

C. K. Mueller¹, M. Thorwarth¹, K. A. Schlegel², J. Chen³, S. Schultze-Mosgau¹

Biomimetische Oberflächenbeschichtung dentaler Titanimplantate zur Verbesserung der Osseointegration

Eine Pilotstudie im Modell des Hausschweins

Biomimetic surface functionalization of dental titanium implants to improve osseointegration

A pilot study employing the domestic pig model

Zielstellung: Ziel vorliegender Studie war die vergleichende Untersuchung des Einflusses verschiedener Kollagen-I- und Kollagen-I-Zytokin-Kombinationsbeschichtungen auf die Osseointegration dentaler Titanimplantate im Modell des Hausschweins.

Material und Methoden: Kommerziell erhältliche Titanimplantate (Semados S, BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, Bremen, Deutschland) wurden mit Kollagen I (10 µg) und entweder 1 oder 10 µg Bone Morphogenic Protein (BMP) 2, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 165, basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) allein oder einer Kombination aller drei Faktoren mittels Sprühverfahren beschichtet. Neun Hausschweinen wurden jeweils zehn Implantate (1x Reintitan, 1x Kollagen und acht verschiedene Kollagen-Zytokin-Kombinationsbeschichtungen) in das Os frontale inseriert. Zwei, vier und acht Wochen post insertionem wurden Proben entnommen und einer qualitativen sowie quantitativen Untersuchung des Knochen-Implantat-Kontakts zugeführt.

Ergebnisse: Unsere Studie zeigte, dass Beschichtungen mit Kollagen I, Kollagen I + 1 µg VEGF165, Kollagen I + 10 µg VEGF165 sowie Kollagen I + 1 µg FGF2 im Vergleich zu Titan eine signifikante Erhöhung des Knochen-Implantat-Kontakts nach vier Wochen induzierten. Der Vergleich zwischen den Kollagen-I- und Kollagen-I-Zytokin-Kombinationsbeschichtungen erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Kollagen-I-Beschichtung die Osseointegration dentaler Titanimplantate zu fördern scheint. Zusätzliche Wachstumsfaktor-funktionalisierung hat jedoch keinen weiteren förderlichen Effekt.

Objectives: The aim of the present study was to investigate whether a collagen I or a collagen I cytokine combination coating enhances osseointegration.

Material and Methods: Commercially available titanium implants (Semados S, BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, Bremen, Germany) were functionalized with collagen I and either 1 µg or 10 µg of bone morphogenic protein (BMP) 2, vascular endothelial growth factor (VEGF) 165, basic fibroblast growth factor (FGF2) alone or a combination of all three factors. Experimental implants (1 pure titanium, 1 collagen I coated and eight different cytokine coatings) were inserted in the frontal skull of nine domestic pigs (ten implants in each animal). Implants were retrieved two, four and eight weeks post surgery, respectively. Samples were subjected to qualitative and quantitative analysis of the bone implant contact (BIC).

Results: Our study revealed that collagen I, collagen I + 1 µg VEGF165, collagen I + 10 µg VEGF165 as well as collagen I + 1 µg FGF2 coating resulted in a significant enhancement of the bone implant contact compared with pure titanium at the four week follow up. Direct comparison between collagen I coating and the collagen I cytokine combination coatings revealed no significant differences indicating that only collagen I has a beneficial effect on the osseointegration process.

Conclusions: It can be concluded that collagen I coating enhances osseointegration. However, additional growth factor application has no further beneficial effects.

Keywords: bone implant contact; growth factor; animal experiment

Schlüsselwörter: Knochen-Implantat-Interaktion; Wachstumsfaktoren; Tierversuche

¹ Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Jena, Deutschland (Direktor: Prof. Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau)

² Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, Deutschland (Direktor: Prof. Dr. Dr. F. W. Neukam)

³ Department of Dental Implantology, The Affiliated Stomatological Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, China

