder Emdogain® (EMD) wurden in der vorliegenden Studie als Oberflächenbeschichtung bei Knochen-Transplantaten untersucht. P5 führte zu erhöhten mRNA-Werten von alpha-8-Integrinen im Vergleich zu unbehandeltem Alginat-Hydrogel (Kontrolle). 21 Tage nach Kultivierung war erkennbar, dass der Einfluss synthetischer Peptide oder EMD zu einer Erhöhung der mRNA-Level von Osteopontin im Vergleich zur Kontrolle geführt hatte. Die Ausbildung von Osteokalzin mRNA war durch den Einfluss synthetischer Peptide im Vergleich zu EMD und der Kontrolle signifikant erhöht.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich Alginat-Hydrogel als Trägermaterial für die Freisetzung von synthetischen Peptiden und zur Beschichtung von Knochen-Transplantaten eignet.

Katayama A, Arano T, Sato T, Ikada Y, Yoshinari M. Radial-flow bioreactor enables uniform proliferation of human mesenchymal stem cells throughout a three-dimensional scaffold. Tissue Eng Part C Methods. 2013 Feb;19(2):109-16
 («Der Radial-Bioreaktor ermöglicht die einheitliche Proliferation humaner mesenchymaler Stammzellen in einem dreidimensionalen Zellträger.»)

Mesenchymale Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC) aus menschlichem Knochenmark konnten aufgrund ihrer pluripotenten Eigenschaften unter In vitro-Bedingungen in verschiedene mesodermale Gewebe differenziert werden. Um Gewebe und Organe auf künstlichem Weg herzustellen, ist es notwendig, die Proliferation der MSC anzuregen. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Radial-Bioreaktor (Radial-flow bioreactor, RFB) eingesetzt, um eine dreidimensionale Proliferation von MSC auf einem großen Zellträger zu induzieren. Dazu wurden MSC zunächst für 12 Stunden auf Trägern aus Typ I-Kollagen inkubiert. Anschließend wurden sie für eine Woche bei 37° C in die RFB zur Zellgerüstbildung eingebracht und unter dynamischen Bedingungen kultiviert. Als Kontrolle wurden MSC unter statischen Bedingungen kultiviert. Bei den MSC im RFB wurden im Vergleich zu den statisch kultivierten Zellen eine um 60% höhere Zunahme und eine einheitliche Verteilung auf den dreidimensionalen Trägern vorgefunden. Die Behandlung der MSC im RFB hatte keinen Einfluss auf die osteogene Potenz dieser Zellen.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse zeigen, dass die dynamische dreidimensionale Kultivierung im RFB die einheitliche Verteilung von MSC ermöglicht, ohne die zellulären Eigenschaften zu verändern, was den Nutzen der hier vorgestellten Technik zum Tissue-Engineering erkennbar macht.

Xia L, Feng B, Wang P, Ding S, Liu Z, Zhou J, Yu R. In vitro and in vivo studies of surface-structured implants for bone formation. Int J Nanomedicine. 2012;7:4873-81.
 («In vitro- und In vivo-Untersuchungen zum Einfluss von Implantatoberflächen auf die Knochenbildung.»)

Die Mikrooberflächenstruktur von Implantaten ist wichtig für die Osteointegration von Implantaten und entscheidend für den Erfolg der Implantattherapie. In der vorliegenden Studie wurden

die Osteoblastenreaktion und die Knochenneubildung auf drei unterschiedlichen Implantat-Oberflächenstrukturen untersucht. Verglichen wurden zwei Implantattypen mit Nanoröhren und Mikroporen (Test) sowie glatten Oberflächen (Kontrolle). In vitro konnten auf den mikrostrukturierten Implantatoberflächen eine verbesserte Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten, eine erhöhte Zellaggregation sowie eine verbesserte Fähigkeit zur Knochenbildung am Implantat-Gewebe-Interface beobachtet werden. Ausdrucksversuche ergaben vier Wochen nach Implantatinsertion eine erhöhte Verbundfestigkeit zwischen Implantaten mit mikrostrukturierter Oberfläche und umgebendem Knochen.

Mozafari M, Salahinejad E, Shabafrooz V, Yazdimamaghani M, Vashae D, Tayebi L. Multilayer bioactive glass/zirconium titanate thin films in bone tissue engineering and regenerative dentistry. Int J Nanomedicine. 2013;8:1665-72.

(«Der Einsatz dünner Mehrschichtfolien aus bioaktivem Glas/Zirkoniumtitanat zum Tissue-Engineering in der regenerativen Zahnmedizin.»)

In der vorliegenden Studie wurden dünne Schichten aus bioaktivem Glas/Zirkoniumtitanat mittels einer Sol-Gel-Sprühtechnik hergestellt. Die Oberflächeneigenschaften wurden mittels Rasterelektronenmikroskopie, Rasterkraftmikroskopie und mit reflektionspetroskopischen Verfahren untersucht. Mittels der vorgestellten Methode und dem Einsatz von Carboxymethylzellulose als Dispersionsmittel lassen sich homogene und feste Mehrschichtfolien herstellen, die bioaktive und biokompatible Eigenschaften besitzen und sich als Implantatbeschichtungen zum Schutz vor Abnutzung und Korrosion eignen.

Kim CS, Lee KJ, Kim JE, Park YG, Ryu JJ, Kim HR. Proteomic analysis of the biological response of MG63 osteoblast-like cells to titanium implants. Odontology. 2013 May 12. [Epub ahead of print]
 («Proteomanalyse der biologischen Reaktion osteoblastenähnlicher MG63-Zellen auf Titanimplantate.»)

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss verschiedener Titanoberflächen auf die Zellreaktion osteoblastenähnlicher MG63-Zellen untersucht. Zum Einsatz kamen eine glatte (smooth surface, S), eine grob gesandstrahlte und säuregeätzte (sandblasted with large grit and acid-etched surface, SLA) sowie eine mit Hydroxylapatit beschichtete Titanoberfläche (HA). Zellen, die auf rauen Implantatoberflächen gezüchtet wurden (SLA und HA), zeigten geringe Proliferations- und Differenzierungstendenzen. Die Proteomanalyse ergab bei Zellen auf SLA zusätzlich eine Hochregulation von Protocadherin-Beta 3-Vorstufen, des Kinase insert Domain-Rezeptors, des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-3-Rezeptors und von Insulin ähnlichem Wachstumsfaktor I. Auf der HA-Oberfläche dagegen konnte eine Höherregulierung der Zelladhäsions-Kinase, der Vorstufe der Kollagen Alpha-1(I)-Kette, von Kollagen Typ XI Alpha 2 und von Cadherin-11 festgestellt werden. Die genannten Proteine haben bekanntlich die Eigenschaft, bei der Adhäsion, dem Wachstum und der Differenzierung von Osteoblasten beteiligt zu sein.

Schlussfolgerung:

Die Oberflächeneigenschaften dentaler Werkstoffe sind in der Lage, die Expression von Proteinen, die für die Osseointegration verantwortlich sind, zu beeinflussen.

Shah NJ, Hyder MN, Moskowitz JS, Quadir MA, Morton SW, Seeherman HJ, Padera RF, Spector M, Hammond PT. Surface-mediated bone tissue morphogenesis from tunable nano-layered implant coatings. Sci Transl Med. 2013 Jun 26;5(191):191ra83.

(»Oberflächenvermittelte Knochenneubildung mittels einer steuerbaren Implantat-Nanobeschichtung.«)

In der vorliegenden Veröffentlichung wird eine gleichmäßige Mehrfach-Polymer-Beschichtung mit osteogener Potenz auf Implantaten im Nagetiermodell (Tibia der Ratte) vorgestellt. Die Beschichtung enthält Hydroxylapatit (HA) und BMP-2 (bone morphogenetic protein-2), welche gemeinsam die Differenzierung von Progenitorzellen des Knochenmarks in Osteoblasten anregen. Die gesteuerte Abgabe von BMP-2 an das umliegende Gewebe erfolgt über einen hydrolysierbaren Poly-Betaaminoester. Die kontrollierte Freisetzung des BMP-2 ermöglicht im Zusammenspiel mit HA die direkte Anlagerung trabekulären Knochens auf der Implantatoberfläche. Die gute Knochenanlagerung machte sich durch einen signifikant erhöhten Auszugswiderstand gegenüber konventionellen Implantaten ohne Beschichtung bemerkbar.

Schlussfolgerung:

Die neuartige Mehrfach-Beschichtung scheint die Gewebsintegration orthopädischer und dentaler Implantate zu fördern und vorzeitigem Implantatverlust vorzubeugen

Kam KR, Walsh LA, Bock SM, Ollerenshaw JD, Ross RF, Desai T. The Effect of Nanotopography on Modulating Protein Adsorption and the Fibrotic Response.

