

F2 Bot en botregeneratie

G.L. de Lange, I. Zerbo, P. Randelzhofer¹

Leeswijzer

Bot is een weefsel dat cellen bevat en tussenstof. Het geeft steun aan ons lichaam en past zich aan de mechanische belasting aan. Botweefsel heeft een sterke herstelpotentie. Na beschadiging kan botherstel plaats vinden door regeneratie. Ook defecten zijn te herstellen met behulp van regeneratie en het is zelfs mogelijk het botvolume met regeneratie te vergroten indien dat nodig is.

Inleiding

Botregeneratie is een biologisch proces waarbij op natuurlijke wijze botweefsel wordt aangemaakt of vervangen. Regeneratie is anders dan reparatie. Bij reparatie wordt alleen de continuïteit hersteld. Meestal is dat met een ander weefsel dan het oorspronkelijke en blijft de overgang zichtbaar. Bij regeneratie is dat niet zo en is van het vroegere defect uiteindelijk niets meer te zien. Het geregenerateerde bot ziet er klinisch, maar ook in de microscoop, niet alleen uit als normaal botweefsel, het functioneert ook als zodanig. Vooral in de tandheelkundige implantologie wordt veel gebruik gemaakt van botregeneratietechnieken. Na traumatisch verlies van gebitselementen is er vaak sprake van (zichtbaar) storende botdefecten. Met behulp van botregeneratie kan men deze defecten herstellen, waardoor er prothetisch gezien een betere situatie ontstaat. In andere gevallen wordt het mogelijk implantaten verantwoord toe te passen, ondanks het feit dat er aanvankelijk onvoldoende botvolume aanwezig was, zoals in de edentate bovenkaak of in geval van (voormalige) botdefecten.

Wat is botweefsel?

Botweefsel bevat organische matrix, mineraal, en cellen zoals osteocyten, osteoblasten en osteoclasten. Daarnaast is er beenmerg, bestaand uit vet en/of bloed-

1. G.L. de Lange en I. Zerbo zijn werkzaam bij de Afdeling Tandheelkundige Basiswetenschappen, ACTA, Amsterdam, G.L. de Lange en P. Randelzhofer zijn werkzaam bij het Centrum Implantologie en Parodontologie, Amstelveen.

vormend (hemopoëtisch) weefsel. De fibreuze matrix bestaat voornamelijk uit collage vezels die ingebed zijn in een grondsubstantie van proteoglycanen en glycoproteïnen. In deze matrix zijn calciumzouten neergeslagen, onder andere hydroxylapatiet en calciumcarbonaat. Bot heeft twee belangrijke functies: het geeft biomechanische steun en beschermt vitale organen. Daarnaast vormt het een reservoir voor calcium- en fosfaationen. Calcium- en fosfaationen zijn kritisch voor het handhaven van het leven. Deze ionen moeten tot het einde van het leven aanwezig zijn in het circulerende bloed en in de juiste (constante) hoeveelheid, omstreeks 10 mg Ca/100 ml en 6 mg P/100 ml. Zodra dit iets afwijkt, wordt door endocriene actie botweefsel afgebroken om Ca- en P-ionen vrij te maken. Gaat de concentratie omhoog, dan wordt botafbraak gestopt om de concentratie te laten dalen.

Wanneer men een botstuk opent en met het blote oog bekijkt, ziet men een compacte buitenkant, bedekt met botvlies. Aan de binnenzijde is het bot spongieus. Bij sterkere vergroting bestaat het corticale bot van de buitenzijde uit dunne opeenvolgende evenwijdige platen van enkele honderdsten millimeters dikte (lamellair bot). Daaronder bevinden zich tientallen holle cilinders (osteonen) met concentrische lagen van eveneens lamellair bot, met in het centrum een bloedvat. Deze osteonen verlopen bij de pijpbeenderen vooral in lengterichting (aangepast aan de mechanische belasting).

Het spongieuze bot bestaat uit een netwerk van botbalkjes van eveneens lamellair bot. Het lamellaire karakter is herkenbaar. Ze bevatten meestal incomplete osteonen.

Botvorming vindt plaats door osteoblasten. Daarbij wordt eerst een matrix van grondsubstantie en collage-eiwitten gevormd. Nadat een zekere dikte is bereikt, gaat deze matrix verkalken. Af en toe blijven er botcellen achter in de matrix. Ze komen dan in de verkalkte matrix te zitten en worden osteocyten. De osteocyten bevinden zich in het gemineraliseerde bot, op regelmatige afstand van elkaar. Ze hebben dunne celuitlopers die in minuscule kanaaltjes liggen. De kanaaltjes staan met elkaar in verbinding en vormen een fijn netwerk waar vloeistof doorheen kan stromen. Voedingstoffen kunnen op deze wijze worden aangevoerd en afvalstoffen afgevoerd. Het is aangetoond dat de osteocyten gevoelig zijn voor mechanische belasting en niet de osteoblasten (Klein-Nulend et al., 1995). De osteocyten reageren op mechanische belasting door signaalstoffen af te geven die via het netwerk van minuscule kanaaltjes de osteoblasten bereiken die aan de buitenzijde van het bot liggen. De osteoblasten maken bot aan, zodat de botmassa toeneemt. De mate van vervorming tijdens mechanische belasting neemt daardoor af en daarmee ook de productie van signaalstoffen door de osteocyten.