DOI 10.3238/ZZI.2011.0240

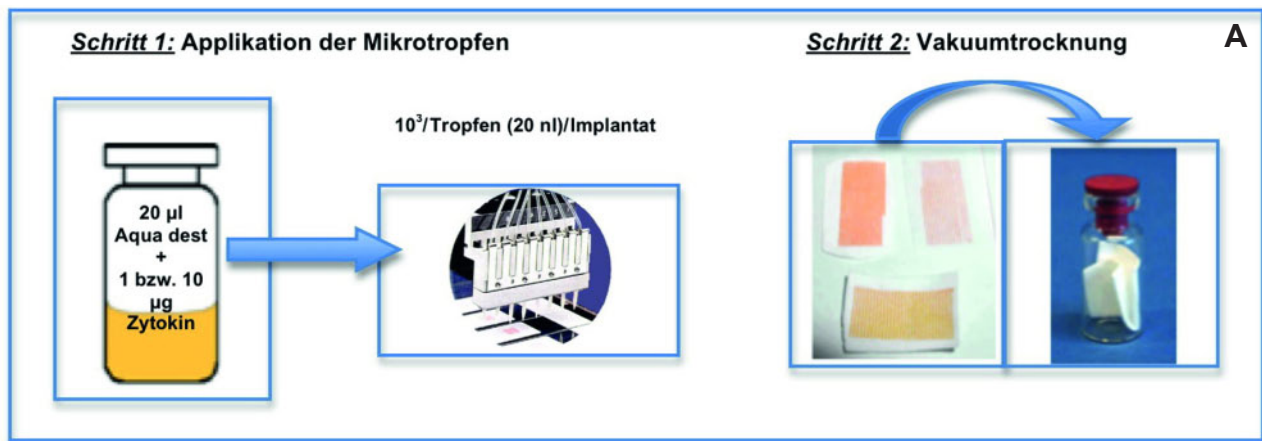


Abbildung 1 Verfahren der Oberflächenbeschichtung (A) Pro Implantat wurden 1 bzw. 10 µg der Zytokinlösung in 20 µl destilliertem Wasser suspendiert. Anschließend wurde die Lösung in den Mikrotropfen-Dispensier-Roboter gefüllt und auf 10³ Tropfen (je 20 nl) verteilt auf die Oberfläche gesprüht. Abschließend erfolgte die Vakuumtrocknung bei 20°C für 15 h. (B) Zusammensetzung der neun verschiedenen Zytokinlösungen, die zur Beschichtung der Oberflächen verwendet wurden (*R&D Systems, Wiesbaden, Deutschland).

Figure 1 Method of surface functionalization (A) For each implant 1 or 10 µg of cytokine solution were suspended in distilled water respectively. Afterwards the solution was filled into a micro-spot dispensing robot and applied to the implant surface (10³ drops with a volume of 20 nl for each surface). Implants were dried in a vacuum oven at 20°C for 15 h. (B) The nine different cytokine solutions, which were applied for surface functionalization (R&D systems, Wiesbaden, Germany).

Nummer	Zusammensetzung
1	20 µl AquaDest + 10 µg Kollagen I*
2	20 µl AquaDest + 10 µg Kollagen I* + 1 µg BMP-2*
3	20 µl AquaDest + 10 µg Kollagen I* + 10 µg BMP-2*
4	20 µl AquaDest + 10 µg Kollagen I* + 1 µg VEGF165*
5	20 µl AquaDest + 10 µg Kollagen I* + 10 µg VEGF165*
6	20 µl AquaDest + 10 µg Kollagen I* + 1 µg FGF-2*
7	20 µl AquaDest + 10 µg Kollagen I* + 10 µg FGF-2*
8	20 µl AquaDest + 10 µg Kollagen I* + 1 µg BMP-2* + 1 µg VEGF165* + 1 µg FGF-2*
9	20 µl AquaDest + 10 µg Kollagen I* + 10 µg BMP-2* + 10 µg VEGF165* + 10 µg FGF-2*

Einleitung

Ein zunehmender Trend zur Implantatinsertion in komplexeren Fällen zeichnet sich infolge der demographischen Entwicklung mit konkomitanter Zunahme der Patienten mit Co-Morbiditäten ab. Neben ablativen Verfahren zur Behandlung der Implantatoberfläche [22] wurden anorganische und organische Beschichtungen zur Verbesserung der Osseointegration beschrieben. Obwohl kasuistisch eine Verbesserung der Osseointegration durch Oberflächenmodifikationen beschrieben wurde [2, 3], existieren aktuell keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, die die Langzeitergebnisse von Implantaten mit einer von Titan verschiedenen Oberfläche untersuchen [7].

Die Rolle von Bone Morphogenic Protein (BMP) 2 für die organische Implantatbeschichtung wurde während

der letzten Jahre intensiv, jedoch mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht [10]. BMP-2 ist ein 26 kDa Homodimer, das zur Transforming Growth Factor (TGF) beta Rezeptor Superfamilie gehört. Neben einer orthotopen Induktion der Knochenneubildung in Knochendefekten konnte auch eine ektope Knochenbildung im Bereich von Skelettmuskel [14] und subcutanem Gewebe [12] belegt werden. Neben anabolen Effekten wurde für BMP-2 jedoch eine Förderung der Knochenresorption durch Rekrutierung von Osteoklasten beschrieben [10].