Tissue Eng Part A. 2013. [Epub ahead of print]

(»Effekt nanostrukturierter Oberflächen auf die Regulation der Proteinadsorption und auf die fibrotische Gewebsreaktion.«)

Mittels der Nanoimprint-Lithografie lassen sich nanostrukturierte Muster auf dünnen Polymerschichten herstellen. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss dieser Schichten auf die Proteinadsorption, die Morphologie und Proliferation von Fibroblasten sowie fibrotischer Marker untersucht. Ein Formverhältnis von > 5 resultierte in einer reduzierten Proteinadsorption, einer Abnahme der Fibroblastenproliferation und einer abgerundeten Zellmorphologie. Gleichzeitig konnte eine signifikante Abnahme der Genexpression von Kollagen 1 α 2, Kollagen 3 α 1 und von verschiedenen Wachstumsfaktoren, die mit einer fibrotischen Gewebsantwort verknüpft sind, nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse zeigen, dass bestimmte nanostrukturierte Oberflächen in der Lage sind, eine fibrotische Gewebsantwort zu beeinflussen und sich somit für Implantate oder Gerüste zum Tissue-Engineering eignen.

Man Y, Wang P, Guo Y, Xiang L, Yang Y, Qu Y, Gong P, Deng L. Angiogenic and osteogenic potential of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cell laden alginate microspheres.

Biomaterials. 2012 Dec;33(34):8802-11.

(»Angiogenes und osteogenes Potenzial von Plättchenreichem Plasma und mesenchymalen Stammzellen aus Fettgewebe in Mikrokugeln aus Alginat.«)

Die Hypothese dieser Studie war, dass eine Mischung aus Plättchenreichem Plasma (PRP) und Stammzellen aus Fettgewebe (adipose-derived stem cells, ADSC) in der Lage ist, Mikrokugeln aus Alginat osteogene und angiogene Fähigkeiten zu verleihen. In vitro-Versuche zeigten, dass PRP die Überlebensfähigkeit der Zellen verlängern konnte und die Zellmigration aus dem Innern der Alginat-Mikrokugeln an die Oberfläche förderte. In vivo-Experimente ergaben, dass in 10% der PRP- und in 15% der PRP-ADSC-Implantate Netzwerke aus Blutgefäßen entstehen konnten, die den Vaskularisations- und Mineralisationsprozess beschleunigten.

Gierloff M, Nitsche T, Adam-Klages S, Liebs K, Hedderich J, Gassling V, Wiltfang J, Kabelitz D, Acil Y.

In vitro comparison of different carrier materials with rat bone marrow MSCs.

Clin Oral Investig. 2013 Mar 6. [Epub ahead of print]

(»Reaktion mesenchymaler Stammzellen aus Ratten-Knochenmark auf unterschiedlichen Trägermaterialien: Ein In vitro-Vergleich.«)

Injizierbare oder implantierbare Zellträger, die mit autologen chondrogenen Zellen beschickt sind, stellen eine vielversprechende Möglichkeit zur Versorgung von Knorpeldefekten dar. Das Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich früher Effekte verschiedener Zellträger auf die metabolische Aktivität chondrogener mesenchymaler Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC). Dazu wurden pluripotente MSC aus dem Knochenmark von Ratten isoliert und auf die Zellträger von Tutodent®, Bio-Gide®, TissuFleece E und Belotero® Soft aufgebracht. Die besten Resultate hinsichtlich Zellproliferation und metabolischer Zellaktivität wurden auf TissuFleece E gemessen.

Frohbergh ME, Katsman A, Botta GP, Lazarovici P, Schauer CL, Wegst UG, Lelkes PI.

Electrospun hydroxyapatite-containing chitosan nanofibers cross-linked with genipin for bone tissue engineering. Biomaterials. 2012 Dec;33(36):9167-78.

(»Tissue-Engineering von Knochen mittels elektrogenespinnener Hydroxylapatit/Chitosan Nanofasern und Genipin.«)

Die Versorgung großer knöcherner Defekte stellt noch immer ein großes Problem in der Orthopädie und der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie dar, da autologer Knochen nicht unbegrenzt zur Verfügung steht und Knochenersatzmaterialien im Empfängergebiet häufig schlecht inkorporiert werden. Die fehlende Integrationsfähigkeit ist häufig auf das Fehlen von Periost zurückzuführen, welches Knochenvorläuferzellen enthält und das Knochenwachstum sowie die Knochenregeneration entscheidend beeinflusst. In der vorliegenden Untersuchung wurden Fasern aus Chitosan, die mittels Elektrosplein-Verfahren hergestellt wurden, mit Nanopartikeln aus Hydroxylapatit (HA) verbunden und mit Genipin vernetzt. Die Hypothese der Untersuchung war, dass mittels der Zusammensetzung der Zellträger ein Mikroumfeld geschaffen werden kann, das die physikalische Mineralstruktur und die mechanischen Eigenschaften der extrazellulären Matrix von nicht belastetem Knochen nachahmt und -ähnlich wie durch das Periost - die Osteoblastendifferenzierung und -reifung unterstützt werden. Der mittlere initiale Durchmesser der elektrogenespinnenen Fasern betrug 227 ± 154 nm und verstärkte sich nach Vernetzung mit Genipin auf einen mittleren Durchmesser von 335 ± 119 nm. Röntgenstrukturanalyse, Fourier transformierter Infrarotspektroskopie und energiedispersiver Röntgenspektroskopie bestätigten die charakteristischen Merkmale von HA auf den Chitosan-Fasern. Der Elastizitätsmodul der zusammengesetzten Zellträger ähnelte mit 142 ± 13 MPa dem von natürlichem Periost. Sowohl Zellträger aus Chitosan als auch zusammengesetzte Träger aus Chitosan und HA unterstützten die Adhäsion, die Proliferation und die osteogene Differenzierung von 7F2-osteoblastenähnlicher Zellen der Maus. Die enzymatische Aktivität alkaliner Phosphatase, einem frühen Marker für die Neubildung von Knochen, war bei den HA/Chitosan-Zellträgern mit einer 2,4fach erhöhten Aktivität in statistisch signifikanter Weise höher als bei den einfachen Chitosan-Trägern ($p < 0,05$). Auf den zusammengesetzten Zellträgern konnte nach zwei Wochen die höchste mRNA-Expression von Osteonektin gemessen werden, was auf eine hohe osteoinduktive Potenz der Zellträger hinweist.

Schlussfolgerung:

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die hier vorgestellten, elektrogenen Chitosan/HA/Genipin-Zellträger die mechanischen Eigenschaften von nicht belastetem Knochen sowie die Zelldifferenzierungseigenschaften von Periost besitzen. Solche Zellträger unterstützen die Differenzierung und Reifung osteoblastenähnlicher Zellen und eignen sich zur Behandlung von knöchernen Defekten im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich.

Lee JB, Park HN, Ko WK, Bae MS, Heo DN, Yang DH, Kwon IK. Poly(L-lactic acid)/hydroxyapatite nanocylinders as nanofibrous structure for bone tissue engineering scaffolds. J Biomed Nanotechnol. 2013 Mar;9(3):424-9.

(»Nanofaserstrukturen aus einer Kombination von Poly(L-Laktat) und Hydroxylapatit-Nanozyklindern als Grundlage für ein knöchernes Tissue-Engineering.«)

Poly(L-Laktat) (Poly(L-lactic acid), PLLA) ist ein biologisch abbaubarer und biokompatibler Polyester, der zur Herstellung von Zellträgern in der regenerativen Medizin eingesetzt wird. In der vorliegenden Untersuchung wurden zunächst mittels bestimmter Aminosäuren PLLA-Mikrozyklinder hergestellt. Anschließend erfolgte mittels eines Elektrosplein-Verfahrens die Herstellung von Fasern aus der Kombination von PLLA und Hydroxylapatit (HA). Dadurch wurde das Lösungsverhalten von Simvastatin beeinflusst, was dazu führte, dass seine Abgabe in die Umgebung kontrolliert erfolgen konnte.

Ning L, Malmstrom H, Ren YF.

Porous collagen-hydroxyapatite scaffolds with mesenchymal stem cells for bone regeneration.

J Oral Implantol. 2013 Apr 10. [Epub ahead of print]

(»Knochenneubildung aus mesenchymalen Stammzellen auf porösen Zellträgern aus Kollagen und Hydroxylapatit.«)

In der vorliegenden Untersuchung wurde zunächst ein Zellträger aus der Kombination von Kollagen (COL) und Hydroxylapatit (HA) hergestellt. Anschließend wurde der COL/HA-Zellträger mit mesenchymalen Stammzellen von Mäusen (mesenchymal stem cells, MSC) sowie menschlichen Stammzellen aus Parodontalfasern (human periodontal ligament stem cells, hPDLSC) beschickt. Die Kombination von COL/HA in einem Verhältnis von 80:20 und 50:50 regte die Anheftung von MSC und hPDLSC an, was das Potential dieser Technik zum knöchernen Tissue-Engineering unterstreicht.