Basic Fibroblast Growth Factor (FGF2), ein 33 kDa Homodimer, stimuliert die Replikation von mesenchymalen Stammzellen und Osteoblasten [5]. Nur wenige tierexperimentelle Studien zur Modifikation der Implantatoberfläche mit FGF2 wurden bislang durchgeführt. Im Modell der Rattentibia konn-

ten Park et al. erhöhte Ausdrehmomente sowie einen erhöhten Knochen-Implantat-Kontakt für Implantate nach Beschichtung mit einem FGF2-Fibronectin-Fusionsprotein im Vergleich zu Titan nachweisen [18]. Darüber hinaus fanden Franke Stenport et al., dass eine Einzelinjektion von FGF4 zu einem tendenziell erhöhten Ausdrehmoment, einem erhöhten Implantat-Stabilitäts-Quotienten (ISQ) sowie einem verbesserten apikalen Knochenkontakt führt [9].

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 165 ist eine der vier humanen VEGF-Splicevarianten. Das homodimere, Heparin-bindende Glykoprotein enthält 165 Aminosäuren [8]. Hauptfunktion des Faktors ist die Induktion der Neoangiogenese durch Promotion der Proliferation, des Überlebens und der Migration vaskulärer Endothelzellen über den VEGF-Rezeptor 2 [16, 17]. Bislang wurden noch keine Studien

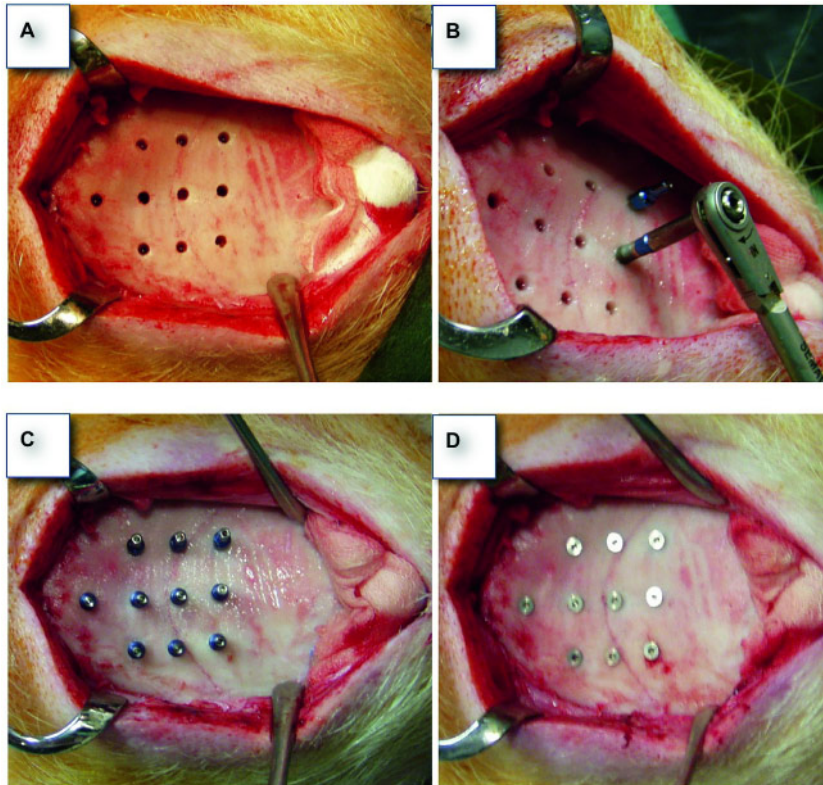


Abbildung 2 Vorgehen bei Insertion der Implantate ins Os frontale. **(A)** Nach Aufbereitung der Bohrlöcher mit Spiralbohrern aufsteigenden Durchmessers erfolgte die manuelle Insertion der Dentalimplantate **(B)**. Die Einbringpfosten **(C)** wurden entfernt und die Implantate wurden mit Abdeckschrauben **(D)** verschlossen.

Figure 2 Method of implant insertion into the frontal skull. **(A)** Following preparation of burr holes with burr drills with increasing diameter, implants were inserted manually **(B)**. The insertion aids **(C)** were removed and cover screws **(D)** were applied.

zur Untersuchung des Potentials einer VEGF-165-Oberflächenfunktionalisierung auf die Osseointegration veröffentlicht.

Ziel vorliegender Studie war vor diesem Hintergrund die vergleichende Untersuchung des Einflusses verschiedener Kollagen-I- und Kollagen-I-Zytokin-Kombinationsbeschichtungen auf die Osseointegration dentaler Titanimplantate im Modell des Hausschweins.

Materialien und Methoden

Beschichtung der Dentalimplantate

Insgesamt 81 kommerziell erhältliche, schraubenförmige Titanimplantate (4,1 mm x 13,0 mm, Semados S, BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, Bremen, Deutschland) mit säuregeätzten

Oberflächen (TiPure^{Plus}-Oberfläche, BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, Bremen, Deutschland) wurden für die Studie mit neun verschiedenen, experimentellen Beschichtungen versehen. Die Beschichtung erfolgte mit einem, am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität, München, modifizierten Sprühverfahren unter Nutzung eines Mikrotropfen-Dispensier-Roboters (BioJet Quanti 3000, Bio-Dot Ltd., Huntingdon, GB) und konsekutiver Vakuumtrocknung (VTS-2, Memmert, Schwabach, Deutschland), (Abb. 1).

Chirurgisches Vorgehen

Die Durchführung der Versuche an neun weiblichen Hausschweinen (mittleres Alter: 18 Monate; mittleres Körpergewicht: 100 kg; Cotswold Pig Development, Lemgo, Deutschland) wurde von

der Bezirksregierung Mittelfranken (Registriernummer: 621.2531.31-06/02) genehmigt. Alle Eingriffe erfolgten in Intubationsnarkose (ITN).

Das Os frontale der Schweine wurde als Insertionsort gewählt, da es sich in Vorstudien als valides Modell zur Untersuchung der periimplantären Knochenregeneration unter klinisch relevanten Bedingungen erwiesen hat [21]. Nach Rasur, Desinfektion und Applikation von Lokalanästhetikum (Ultracain-DS forte, Sanofi Aventis, Frankfurt a. M., Deutschland) wurde das OS frontale durch eine sagittale Inzision dargestellt. Jedem Schwein wurden zehn Implantate (neun oberflächenmodifizierte Implantate und ein unbehandeltes Referenzimplantat) inseriert. Zunächst wurden die Implantatpositionen mittels Markierungsbohrer (Pilot Marker, BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, Bremen, Deutschland) festgelegt. Dabei wurde auf einen ausreichenden interimplantären Abstand von mindestens 3 mm geachtet, um Interaktionen der verschiedenen Oberflächen untereinander auszuschließen. Anschließend folgten die Festlegung der Implantatrichtung mittels Pilot Drill sowie die Festlegung der 13 mm Tiefe des Bohrstollens mittels 2,5 mm Tiefenbohrer (BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, Bremen, Deutschland). Die weitere Aufbereitung des Implantatbetts bis zum gewünschten Durchmesser wurde mit Spiralbohrern aufsteigenden Diameters (3,75–4,1 mm) durchgeführt. Um Abrasionen der Oberfläche bei Insertion zu vermeiden, wurde mit reduzierter Drehzahl das Implantatbett weiter mittels Kortikalisbohrer (Kopfsenker, BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, Bremen, Deutschland) sowie Gewindeschneider (BEGO Implant Systems GmbH & Co. KG, Bremen, Deutschland) aufbereitet. Anschließend erfolgte die manuelle Insertion mittels Drehmomentratsche (Eindrehmoment < 40 Ncm). Die Implantate wurden mit den korrespondierenden Abdeckschrauben verschlossen und die Wunde wurde einschichtig in Einzelknopfnahntechnik (Vicryl 3.0, Ethicon GmbH & Co. KG, Norderstedt, Deutschland) verschlossen (Abb. 2). Während der ersten drei Postop-Tage erhielten die Tiere zur Infektionsprävention eine Antibiose (Streptomycin; 0,5 g/kg Körpergewicht, Gruenthal GmbH, Stolberg, Deutschland). Die Fluoreszenzfarbstoffe Rolitetrazyklin