Jin H, Park JY, Choi H, Choung PH.

HDAC inhibitor trichostatin A promotes proliferation and odontoblast differentiation of human dental pulp stem cells.

Tissue Eng Part A. 2013 Mar;19(5-6):613-24.

(»Der HDAC-Inhibitor Trichostatin A regt die Differenzierung menschlicher Stammzellen aus der Zahnpulpa zu Odontoblasten sowie deren Proliferation an.«)

Trichostatin A (TSA) ist ein wirkungsvoller Histon-Deacetylase-Inhibitor (histone deacetylase, HDAC) mit einem breiten Spektrum epigenetischer Aktivitäten, die unter anderem bekannt dafür sind, dass sie zur Differenzierung mesenchymaler Stammzellen beitragen. In der vorliegenden Studie wird gezeigt, dass TSA auch die in vitro-Proliferation und Differenzierung menschlicher Stammzellen aus der Pulpa (human dental pulp stem cells, hDPSC) beeinflusst und in vivo die Fähigkeit zur Odontoblastendifferenzierung und die Dentinbildung während der Zahnentwicklung erhöhen kann. TSA beschleunigte die In vitro-Bildung von Mineralisationskeimen und erhöhte die Genexpression von Dentin-Sialophosphoprotein, Dentin Matrix-Protein 1, Knochen-Sialoprotein und Osteokalzin. Bei Mäuseembryonen führte TSA in vivo zu einer Zunahme der Dentindicke und der Odontoblastenzahl sowie einer hohen Expression von Dentin-Sialoproteinen.

Schlussfolgerung:

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass TSA eine Schlüssel-funktion bei der Proliferation und Differenzierung von Odontoblasten aus hDPSC während der Zahnentwicklung innehat und beim Tissue-Engineering von Zahnhartgeweben verwendet werden kann.

Langenbach F, Naujoks C, Smeets R, Berr K, Depprich R, Kübler N, Handschel J.

Scaffold-free microtissues: differences from monolayer cultures and their potential in bone tissue engineering.

Clin Oral Investig. 2013 Jan;17(1):9-17.

(»Zellträgerfreie Mikrogewebe: Unterschiede zu einlagigen Kulturen und ihr Potenzial für ein knöchernes Tissue-Engineering.«)

Normalerweise werden Stammzellen in zweidimensionalen Kulturen gezüchtet, bevor sie mit Zellträgern kombiniert werden. Dadurch geht die endogene dreidimensionale Mikrozellstruktur verloren. Einlagige Zellsuspensionen, die auf Zellträger aufgebracht oder direkt in ihr Zielgebiet eingebracht werden, haben ihrerseits den Nachteil, dass anfänglich eine geringe Anzahl Zellen zur Verfügung steht und die Zellen sich nicht wie erwünscht am Zielort verteilen. Die Fragestellung in der vorliegenden Studie war, ob dreidimensionale Mikrogewebe eine Alternative zu einlagigen Zellkulturen darstellen können und das Potenzial zum knöchernen Tissue-Engineering aufweisen. Die Ergebnisse zeigen, dass im Gegensatz zu einlagigen Zellkulturen die osteogene Zelldifferenzierung dreidimensionaler Zellgewebe durch Interaktionen zwischen Integrinen und extrazellulärer Matrix sowie einer stärkeren autokrinen BMP-2-Bildung verbessert ist. Mikrogewebe tragen zudem nicht das Risiko in sich, durch Körperflüssigkeiten ausgewaschen zu werden und haben den weiteren Vorteil, dass eine größere Anzahl Zellen zielgenau implantiert werden kann.

Schlussfolgerung:

Zellträgerfreie Mikrogewebe sind durch ihre große Ähnlichkeit mit In vivo-Zellstrukturen und einem verbesserten osteogenen Differenzierungspotenzial eine vielversprechende Therapieoption beim knöchernen Tissue-Engineering.

Hussain A, Bessho K, Takahashi K, Tabata Y.

Magnesium calcium phosphate as a novel component enhances mechanical/physical properties of gelatin scaffold and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells.

Tissue Eng Part A. 2012 Apr;18(7-8):768-74.

(»Magnesium-Kalzium-Phosphat trägt als neuartige Komponente zur Verbesserung der mechanischen und physikalischen Eigenschaften von Zellträgern auf Gelatinebasis und der osteogenen Potenz von Stammzellen aus dem Knochenmark bei.«)

In der vorliegenden Studie wurden die osteogene Differenzierung mesenchymaler Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC) aus dem Knochenmark von Ratten auf biologisch abbaubaren Gelatineschwämmen mit unterschiedlich hohen Magnesium-Kalzium-Phosphat-Anteilen (magnesium calcium phosphate, MCP) in vitro untersucht. MCP wurde auf Gelatineschwämmen mit 0, 25, 50, 75 und 90 Gewichtsprozent (wt%) aufgebracht. Die Porengröße der Gelatineschwämme betrug zwischen 143,0 und 154,3 Mikrometer und der poröse Anteil lag zwischen 34,3-50,1%. Das Kompressionsmodul sowie der Widerstand gegenüber Volumenänderungen nahmen mit steigendem Anteil an MCP zu. Gleichzeitig konnte auch eine Zunahme der Zellproliferation und der Aktivität alkalischer Phosphatase mit steigendem MCP-Anteil beobachtet werden. Demgegenüber war bei geringeren Anteilen MCP ein höherer Osteokalzin-Level in den MSC messbar.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass MCP in der Lage ist, den Anteil und die Größe der Poren auf Gelatineschwämmen zu erhalten, zur mechanischen Verstärkung der Schwämme beizutragen und sowohl die Proliferation als auch die osteogene Differenzierung der MSC zu fördern.

Tierexperimentelle Studien

Mehrkens A, Saxer F, Güven S, Hoffmann W, Müller AM, Jakob M, Weber FE, Martin I, Scherberich A.

Intraoperative engineering of osteogenic grafts combining freshly harvested, human adipose-derived cells and physiological doses of bone morphogenetic protein-2.

Eur Cell Mater. 2012 Sep 28;24:308-19.

(»Intraoperative Herstellung von osteogenen Transplantaten aus einer Kombination frisch gewonnener Zellen aus menschlichem Fettgewebe und physiologischen Mengen von Bone morphogenetic Protein-2.«)

Fettgewebe enthält große Mengen mesenchymaler Vorläuferzellen aus welchen osteogene Transplantate gewonnen werden können. Zellen der Stroma-vaskulären Fraktion (SVF) benötigen für ihre Umwandlung in Osteoblasten eine Triggersubstanz. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, in wie weit physiologische Mengen von rekombinantem humanem BMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2. rhBMP-2), dazu geeignet sind, frisch gewonnene SVF-Zellen in Knochengewebe umzuwandeln. Zu diesem Zweck wurden SVF-Zellen von sieben gesunden Probanden auf enzymatischem Weg herausgelöst und unmittelbar danach in Fibringel mit und ohne rhBMP-2 eingebracht und gemeinsam mit porösem, silikonisiertem Kalziumphosphat-Granulat (Actifuse®) für acht Wochen in das Gewebe von Nacktmäusen implantiert. Die Ergebnisse zeigen, dass rhBMP-2 die Umwandlung der SVF-Vorläuferzellen in Osteoblasten fördert.

Schlussfolgerung:

Mittels des vorgestellten Verfahrens ist es auf einfache Weise möglich, Knochentransplantate aus autologen Zellen und geringen Mengen von rhBMP-2 zu gewinnen.

Kohgo T, Yamada Y, Ito K, Yajima A, Yoshimi R, Okabe K, Baba S, Ueda M.

Bone regeneration with self-assembling peptide nanofiber scaffolds in tissue engineering for osseointegration of dental implants.

Int J Periodontics Restorative Dent. 2011 Jul-Aug;31(4):e9-16.