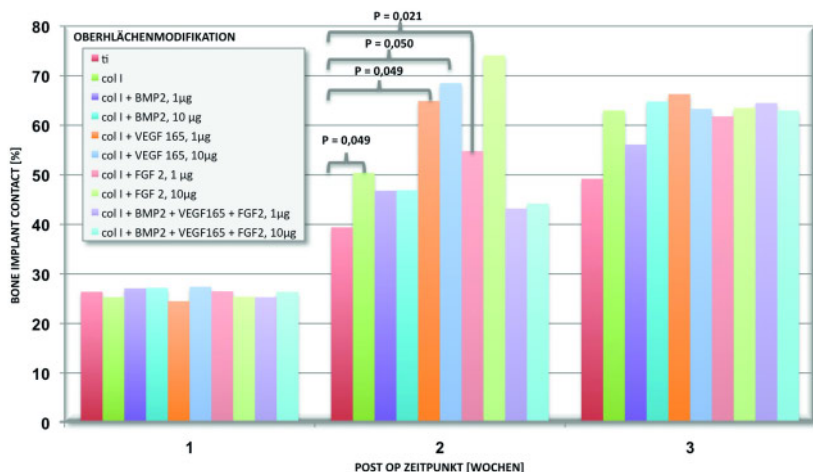


Abbildung 3 Säulendiagramm zur Darstellung des Knochen-Implantat-Kontakts der untersuchten Implantate zu verschiedenen Post-op-Zeitpunkten.

Figure 3 Bar plot showing the bone-implant-contact at different post operative time points.

(gelb; 12 mg/kg Körpergewicht; Merck AG, Darmstadt, Deutschland), Alizarin (rot, 30 mg/kg Körpergewicht; Serva Feinbiochemica GmbH & Co., Heidelberg, Deutschland), Calceinblau (blau, 30 mg/kg Körpergewicht; Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz) und Calcein grün (grün, 20 mg/kg Körpergewicht; Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz) wurden zur Visualisierung der dynamischen Prozesse der Osseointegration post operativ i. v. nach einem prädefinierten Injektionsplan appliziert.

Nach zwei, vier und acht Wochen wurden jeweils drei Tiere sakriziert, die Ossa frontalia wurden entnommen und bei -80°C schockgefroren.

Probenaufbereitung und Auswertung

Mittels Präzisionssäge (Exakt Apparatebau GmbH, Norderstedt, Deutschland) wurden die Implantate mit einer zirkulären Knochenlamelle von 1,5 mm aus den Ossa frontalia gesägt. Die gewonnenen Knochenblöckchen wurden mit Formalin fixiert, in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Technovit 9100 (Heraeus/Kulzer, Kulzer Department, Wertheim, Deutschland) eingebettet. Mittels Trenn-Dünnschliff-Technik nach Donath und Breuner [6] wurden zunächst Knochenschliffe mit einer Dicke von 100–90 μm angefertigt.

Es folgte die sechsminütige Röntgenstrahlenexposition der Schliffe bei einer Stromstärke von 11 kV und einer

Spannung von 0,25 mA im Faxitron Tischröntgengerät (Rhode & Schwarz, Köln, Deutschland). Die Röntgenfilme (Kodak, Stuttgart, Deutschland) wurden entwickelt, als 1200 dpi, 12-bit Graustufenbilder gescannt (Snapscan e40, AGFA, Cologne, Germany) und im Tiff-Format gespeichert. Die Bilder wurden mit der Software ImageJ 1.37 (ImageJ 1.37, National Institutes of Health, Washington, USA) vermessen. Dabei wurde der Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) nach Matsui et al. [15] als Prozentwert nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BIC [\%]} = (\text{Implantatlänge} * \text{in direktem Knochenkontakt} / \text{Gesamtimplantatlänge}) * 10^2$$

*Implantatlänge = Distanz zw. Oberkante des coronalsten Gewindegangs und Oberkante des apikalsten Gewindegangs

Im Anschluss wurde die Dicke der Schliffe weiter auf 30–20 μm reduziert. Es folgte die Färbung mit Toluidin-Blau-O-Lösung nach Donath und Kruse. Die gefärbten Schnitte wurden einer qualitativen, lichtmikroskopischen Analyse bei 50–200-facher Originalvergrößerung zugeführt. Ungefärbte Schnitte wurden mittels Fluoreszenzmikroskopie qualitativ evaluiert.

Statistik

Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) dargestellt. Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte mithilfe einer univa-

rianten ANOVA mit SPSS V 15.0 für Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Bei einem signifikanten Einfluss wurde ein paarweiser Vergleich mittels Tukey post hoc test durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

Ergebnisse

Mikroradiographie

Um das Ausmaß der Osseointegration vergleichend zwischen den Implantatoberflächen zu quantifizieren, wurde der Knochen-Implantat-Kontakt in den Mikroradiographien vermessen.

Zwei und acht Wochen post op konnten zwischen den Oberflächen keine signifikanten Unterschiede im Knochen-Implantat-Kontakt gefunden werden. Vier Wochen post op zeigte sich für mit Kollagen I (50,4 %; SD: 4,0 %, $p = 0,049$), VEGF 165, 1 μg (64,9 %; SD: 14,8 %; $p = 0,049$), VEGF 165, 10 μg (68,5 %; SD: 17,3 %, $p = 0,005$) und FGF2, 1 μg (54,8 %; SD: 4,7 %, $p = 0,021$) beschichtete Implantate ein im Vergleich zu Reintitan (39,4 %; SD: 5,6 %) signifikant höherer Knochen-Implantat-Kontakt. Der Vergleich zwischen mit VEGF 165, 1 μg , VEGF 165, 10 μg , FGF2, 1 μg und Kollagen I beschichteten Implantaten erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede. Für BMP2, 1 μg (46,8 %; SD: 2,4 %), BMP2, 10 μg (46,9 %; SD: 1,5 %), FGF2, 10 μg (74,1 %; SD: 21,0 %), 1 μg Kombinationsbeschichtung (43,2 %; SD: 10,9 %) und 10 μg Kombinationsbeschichtung (44,2 %; SD: 2,8 %) konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Reintitan ermittelt werden (Abb. 3).

Polychrome-Sequenzmarkierung

Zur Visualisierung der Richtung der Osseointegration wurden den Tieren nach einem prädefinierten Injektionsplan Fluoreszenzfarbstoffe (gelb – rot – blau – grün) appliziert. Unabhängig von der Oberflächenbeschichtung konnte bei allen Gruppen ein implantotugales Fort-

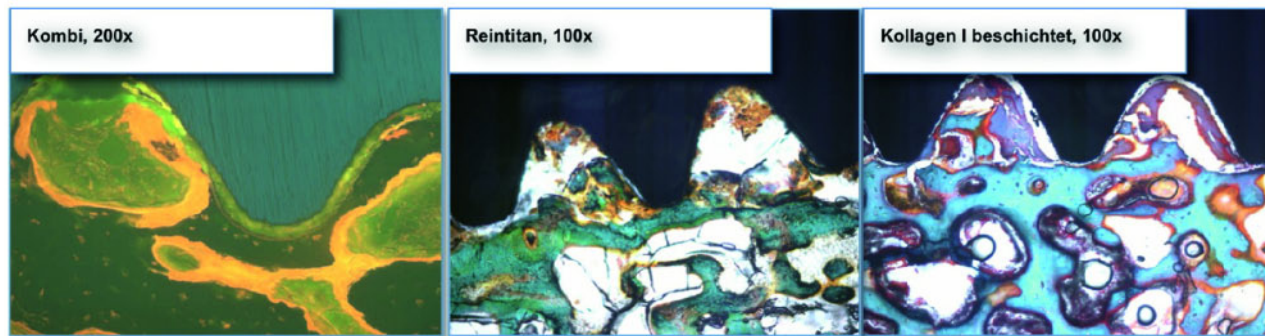


Abbildung 4 Histologische Photographien (A) Die polychrome Sequenzmarkierung zeigt eine implantofugale Knochenneubildung (Kontaktosteogenese). Die Toluidin-Blau-O-Histologie verdeutlicht eine größere Knochenanlagerung bei Kollagen I beschichteten Implantaten (C) im Vergleich zu Reintitan-Implantaten (B).

Figure 4 Microscopic pictures (A) The polychromatic sequence staining shows implanto-fugal bone formation (contact osteogenesis). Toluidin-Blue-O-histology shows higher bone apposition for collagen I coated implants (C) as compared with pure titanium implants (B).

Fotos: Arbeitsgruppe Müller et al.

schreiten der Knochenneubildung gezeigt werden (Abb. 4A).

Toluidin-Blau-O-Histologie

Die Toluidin-Blau-O-Färbung wurde zur qualitativen Darstellung der Knochenneubildung im Bereich des Implantats genutzt. Dabei zeigte sich für Kollagen I beschichtete Implantate im Vergleich zu Reintitan-Implantaten ein deutlich höherer Anteil von Knochensubstanz in Kontakt mit der Implantatoberfläche (Abb. 4B und C).

Diskussion

Ziel vorliegender Studie war die vergleichende Untersuchung des Einflusses verschiedener Kollagen-I- und Kollagen-I-Zytokin-Kombinationsbeschichtungen auf die Osseointegration dentaler Titanimplantate im Modell des Hauschweins.

Im Rahmen des vorliegenden Projekts wurde ein Sprühbeschichtungsverfahren, die sogenannte Biodot-Methode angewandt. Im Gegensatz zu den üblichen Verfahren des „Dip Coating“, bei denen die Menge an der Oberfläche adsorbierter Proteine von stochastischen Prozessen abhängt, wird hier eine prädefinierte Menge an Protein auf die Oberfläche aufgebracht.