(»Knochenregeneration mittels Tissue-Engineering anhand selbstorganisierender Zellträger aus Peptid-Nanofasern zur Osseointegration von Dentalimplantaten.«)

In der vorliegenden Studie wurde die Osseointegration von Implantaten in Knochen aus Tissue-Engineering und eines Zellträgers aus Nanofasern (PuraMatrix, PM) untersucht. Dazu wurden bei Hunden alle Prämolaren und der erste Molar im Unterkiefer beidseits extrahiert. Vier Wochen später wurden mittels Trepanbohrern beidseits je drei Knochendefekte in den Extraktionsbereichen präpariert. Die Knochendefekte wurden mit 1) PM, 2) PM und mesenchymalen Stammzellen des Hundes (dog mesenchymal stem cells, dMSC), 3) PM, dMSC und Plättchenreichem Plasma (PRP) versorgt oder 4) unbehandelt belassen. Acht Wochen nach dem Eingriff erfolgte die Insertion von Implantaten in den präparierten Bereichen. Histologische und histomorphometrische Untersuchungen ergaben einen Knochen-Implantat-Kontakt (bone-to-implant contact, BIC) von 40,77% für Gruppe 1), 50,35% für Gruppe 2), 55,64% für Gruppe 3) und 30,57% für Gruppe 4).

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse lassen einen Zusatznutzen des Einsatzes von PM als Zellträger für die Knochenneubildung im Implantatbereich erkennen.

Kang HK, Kim OB, Min SK, Jung SY, Jang da H, Kwon TK, Min BM, Yeo IS.

The effect of the DLTIDDSYWYRI motif of the human laminin alpha2 chain on implant osseointegration.

Biomaterials. 2013 May;34(16):4027-37.

(»Der Effekt der DLTIDDSYWYRI-Sequenz der menschlichen Laminin-2 Alpha2-Kette auf die Osseointegration von Implantaten.«)

Eine Anzahl Studien beschäftigte sich bereits mit der Möglichkeit, bioaktive Oberflächen von Titan-Implantaten mittels Schichten bioaktiver Moleküle zu verändern, um auf diese Weise die Osseointegration der Implantate zu verbessern und zu beschleunigen. Peptide wie das DLTIDDSYWYRI aus menschlichem Laminin-2 Alpha2 fördern die Anheftung verschiedener Zelltypen in vitro. In vivo-Effekte des Peptids wurden bislang nicht untersucht. In der vorliegenden Studie wurde daher die Oberfläche von Titanimplantaten mit DLTIDDSYWYRI beschichtet und diese anschließend in die Tibia von Kaninchen implantiert. Die DLTIDDSYWYRI-Beschichtung förderte die Bildung von Kollagenfasern und die Freisetzung alkalischer Phosphatase sowie die Osseointegration der Implantate.

Hofmann S, Hilbe M, Fajardo RJ, Hagenmüller H, Nuss K, Arras M, Müller R, von Rechenberg B, Kaplan DL, Merkle HP, Meinel L.

Remodeling of tissue-engineered bone structures in vivo.

Eur J Pharm Biopharm. 2013 Sep;85(1):119-29.

(»In vivo-Knochenregeneration mittels Knochen aus Tissue-Engineering.«)

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene knochenähnliche Strukturen durch Züchtung menschlicher mesenchymaler Stammzellen (human mesenchymal stem cells, hMSC) auf Zellträgern aus Seiden-Fibroin und Proteinen mit einer RGD-Aminosäuresequenz hergestellt. Zellträger mit kleiner Porengröße (106-212 Mikrometer) sowie mittleren (212-300 Mikrometer) und großen Poren (300-425 Mikrometer) wurden in vitro mit hMSC beschickt und anschließend in Schädeldefekte von Mäusen implantiert. Unabhängig von den unterschiedlichen Porengrößen waren acht Wochen nach Transplantation eine gute Integration der Transplantate sowie eine gute Vaskularisation und eine Besiedlung der Transplantate mit körpereigenen Knochenmarkzellen erkennbar.

Allen P, Kang KT, Bischoff J.

Rapid onset of perfused blood vessels after implantation of ECFCs and MPCs in collagen, PuraMatrix and fibrin provisional matrices. J Tissue Eng Regen Med. 2013 Aug 16. [Epub ahead of print]

(»Beschleunigte Entstehung durchbluteter Gefäße nach Implantation von ECFC und MPC in Kollagen, PuraMatrix und Fibrinmatrix boviner Herkunft.«)

In der vorliegenden In vivo-Untersuchung im Mäusemodell wird ein Verfahren zur Ausbildung von Blutgefäßen vorgestellt. Dazu wurden menschliche Endothelzellen (human endothelial colony-forming cells, ECFC) und menschliche mesenchymale Vorläuferzellen (human mesenchymal progenitor cells, MPC) gemeinsam in Kollagen Typ-I aus Rattenschwänzen, bovinem Fibrin oder dem synthetischen Peptid PuraMatrix eingebracht. Röhrenförmige Strukturen aus menschlichen Endothelzellen waren bereits am ersten und zweiten Tag nach Transplantation erkennbar. Mittels der Kontrastmittel verstärkten Ultraschallmethode konnten signifikante Anzeichen einer Durchblutung von 14% nach Tag eins bis vier bei ECFC/MPC auf Kollagen und nach einem Tag bei ECFC/MPC auf Fibrin (12%) sowie PuraMatrix (23%) festgestellt werden.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse zeigen, dass EFC/MPC auf jedem der vorgestellten Zellträger die Entstehung durchbluteter Gefäße beschleunigen.

Sun M, Tan W, Wang K, Dong Z, Peng H, Wei F. Effects of Allogeneous Periosteal-Derived Cells Transfected With Adenovirus-Mediated BMP-2 on Repairing Defects of the Mandible in Rabbits.

J Oral Maxillofac Surg. 2013 Oct;71(10):1789-99

(»Effekte allogener, mittels Adenovirus-vermittelter BMP-2 transfizierter Periostzellen auf die Defektregeneration im Kaninchen-Unterkiefer.«)

In der vorliegenden Untersuchung wurden Periostzellen mittels eines adenoviralen Vektors mit BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) transfiziert. Anschließend erfolgte die Präparation kritischer, 10 x 6 mm messender Defekte bilateral im Unterkiefer von 18 Neuseeland-Kaninchen. Die Defekte wurden entweder mit Knochen aus adenoviralem BMP-2 Tissue-Engineering (adBMP-2), nicht modifiziertem Knochen aus Tissue-Engineering, bioaktiver Glaskeramik versorgt oder unbehandelt belassen (Kontrolle). Anschließend wurden die Expression von BMP-2, die Zellproliferation und die Freisetzung alkaliner Phosphatase gemessen. Die Expression von BMP-2 und alkaliner Phosphatase war bei den transfizierten Zellen gegenüber den nicht-transfizierten Zellen signifikant erhöht. Ebenso war die Knochenneubildung durch transfizierte Zellen im Vergleich zu den nicht-modifizierten Zellen erhöht.

Schlussfolgerung:

Genetisch modifizierte, mittels Tissue-Engineering gewonnene Knochentransplantate haben ein größeres osteogenes Potenzial als mittels einfachem Tissue-Engineering hergestellte Transplantate und Knochenersatz aus bioaktiver Glaskeramik.

Turner CG, Klein JD, Gray FL, Ahmed A, Zurakowski D, Fauza DO. Craniofacial repair with fetal bone grafts engineered from amniotic mesenchymal stem cells.

J Surg Res. 2012 Dec;178(2):785-90.

(»Knochentransplantate aus mesenchymalen Stammzellen der Embryonalhülle für Rekonstruktionen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich.«)

In der vorliegenden Studie sollte ermittelt werden, in wie weit sich Knochentransplantate, die mittels Tissue-Engineering aus mesenchymalen Stammzellen aus der Embryonalhülle (amniotic mesenchymal stem cells, aMSC) für Rekonstruktionen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich eignen. Dazu wurden bei 12 Neuseeland-Kaninchen artifizielle Defekte im Bereich der knöchernen Nase gesetzt. Anschließend wurden die Tiere in zwei Gruppen eingeteilt, welche bioresorbierbare Transplantate aus elektrogesponnenen Nanofasern mit oder ohne allogenen aMSC zur Defektdeckung erhielten. Mikrocomputertomografische Untersuchungen ergaben hinsichtlich der Röntgendichte keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Das extrazelluläre Kalziumlevel war bei den Transplantaten mit aMSC signifikant gegenüber der Gruppe ohne aMSC erhöht ($p=0,003$). Die Transplantate ohne aMSC zeigten zudem eine ungleichmäßige Mineralisation. Hinsichtlich der Aktivität alkaliner Phosphatase waren keine Gruppenunterschiede festzustellen.

Lee J, Susin C, Rodriguez NA, de Stefano J, Prasad HS, Buxton AN, Wikesjö UM.

Sinus augmentation using rhBMP-2/ACS in a mini-pig model: relative efficacy of autogenous fresh particulate iliac bone grafts.

Clin Oral Implants Res. 2013 May;24(5):497-504.