Unsere Studie zeigte, dass Beschichtung mit Kollagen I ($p = 0,049$), Kollagen I + 1 μg VEGF165 ($p = 0,049$), Kollagen I + 10 μg VEGF165 ($p = 0,050$) sowie Kollagen I + 1 μg FGF2 ($p = 0,021$) im

Vergleich zu Titan eine signifikante Verbesserung des Knochen-Implantat-Kontakts nach vier Wochen bewirkte. Diese Daten sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Reyes et al. [19], die im Ratten-Tibia-Modell zeigen konnten, dass eine Kollagen-I-Beschichtung im Vier-Wochen-Follow-up zu einem signifikant größeren Knochen-Implantat-Kontakt führt.

Im Rahmen unserer Pilotstudie konnte keine Verbesserung der Osseointegration durch Kollagen-I-Zytokin-Kombinationsbeschichtung festgestellt werden. Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten von Wikesjo et al. überein. Diese Gruppe untersuchte den Einfluss verschiedener BMP2-Konzentrationen (0,75 mg/ml; 1,5 mg/ml; 3 mg/ml) auf die Regeneration periimplantärer Defekte in Hunden. Trotz einer signifikant höheren vertikalen Knochenregeneration nach BMP2-Applikation zeigte sich ein signifikant geringerer Knochen-Implantat-Kontakt. Darüber hinaus imponierte ein unreifer Knochen ohne Kortikalisbildung bei Applikation von BMP2 in Konzentrationen von 3 mg/ml. Auch ausgeprägte Serombildungen, die zu einer Implantatdislokation führten, wurden von den Autoren beschrieben. Die Autoren folgerten, dass die Applikation höherer BMP2-Konzentrationen mit problematischen Effekten assoziiert ist [23]. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss von BMP2 (0,2 mg/ml; 4 mg/ml) auf die Osseointegration in Klasse II [24] und IV [23] Knochen in

Hunden und Affen. Nach einer achtwöchigen Einheilungsphase war der Knochen-Implantat-Kontakt für Reintitan-Implantate (72 %) signifikant höher als für BMP2 beschichtete Implantate (0,2 mg/ml, 43 %; 4 mg/ml, 35 %) [23, 24]. Auch Schliephake et al. [20] untersuchten den Einfluss von BMP2-Beschichtungen auf die Osseointegration im Drei-Monats-Follow-up und konnten zeigen, dass keine signifikante Verbesserung resultiert. Die Gruppe um Liu et al. zeigte im Modell des Minschweins sogar eine starke Störung der Osseointegration durch Applikation von BMP2 [13].

Im Gegensatz dazu zeigte die Gruppe um Becker et al. sowohl in Mandibulae als auch Tibiae eine signifikante Verbesserung der Osseointegration nach BMP2-Beschichtung dentaler Implantate [4]. Lan et al. untersuchten die Möglichkeit der Verbesserung der Osseointegration durch kombinierte Wachstumsfaktorapplikation im Modell des Kaninchen-Femurs. PLLA beschichtete Implantate wurden in sechs Gruppen eingeteilt: 1,0 mg BMP2 + 200 μg FGF2, 1,0 mg BMP2 + 250 μg insulin like growth factor (IGF)-I, 1,0 mg BMP2, Reintitan. Die Autoren folgerten, dass BMP2 die Osseointegration verbessert und dabei synergistisch mit FGF2 und IGF1 arbeitet. Insbesondere die Kombination von BMP2 und FGF2 zeigte einen im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant höheren Knochen-Implantat-Kontakt nach acht Monaten [11]. In einer weiteren Studie

untersuchten Akagawa et al. das Potential von FGF2-Gelatin-Hydrogel-Komplex bei der Regeneration von Fenestrationsdefekten im Bereich von Implantaten in Hunden. Zwei verschiedene Systeme, das schnell (1 und 10 µg FGF2) und das langsam degradierende System (10 µg FGF2) wurden untersucht. Das Vier-Wochen-Follow-up zeigte, dass das langsam degradierende System eine Verbesserung der Regeneration von Fenestrationsdefekten induzieren kann [1].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Kollagen-I-Beschichtung die Osseointegration dentaler Titanimplantate zu fördern scheint. Zusätzliche Wachstumsfaktorfunktionalisierung hat jedoch keinen weiteren förderlichen Effekt.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte im Sinne der ICMJE bestehen.