(»Sinusbodenaugmentation mittels rhBMP-2/ACS im Vergleich zu frischer, autolog gewonnener, partikulierter Beckenkammpongiosa beim Minischwein.«)

Das Ziel der Studie war der Vergleich der Knochenneubildung und Osseointegration nach Sinusbodenaugmentation mit rekombinantem humanem BMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2) auf einem Träger aus resorbierbarem Kollagenschwamm (absorbable collagen sponge, ACS) oder mit partikelförmigem autologem Spongiosatransplantat und gleichzeitiger Implantatinserion. Dazu wurden bei fünf männlichen Minischweinen im Split mouth-Design beidseitige externe Sinusbodenaugmentationen entweder mit rhBMP-2/ACS oder autologen Spongiosatransplantaten durchgeführt und gleichzeitig je zwei 12 mm lange Implantate inseriert. Nach acht Wochen erfolgten blockförmige Biopsien im augmentierten Bereich. Die Knochenbildung in mittels rhBMP-2/ACS augmentierten Kieferhöhlen war in statistisch signifikanter Weise homogener und konsistenter als bei der Verwendung autologer Transplantate. Die Knochendichte betrug bei rhBMP-2/ACS $51,9 \pm 3,0\%$ und bei autologer Spongiosa $32,9 \pm 2,5\%$ ($p=0,01$). Bezüglich der Knochenhöhe waren keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellbar.

Choo T, Marino V, Bartold PM.

Effect of PDGF-BB and beta-tricalcium phosphate (β -TCP) on bone formation around dental implants: a pilot study in sheep.

Clin Oral Implants Res. 2013 Feb;24(2):158-66.

(»Der Effekt von PDGF-BB und Beta-Trikalziumphosphat auf die Knochenbildung im Bereich dentaler Implantate: Eine Pilotstudie im Schafmodell.«)

Das Ziel der Studie war die Untersuchung des Effekts einer Kombination aus rekombinantem menschlichen Plättchenwachstumsfaktor (recombinant human platelet-derived growth factor, rhPDGF-BB) und einem synthetischen Beta-Trikalziumphosphat (Beta-TCP) auf die periimplantäre Knochenheilung bei zirkulären Knochendefekten mit einer kritischen Größe. Dazu wurden im Beckenbereich von sechs Schafen je drei solcher Defekte präpariert und je ein Implantat zentral in den Defekt inseriert. Der zirkuläre Spalt zwischen Knochen und Implantatoberfläche wurde mit a) Blut, b) Beta-TCP, c) rHPDGF-BB und Beta-TCP gefüllt. Alle Defekte wurden mit einer resorbierbaren Bio-Gide®-Membran abgedeckt. Nach zwei, bzw. vier Wochen wurden Biopsien entnommen und histologisch sowie histomorphometrisch untersucht. In Defekten, die mittels rHPDGF-BB und Beta-TCP gefüllt worden waren, konnte nach zwei und vier Wochen der höchste Anteil neu gebildeten Knochens ermittelt werden. Defekte, die nur mit Beta-TCP aufgefüllt worden waren, zeigten die niedrigsten Knochenneubildungsraten, ähnlich der Defekte, welche nur mit Blut aufgefüllt wurden. Allerdings verhinderte das Beta-TCP im Gegensatz zu den mit Blut gefüllten Defekten die Entstehung von Volumenverlusten im Defektbereich.

Khojasteh A, Eslaminejad MB, Nazarian H, Morad G, Dashti SG, Behnia H, Stevens M.

Vertical bone augmentation with simultaneous implant placement using particulate mineralized bone and mesenchymal stem cells: a preliminary study in rabbit.

J Oral Implantol. 2013 Feb;39(1):3-13.

(»Vertikale Knochenaugmentation mit mineralisiertem Knochen in Partikelform und mesenchymaler Stammzellen sowie gleichzeitige Implantatinserion: Eine Vorstudie im Kaninchenmodell.«)

In der vorliegenden Studie erfolgten eine vertikale Augmentation von Knochen in der Tibia von 10 Neuseeland-Kaninchen mit einer Kombination aus partikelförmigem mineralisierten Knochen mit Fibrinkleber und mesenchymalen Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC) aus Knochenmarkspiraten der Versuchstiere. In der Tibia wurde beidseits je ein Implantat inseriert und der Be-

reich zwischen Knochen und Implantat mit mineralisiertem Knochen/Fibrinkleber/MSC (Test) oder mineralisiertem Knochen/Fibrinkleber (Kontrolle) aufgefüllt. Die histologische Untersuchung zwei Monate nach dem Eingriff ergab im Vergleich zu den Kontrollen sowohl einen größeren Zugewinn an vertikaler Knochenhöhe (2,09 mm vs. 1,03 mm; $p < 0,05$), als auch einen höheren Anteil neuen, suprakrestalen trabekulären Knochens in der Testgruppe ($28,5 \pm 4,5\%$ vs. $4,3 \pm 1,8\%$; $p < 0,05$).

Nevins M, Al Hezaimi K, Schupbach P, Karimbux N, Kim DM. Vertical ridge augmentation using an equine bone and collagen block infused with recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a randomized single-masked histologic study in non-human primates.

J Periodontol. 2012 Jul;83(7):878-84.

(»Vertikale Alveolarkammerhöhung mit blockförmigem equinem Knochen und Kollagen, angereichert mit rekombinantem menschlichem Plättchenwachstumsfaktor-BB: eine randomisierte, einfach verblindete histologische Untersuchung bei Primaten.«)

Die vorliegende Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Alveolarkammerhöhung bei Primaten (*Papio hamadryas*) mittels Hydroxylapatit- und Kollagenblöcken equinen Ursprungs (hydroxyapatite and collagen bone blocks of equine origin, eHAC), die mit rekombinantem menschlichem Plättchenwachstumsfaktor-BB (recombinant human platelet-derived growth factor-BB, rhPDGF-BB) angereichert wurden. Dazu wurden beidseits unmittelbar nach Extraktion aller Unterkiefer-Seitenzähne artifizielle Knochendefekte gesetzt, um eine fortgeschrittene Alveolarkammatarophie zu simulieren. Knochentransplantate mit (Testgruppe) und ohne Wachstumsfaktor (Kontrollgruppe) wurden je Versuchstier nach dem Zufallsprinzip auf der linken oder rechten Seite in die Knochendefekte eingebracht. Vier Monate nach der vertikalen Alveolarkammaugmentation erfolgte die klinische und histologische Untersuchung. Auf den Testseiten konnte eine bessere, jedoch statistisch nicht signifikante knöcherne Regeneration festgestellt werden.

Askarinam A, James AW, Zara JN, Goyal R, Corselli M, Pan A, Liang P, Chang L, Rackohn T, Stoker D, Zhang X, Ting K, Péault B, Soo C. Human perivascular stem cells show enhanced osteogenesis and vasculogenesis with Nell-like molecule 1 protein.

Tissue Eng Part A. 2013 Jun;19(11-12):1386-97.

(»Mittels NELL-1-Protein angereicherte perivaskulär gewonnene menschliche Stammzellen zeigen eine verbesserte Knochen- und Gefäßbildung.«)

Perivaskuläre Stammzellen (perivascular stem cells, PSC) scheinen eine gute Quelle zur Gewinnung mesenchymaler Stammzellen (mesenchymal stem cell, MSC) zu sein. PSC, die bereits aus Fettgewebe isoliert werden konnten, unterscheiden sich hinsichtlich ihres Phänotyps und ihres Differenzierungspotentials nicht von MSC. PSC bestehen aus zwei unterschiedlichen Zellpopulationen. Dabei handelt es sich um 1) Perizyten (CD146+, CD34-, und CD45-), die im Umfeld von Kapillaren und Mikrogefäßen zu finden sind und 2) Adventitiazellen (CD146-, CD34+, und CD45-) aus der Adventitiaschicht großer Arterien und Venen. In der vorliegenden Studie wurden die Knochen- und Gefäßbildungspotenz menschlicher PSC (als Kombination von Perizyten und Adventitiazellen) aus weißem menschlichem Fettgewebe, in einem In vivo-Modell untersucht. Gleichzeitig wurden Effekte untersucht, die bei Zugabe von NELL-1-Protein entstehen. Transplantate aus demineralisierter Knochenmatrix in Kombination mit NELL-1, PSC oder PSC+NELL-1 wurden in SCID-Mäuse (SCID: Severe combined immunodeficiency) implantiert. Das Knochenwachstum wurde

mittels Mikro-Computertomografie, Histologie und Immunhistochemie evaluiert. Die Ergebnisse zeigten, dass PSC und NELL-1 osteogene Potenz besitzen. Die Knochenbildung durch NELL-1 war mit der durch BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) vergleichbar. Die Kombination aus PSC+NELL-1 führte zu zusätzlichen positiven Effekten auf die Gefäßneubildung in den Transplantaten.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass sich die Kombination aus PSC und NELL-1 sehr gut zur Herstellung vaskularisierter Knochentransplantate eignen.

Matsumoto G, Ueda T, Shimoyama J, Ijiri H, Omi Y, Yube H, Sugita Y, Kubo K, Maeda H, Kinoshita Y, Arias DG, Shimabukuro J, Kotani E, Kawamata S, Mori H.

Bone regeneration by polyhedral microcrystals from silkworm virus.

Sci Rep. 2012;2:935.

(»Knochenregeneration mittels vielfächiger Kristalle des Seidenraupen-Virus.«)

Der *Bombix Mori* Cypovirus ist ein Erreger, der vornehmlich für Seidenraupen pathogen ist und dessen Viruspartikel in mikroskopisch kleinen Proteinkristallen eingebettet sind. Diese, auch als Polyhedra bezeichneten Proteinhüllen können auch unter sehr ungünstigen Umweltbedingungen überleben. Die bemerkenswerte Stabilität der Polyhedra könnte dabei vorteilhaft als Träger für eine langsame Freisetzung von Zytokinen beim Tissue-Engineering genutzt werden. In der vorliegenden Untersuchung wurden Knochendefekte kritischer Größe mittels BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) im Rattenmodell behandelt. Dabei erfolgte die regenerative Therapie entweder mit resorbierbaren Kollagenschwämmen (absorbable collagen sponge, ACS) und BMP-2, das aus Polyhedra freigesetzt wurde oder mit ACS und BMP-2 ohne Polyhedra. Bei ACS mit BMP-2 ohne Polyhedra wurden initial große Mengen BMP-2 freigesetzt, die dazu führten, dass die Knochendefekte nicht vollständig ausheilten. ACS mit BMP-2 aus Polyhedra wurde über einen längeren Zeitraum fein dosiert abgegeben, was zu einer vollständigen Ausheilung der Defekte beitrug.

Fricain JC, Schlaubitz S, Le Visage C, Arnault I, Derkaoui SM, Siadous R, Catros S, Lalonde C, Bareille R, Renard M, Fabre T, Cornet S, Durand M, Léonard A, Sahraoui N, Letourneur D, Amédée J.

A nano-hydroxyapatite-pullulan/dextran polysaccharide composite macroporous material for bone tissue engineering.

Biomaterials. 2013 Apr;34(12):2947-59.

(»Tissue-Engineering mittels eines großporigen Materials, zusammengesetzt aus Nano-Hydroxylapatit und Pullulan/Dextran-Polysacchariden.«)

In der vorliegenden Studie werden Zellträger aus den natürlichen hydrophilen Polysacchariden Pullulan und Dextran vorgestellt, die entweder mit oder ohne nanokristallinem Hydroxylapatit (nHA) angereichert wurden. In vitro-Studien hatten gezeigt, dass diese Zellträger in Verbindung mit Vorläuferzellen aus menschlichem Knochenmark die Bildung multizellulärer Aggregate und die Expression knochenspezifischer Marker in einem Umfeld ohne osteokonduktive Faktoren anregen können. Die heterotope Implantation dieses Zellgerüsts, subkutan bei Mäusen und intramuskulär bei Ziegen, war in der Lage 1) lokale, subkutane Wachstumsfaktoren, wie BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) und VEGF165 abzufangen, 2) die Ablagerung einer Apatitschicht zu induzieren und 3) die Formation eines dichten, mineralisierten Gewebes zu ermöglichen. Die Zellträger wurden mit dem neugebildeten mineralisierten Gewebe anschließend in Knochendefekte kritischer Größe im Femur der Ratte sowie dem Unterkiefer, bzw. der Tibia von Ziegen

transplantiert. In allen drei Tiermodellen führte der Zellträger zur Bildung von hochmineralisiertem Knochengewebe.

Zhang X, Péault B, Chen W, Li W, Corselli M, James AW, Lee M, Siu RK, Shen P, Zheng Z, Shen J, Kwak J, Zara JN, Chen F, Zhang H, Yin Z, Wu B, Ting K, Soo C.

The Nell-1 growth factor stimulates bone formation by purified human perivascular cells.

Tissue Eng Part A. 2011 Oct;17(19-20):2497-509.

(»Der NELL-1-Wachstumsfaktor regt die Knochenbildung mittels gereinigter menschlicher perivaskulärer Zellen an.«)

Im Zusammenhang mit der Suche nach alternativen Quellen mesenchymaler Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC) als dem Knochenmark, entwickelten die Verfasser der Studie ein effektives Protokoll, mittels welchem menschliche Stammzellen auch aus Perizyten von Fett-, Muskel- und Pankreasgewebe isoliert werden können. In der vorliegenden Studie wurden menschliche Stammzellen, die aus fetalem Pankreasgewebe gewonnen wurden, mit dem osteoinduktiv wirksamen Wachstumsfaktor NELL-1 kombiniert. In vitro-Versuche ergaben eine gute osteogene Differenzierung der Stammzellen sowohl in einer Standardkultur, als auch auf Trägern aus Spongiosachips. In vivo-Versuche erfolgten an der Oberschenkel-Muskulatur von SCID-Mäusen (SCID: Severe combined immunodeficiency). Sowohl in vitro als auch in vivo führte die Zugabe von NELL-1 zu einer signifikant erhöhten osteogenen Differenzierung der Stammzellen. Auch die Gefäßneubildung wurde durch NELL-1 angeregt.

Schlussfolgerung:

Perizyten stellen eine gute potentielle Quelle für Stammzellen dar, die in der regenerativen Medizin eingesetzt werden können. NELL-1 ist ein Wachstumsfaktor, der die Differenzierung von Stammzellen in knochenbildende Zellen induziert.

Einfache klinische Studien am Menschen

Voss P, Sauerbier S, Wiedmann-Al-Ahmad M, Zizelmann C, Stricker A, Schmelzeisen R, Gutwald R.

Bone regeneration in sinus lifts: comparing tissue-engineered bone and iliac bone.

Br J Oral Maxillofac Surg. 2010 Mar;48(2):121-6.

(»Knochenneubildung bei Sinuslifts: Vergleichende Untersuchung zwischen Knochen aus Tissue-Engineering und Beckenkammknochen.«)

Der Sinuslift gehört zu den Standard-Behandlungsmethoden zur Augmentation des Kieferhöhlenbodens vor Implantattherapie im Oberkiefer-Seitenzahnbereich. In der vorliegenden klinischen Studie werden Behandlungsergebnisse nach Implantatinsertion in Knochen präsentiert, der mittels Tissue-Engineering aus Periost gewonnen wurde. Dazu wurden Periost-Biopsien entnommen und auf Polymerplatten gezüchtet. Acht Wochen später wurden die Zellträger in den Sinus von 35 Patienten eingebracht (Testgruppe). Bei 17 Patienten erfolgte eine einzeitige Augmentation und Implantation (54 Implantate) und bei 18 Patienten wurde die Implantatinsertion drei Monate nach der Sinusbodenaugmentation durchgeführt (64 Implantate). In der Kontrollgruppe (41 Patienten) wurde die Sinusbodenaugmentation mittels autologem Knochen aus dem Beckenkamm durchgeführt sowie 48 Implantate drei Monate nach dem Eingriff im einzeitigen und 135 Implantate im zweizeitigen Verfahren eingebracht. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate. Die Augmentationen und Implantatinsertionen

verliefen in der Kontrollgruppe erfolgreicher als in der Testgruppe. In der Testgruppe waren 11 Implantatverluste zu verzeichnen, während in der Kontrollgruppe nur eins verloren ging.

Schlussfolgerung:

Ein Sinuslift mit autologem Knochen führt im Vergleich zu Knochen aus Tissue-Engineering zu verlässlichen und vorhersehbaren klinischen Ergebnissen. Auch wenn in den Transplantaten aus Tissue-Engineering lamellärer Knochen gebildet wurde, muss die Indikationsbreite dieser Transplantate deutlich eingeschränkt werden.

Trautvetter W, Kaps C, Schmelzeisen R, Sauerbier S, Sittlinger M.
Tissue-engineered polymer-based periosteal bone grafts for maxillary sinus augmentation: five-year clinical results.

J Oral Maxillofac Surg. 2011 Nov;69(11):2753-62.