Korrespondenzadresse

Cornelia Katharina Mueller
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie
Friedrich-Schiller-Universität
Erlanger Allee 101
D-07747 Jena
Tel.: +49 3641 9 323666
Fax: +49 3641 9 323602
E-Mail: cornelia.mueller1@med.uni-jena.de

Literatur

1. Akagawa Y, Kubo T, Koretake K, et al.: Initial bone regeneration around fenestrated implants in Beagle dogs using basic fibroblast growth factor-gelatin hydrogel complex with varying biodegradation rates. *J Prosthodont Res* 2009;53:41–47
2. Albrektsson T, Wennerberg A: Oral implant surfaces: Part 1 – review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 2004;17:536–543
3. Albrektsson T, Wennerberg A: Oral implant surfaces: Part 2 – review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont* 2004;17:544–564
4. Becker J, Kirsch A, Schwarz F, et al.: Bone apposition to titanium implants biocoated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). A pilot study in dogs. *Clin Oral Investig* 2006;10:217–224
5. de Jonge LT, Leeuwenburgh SC, Wolke JG, Jansen JA: Organic-inorganic surface modifications for titanium implant surfaces. *Pharm Res* 2008;25:2357–2369
6. Donath K, Breuner G: A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Sage-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 1982;11:318–326
7. Esposito M, Murray-Curtis L, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV: Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003815
8. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669–676
9. Franke Stenport V, Johansson CB, Sawase T, Yamasaki Y, Oida S: FGF-4 and titanium implants: a pilot study in rabbit bone. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14:363–368
10. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA: Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20 Suppl 4:185–206
11. Lan J, Wang Z, Wang Y, Wang J, Cheng X: The effect of combination of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor or insulin-like growth factor-I on dental implant osseointegration by confocal laser scanning microscopy. *J Periodontol* 2006;77:357–363
12. Lee JH, Kim CS, Choi KH, et al.: The induction of bone formation in rat calvarial defects and subcutaneous tissues by recombinant human BMP-2, produced in *Escherichia coli*. *Biomaterials* 2010; 31:3512–3519
13. Liu Y, Enggist L, Kuffer AF, Buser D, Hunziker EB: The influence of BMP-2 and its mode of delivery on the osteoconductivity of implant surfaces during the early phase of osseointegration. *Biomaterials* 2007;28:2677–2686
14. Luca L, Rougemont AL, Walpoth BH, Gurny R, Jordan O: The effects of carrier nature and pH on rhBMP-2-induced ectopic bone formation. *J Control Release* 2010;147:38–44
15. Matsui Y, Ohno K, Michi K, Tachikawa T: Histomorphometric examination of healing around hydroxylapatite implants in 60Co-irradiated bone. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:167–172; discussion 172–163
16. Mueller CK, Thorwarth M, Schultze-Mosgau S: Transgenic overexpression of VEGF164 enhances topical neoangiogenesis without detectable local or systemic side effects. *Ann Plast Surg* 2010;65:85–90
17. Mueller CK, Thorwarth MW, Schultze-Mosgau S: Angiogenic gene-modified fibroblasts for induction of localized angiogenesis. *J Surg Res* 2010;160: 340–348
18. Park JM, Koak JY, Jang JH, Han CH, Kim SK, Heo SJ: Osseointegration of anodized titanium implants coated with fibroblast growth factor-fibronectin (FGF-FN) fusion protein. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:859–866
19. Reyes CD, Petrie TA, Burns KL, Schwartz Z, Garcia AJ: Biomolecular surface coating to enhance orthopaedic tissue healing and integration. *Biomaterials* 2007;28:3228–3235
20. Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Bierbaum S, Roessler S, Sewing A: Effect of immobilized bone morphogenetic protein 2 coating of titanium implants on peri-implant bone formation. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:563–569
21. Thorwarth M, Schlegel KA, Wehrhan E, Srour S, Schultze-Mosgau S: Acceleration of de novo bone formation following application of autogenous bone to particulated anorganic bovine material in vivo. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101: 309–316
22. Wennerberg A, Albrektsson T: Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20 Suppl 4: 172–184
23. Wikesjo UM, Huang YH, Xiropaidis AV, et al.: Bone formation at recombinant human bone morphogenetic protein-2-coated titanium implants in the posterior maxilla (Type IV bone) in non-human primates. *J Clin Periodontol* 2008;35:992–1000
24. Wikesjo UM, Xiropaidis AV, Qahash M, et al.: Bone formation at recombinant human bone morphogenetic protein-2-coated titanium implants in the posterior mandible (Type II bone) in dogs. *J Clin Periodontol* 2008;35: 985–991