(»Periostale Knochentransplantate auf Polymerträgern aus Tissue-Engineering zur Augmentation der Kieferhöhle: Klinische Fünfjahresergebnisse.«)

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden Augmentationen zahnloser posteriorer Oberkiefer mit autologen Knochen-Transplantaten durchgeführt, die mittels Tissue-Engineering auf resorbierbaren Polymer-Zellträgern gewonnen wurden. Die Augmentation und Implantatinsertion erfolgten im einzeitigen Verfahren. Die röntgenologische und histologische Evaluation bei 10 Patienten nach einem Zeitraum von fünf Jahren ergab gute Ergebnisse. Die Knochenhöhe war mit einer medianen Stärke von 14,2 mm gegenüber einem Anfangsmedian von 6,9 mm signifikant erhöht ($p < 0,05$). Die histologische Untersuchung der Biopsien, die nach sechs Monaten von zwei Patienten entnommen wurden, zeigte trabekulären Knochen mit Osteozyten und aktiven Osteoblasten.

Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I.

Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material.

Int J Oral Maxillofac Implants. 2013 Jan-Feb;28(1):77-83.

(»Untersuchung zu Sinusbodenaugmentationen mittels Plättchenreichem Fibrin als alleinigem Augmentationsmaterial und simultaner Implantatinsertion.«)

Bei sechs Patienten wurden zwischen Juli 2009 und Januar 2011 insgesamt neun Kieferhöhlengaugmentationen durchgeführt und gleichzeitig 17 Implantate im einzeitigen Verfahren inseriert. Als alleiniges Augmentationsmaterial kam Plättchenreiches Fibrin (PRF) zum Einsatz. Vor und sechs Monate nach dem Eingriff wurden Röntgenaufnahmen und Computertomografien hergestellt und die Knochendichte in Hounsfield-Einheiten (Hounsfield units, HU) ermittelt sowie die Knochenhöhe mittels einer speziellen Software (Simplant) gemessen. Die mittlere präoperative Höhe des Sinusbodens betrug $4,28 \pm 1,00$ mm und postoperativ $11,8 \pm 1,67$ mm. Die mittlere Knochendichte lag bei $323 \pm 156,2$ HU. Alle Implantate waren klinisch stabil.

Mendonça-Caridad JJ, Nunez M, Juiz-Lopez P, Pita-Fernandez S, Seoane J.

Sinus floor elevation using a composite graft: clinical outcome of immediate implant placement.

Int J Oral Maxillofac Implants. 2013 Jan-Feb;28(1):252-60.

(»Sinusbodenaugmentation mit einem Composite graft: Klinische Ergebnisse nach Sofortversorgung mit Implantaten.«)

Das Ziel dieser Studie war die Präsentation von Langzeitergebnissen nach einzeitiger Implantatversorgung und Augmentation der Kieferhöhle mit mittels eines Zellträgers mit einer Beschichtung aus Schädelknochen, Plättchenreichem Plasma und Beta-Trikalziumphosphat. 30 konsekutive Patienten erhielten 86 Implantate mit einer Länge von 10 mm ($n=76$), bzw. 12 mm ($n=10$). Nach einer mittleren

Tragezeit von $3,8 \pm 1,5$ Monaten nach Insertion wurden die Implantate erstmals belastet. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 33,1 Monate. Die Implantat-Erfolgsrate lag während dieses Zeitraums bei 94,2% und die Implantat-Überlebensrate lag bei 96,5%. Dabei hatte die postoperative Höhe des knöchernen Sinusbodens keinen Einfluss auf die Erfolgs- und Überlebensraten der Implantate.

Schlussfolgerung:

Sinusbodenaugmentationen mit Zellträgern aus Schädelknochen, Plättchenreichem Plasma und Beta-Trikalziumphosphat und simultaner Implantatinsertion stellen eine vorhersehbare Methode zur Implantatversorgung dar, die mit einer reduzierten Patientenmorbidity und einer verkürzten Einheilungszeit verbunden ist.

Forni F, Marzagalli M, Tesei P, Grassi A.
Platelet gel: applications in dental regenerative surgery.
Blood Transfus. 2013 Jan;11(1):102-7.

(»Verwendung von Gel aus Plättchenreichem Plasma in der regenerativen zahnärztlichen Chirurgie.«)

Wachstumsfaktoren aus Plättchenreichem Plasma (PRP) führen bereits nach 20 Tagen zu einer vermehrten mikrovaskulären Proliferation und einer erhöhten Osteoblastenaktivität und der Bildung von unreifem Osteoid innerhalb eines Zeitraums von drei bis sechs Wochen. Das Ziel der vorliegenden Studie war, die Menge neugebildeten Knochens nach Applikation von PRP-Gel mittels Digitaler Volumetomografie (Galileos) zu messen. Während eines Zeitraums von sechs Jahren wurden 133 Patienten mit PRP behandelt und mit 304 Implantaten versorgt. Fünf Implantate gingen insgesamt verloren. Histologisch war unreifes Osteoid erkennbar, das von dünnen Anteilen trabekulären Knochens durchzogen war und Osteozyten sowie Bindegewebe aufwies.

Schlussfolgerung:

Auch wenn es sich um eine geringe Stichprobengröße handelt und keine longitudinale histologische Ergebnisse vorliegen, scheint die Verwendung geringer Mengen (5-10%) PRP in Kombination mit autologem Knochen (15-20%) und alloplastischen Materialien zu erfolgreichen klinischen Ergebnissen zu führen und die Notwendigkeit der Gewinnung von Knochentransplantaten zu reduzieren.

Sauerbier S, Stricker A, Kuschnierz J, Bühler F, Oshima T, Xavier SP, Schmelzeisen R, Gutwald R.

In vivo comparison of hard tissue regeneration with human mesenchymal stem cells processed with either the FICOLL method or the BMAC method.

Tissue Eng Part C Methods. 2010 Apr;16(2):215-23.

(»In vivo-Vergleich einer Hartgewebsregeneration mittels menschlicher mesenchymaler Stammzellen nach Vorbehandlung mit der FICOLL- oder der BMAC-Methode.«)

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung war der Vergleich der Knochenneubildung bei der Sinusbodenaugmentation mittels mesenchymaler Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC), die nach zwei unterschiedlichen Vorgehensweisen isoliert wurden. Zu diesem Zweck wurden Zellen, die nach der synthetischen Polysaccharid-Methode (FICOLL; n=6 Kieferhöhlen, Kontrollgruppe) oder nach dem Verfahren mittels Aspiration von Knochenmark-Konzentrat (bone marrow aspirate concentrate, BMAC; n=12 Kieferhöhlen, Testgruppe) isoliert und in Kombination mit Knochenersatzmaterial boviner Herkunft in die Kieferhöhlen der Probanden eingebracht. Nach durchschnittlich 4,1 Monaten wurden Biopsien durchgeführt. Die Knochenneubildung betrug in der BMAC-Gruppe 19,9%, während in der FICOLL-Gruppe eine Neubildungsrate von 15,5% ermittelt wurde. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant.

RCT's

Koch FP, Becker J, Terheyden H, Capsius B, Wagner W.
A prospective, randomized pilot study on the safety and efficacy of recombinant human growth and differentiation factor-5 coated onto beta-tricalcium phosphate for sinus lift augmentation.
Clin Oral Implants Res. 2010 Nov;21(11):1301-8.

(»Prospektive, randomisierte Pilotstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit rekombinanten menschlichen Wachstums- und Differenzierungsfaktors-5 als Beschichtung auf Beta-Trikalziumphosphat bei Sinusbodenaugmentation.«)

Bei 31 Patienten mit einer residualen Sinusboden-Knochendicke von < 5 mm wurden eine einseitige Sinusbodenaugmentation und eine Implantattherapie im zweizeitigen Verfahren durchgeführt. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip drei Behandlungsgruppen zugewiesen. Patienten der Gruppe A und der Gruppe B erhielten eine Sinusbodenaugmentation mit einem Augmentat aus rekombinatem menschlichem Wachstums- und Differenzierungsfaktor-5 (recombinant human growth and differentiation factor-5, rhGDF-5) und Beta-Trikalziumphosphat (Beta-TCP). In Gruppe A wurde ein Einheilungszeitraum von drei Monaten gewählt und in Gruppe B betrug die Heilungsphase vier Monate. In Gruppe C wurde eine Sinusbodenaugmentation aus einer Mischung von Beta-TCP und autologem Knochen durchgeführt und eine Einheilzeit von vier Monaten gewählt. Primäres Ziel der Studie war die histomorphometrische Ermittlung, wie viel neuer Knochen sich innerhalb des augmentierten Bereichs während der Einheilzeit bilden konnte. Die Knochenregenerationsrate war in allen drei Gruppen vergleichbar und variierte in einem Ausmaß von 28% bis 31%. Die zweite Zielgröße der Studie war die Augmentationshöhe, die röntgenologisch ermittelt wurde und die in den Gruppen A und B am höchsten war. Teilweise waren in diesen beiden, mit rhGDF-5/Beta-TCP behandelten Gruppen vorübergehend größere Mengen von Antikörpern gegen rhGDF messbar, die sich jedoch nicht negativ auf die Knochenneubildung auswirkten. Andere unerwünschte Nebeneffekte durch das Augmentationsmaterial konnten nicht beobachtet werden. In den mit rhGDF behandelten Gruppen gingen vier der insgesamt 47 Implantate verloren.

Schlussfolgerung:

Sinusbodenaugmentationen mittels rhGDF-5/Beta-TCP sind hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar mit Augmentationen mit Beta-TCP und autologem Knochen.

Hermund NU, Stavropoulos A, Donatsky O, Nielsen H, Clausen C, Reibel J, Pakkenberg B, Holmstrup P.

Reimplantation of cultivated human bone cells from the posterior maxilla for sinus floor augmentation. Histological results from a randomized controlled clinical trial.

Clin Oral Implants Res. 2012 Sep;23(9):1031-7.

(»Reimplantation gezüchteter menschlicher Knochenzellen aus der posterioren Maxilla zur Sinusbodenaugmentation. Histologische Ergebnisse einer randomisiert kontrollierten klinischen Studie.«)

Das Ziel der randomisiert kontrollierten klinischen Studie war, in wie weit die Beimengung von gezüchtetem autologem Knochen aus der posteriorer Maxilla zu einem Augmentat aus deproteinisiertem Knochen bovinen Ursprungs (deproteinized bovine bone mineral, DBBM) und autologem Knochen (autogenous bone, AB) im Vergleich zu DBBM und AB zu einer Verbesserung der Knochenneubildung führen kann. Dazu wurden 20 Patienten mit einer Residualhöhe des Sinusbodens von weniger als 3 mm nach dem Zufallsprinzip den beiden Behandlungsgruppen zugeteilt und erhielten einseitige Sinusbodenaugmentationen. Vier Monate später erfolgten gleichzeitig mit der Implantatinsertion Knochen-

biopsien, die aus den augmentierten Bereichen entnommen und histologisch untersucht wurden. Anhand der Biopsien erfolgten Schätzungen der Knochendichte und der Knochenhöhe der augmentierten Bereiche. Ein Relativer Knochendichte Index (relative bone density index, RBD) wurde zusätzlich anhand des Verhältnisses der Knochendichte im Tuberbereich und im augmentierten Bereich berechnet. Die mediane Knochendichte betrug in der DBBM/AB/Knochenzell-Gruppe 30% und in der Gruppe ohne Knochenzell-Beimengung 25%. Die mittlere Knochenhöhe betrug in der DBBM/AB/Knochenzell-Gruppe 6,0 mm und der mittlere RBD lag bei 0,48. In der DBBM/AB-Gruppe ohne Knochenzellbeimengung lag die mittlere Knochenhöhe bei 5,4 mm und der mittlere RBD bei 0,73. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Untersuchungsparameter zwischen beiden Gruppen ermittelt werden.

Systematische Reviews, Metaanalysen

Janssen NG, Weijs WL, Koole R, Rosenberg AJ, Meijer GJ.

Tissue engineering strategies for alveolar cleft reconstruction: a systematic review of the literature.

Clin Oral Investig. 2013 Feb 22. [Epub ahead of print]

(»Strategien zum Tissue-Engineering bei der Rekonstruktion von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten: Ein systematischer Literatur-Review.«)

Bis heute gilt autolog gewonnener Knochen als Goldstandard bei der Rekonstruktion von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Der systematische Review wurde zur Beantwortung der Fragestellung durchgeführt, in wie weit derzeit eine klinische Evidenz zum Ersatz autologen Knochens durch Knochengewebe aus Tissue-Engineering besteht. Die Literaturrecherche ergab, dass derzeit der Verschluss von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mittels der Beigabe von Plättchenreichem Plasma erfolgt sowie Barrieremembranen und Fibrinkleber verwendet werden. Weiterhin werden Zellträger aus Kalziumphosphat zusätzlich zu autologem Knochen verwendet oder BMP-2 mit mesenchymalen Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC), bzw. Zellträgern aus Kalziumphosphat eingesetzt. Da die insgesamt 16 Artikel, die in die Analyse einbezogen wurden, eine große Heterogenität bezüglich der Datenerhebung und der Patientenauswahl aufwiesen, war eine Metaanalyse nicht möglich.

Jakobsen C, Sørensen JA, Kassem M, Thygesen TH.

Mesenchymal stem cells in oral reconstructive surgery: a systematic review of the literature.

J Oral Rehabil. 2013 Sep;40(9):693-706.

(»Mesenchymale Stammzellen in der oralen rekonstruktiven Chirurgie: Ein systematischer Literatur-Review.«)

Anhand des systematischen Reviews sollten die klinischen Ergebnisse beim Einsatz von adulten mesenchymalen Stammzellen (mes-

enchymal stem cells, MSC) bei unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich untersucht werden. Dazu wurde die Literaturdatenbank PubMed nach relevanter Literatur aus den Jahren 2000-2011 anhand der Suchbegriffe „Stammzellen“, „Oralchirurgie“, „Tissue-Engineering“ und „Knochenregeneration“ sowie mittels Kombinationen dieser Suchbegriffe durchsucht. Es wurden 18 klinische Studien zur intraoperativen Verwendung von MSC bei Sinusbodenaugmentationen gefunden. In fünf Fallstudien wurde die knöcherne Regeneration großer Knochendefekte untersucht und sechs weitere Studien untersuchten Alveolarkammerhöhungen oder die knöcherne Ausheilung von Extraktionsdefekten nach Weisheitszahnentfernung. Die Ergebnisse der Literaturrecherche lassen den Schluss zu, dass MSC in der Lage sind, Knochen neu zu bilden und die Insertion von Implantaten zu erleichtern. Weiter tragen sie zu einer verminderten Spendermorbidity bei, da die Entnahme von autologem Knochen umgangen wird. Die klinischen Ergebnisse sind jedoch sehr heterogen und es fehlen Ergebnisse von Langzeituntersuchungen, die den standardmäßigen Einsatz von MSC zur Knochenneubildung stützen könnten. Konventionelle Verfahren zur Knochenrekonstruktion sind derzeit daher noch der Goldstandard bei augmentativen Verfahren in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie.

Dahl M, Jørgensen NR, Hørberg M, Pinholt EM.

Carriers in mesenchymal stem cell osteoblast mineralization- State-of-the-art.

J Craniomaxillofac Surg. 2013 Mar 13. [Epub ahead of print]

(»Verschiedene Zellträger zur Osteoblastenmineralisierung aus mesenchymalen Stammzellen: Stand der Wissenschaft.«)

Tissue-Engineering stellt eine neuartige Methode zur Knochenneubildung dar, in welcher Zellträger aus bestimmten Materialien mit Zellen mit osteogener Potenz kombiniert werden. Das Ziel der Recherche in der Literaturdatenbank Medline war die Durchführung einer Metaanalyse, bzw. die deskriptive Analyse von Studien zu einer In vitro- und In vivo-Osteoblastenmineralisation mittels mesenchymaler Stammzellen (mesenchymal stem cells, MSC) und fünf verschiedener Zellträgermaterialien aus Titan, Kollagen, Kalziumkarbonat und Copolymeren aus Polymilchsäure-Polyglykolsäure. Die Suche erfolgte mittels MeSH-Terme (Medical Subject Headings) in unterschiedlichen Kombinationen: „mesenchymale Stammzellen“, „alkaline Phosphatase“, „Knochenregeneration“, „Tissue-Engineering“, „Medikamententräger“, „Zellträger“, „Titan“, „Kollagen“, „Kalziumkarbonat“, „Kalziumphosphat“ und „Polymilchsäure-Polyglykolsäure-Copolymer“. Nur zwei von insgesamt 80 Artikeln enthielten Zahlenangaben zu Testmaterialien sowie zur Mineralisation und Genexpression. Zellträger aus Beta-Trikalziumphosphat führten zu einer erhöhten Aktivität alkaliner Phosphatase. Zellträgern aus Hydroxylapatit mit geringem Kalziumgehalt führten bei Besiedlung mit MSC zu einer erhöhten Genexpression von Osteokalzin. Zu Titan als Zellträger für MSC waren keine Daten zu ermitteln. ■

In der nächsten Ausgabe pip 1/2014: Platform Switching

Wollen Sie mehr zu einer bestimmten Arbeit wissen?

Nutzen Sie unseren Volltext-Service auf www.pipverlag.de, senden Sie ein Fax an

08025-5583 oder eine E-mail an leser@pipverlag.de.

Wir recherchieren die Gesamtkosten bei den einzelnen Verlagen bzw. Textservices, Sie erhalten eine Gesamtkosten-Übersicht und können über uns bestellen.

Für pip-Abonnenten sind Recherche, Handling und Versand der Texte kostenlos!