Botremodelling

Botvorming en botafbraak zijn oppervlakteactiviteiten. Daarbij is er verschil tussen corticaal bot en (trabeculair) spongieus bot. In het dichte corticale bot gaan de aanmaak en afbraak vanuit de osteonen. Aan de voorzijde vreten osteoclasten

bot weg. Daarna vindt er herstel plaats tegen de weggevreten wand door osteoblasten die een nieuw osteon gaan maken. Tijdens dit proces wordt het bot vernieuwd, terwijl het botstuk zelf intact blijft.

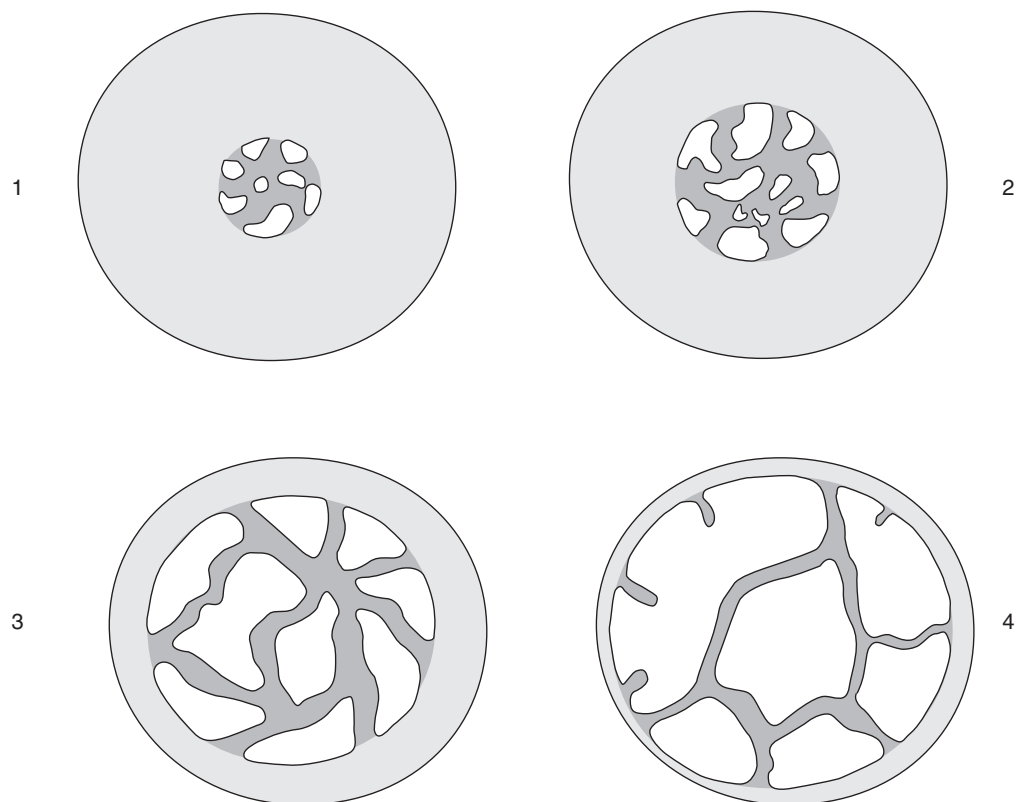
Het spongieuze (trabeculaire) bot heeft door zijn ruimtelijke structuur van botbalkjes een veel groter oppervlak dan corticaal bot. Aanmaak en afbraak vinden vooral plaats in het trabeculaire bot. Aanmaak en afbraak horen bij gezonde personen in balans te zijn en aantal en dikte van de botbalkjes moeten kloppen met de klinische status van de patiënt. Men kan dit onderzoeken door botbiopten te nemen en ze microscopisch te onderzoeken. In de microscoop ziet men de botdichtheid, de dikte van het corticale bot en de hoeveelheid en dikte van het trabeculaire bot. Ook ziet men op diverse plaatsen aan het oppervlak van deze trabekels botaanmaak en op andere plaatsen botafbraak. Dit kan men eveneens meten. Er zijn trabekels met aan de ene zijde aanmaak en aan de tegenovergestelde zijde afbraak. Daarbij kan het botbalkje geheel worden vernieuwd, terwijl de dikte gelijk blijft. Het balkje wordt dunner (en het bot zwakker) als aan de ene zijde meer afbraak plaatsvindt dan aanmaak. Omgekeerd wordt het balkje dikker (en het bot dus sterker) als de aanmaak het wint van de afbraak.

Door het grote oppervlak kan het trabeculaire bot snel reageren op mechanische belasting. Het is daardoor sterk betrokken bij het remodeleringsproces. Vanwege het dynamische karakter kan het trabeculaire bot ook direct reageren om te helpen de calcium- en fosfaathuishouding constant te houden.

Remodellering is een typisch kenmerk van bot. Het is bedoeld om het weefsel te vernieuwen terwijl het constant belast kan worden. Remodellering is een effectief antwoord op het probleem van materiaalmoetheid en microfractuurtes in de botmatrix als gevolg van langdurige belasting.

Hoe dicht is bot?

De dichtheid van botweefsel kan variëren van dun, ijl en zacht, tot zeer dicht en hard. Tijdens het boren in bot (bij plaatsen van implantaten) voelt de chirurg dat onmiddellijk. In de implantologie bestaat daarvoor een classificatie volgens Zarb en Lekholm (afb. F2.1). Het is een klinisch begrip en geeft in feite de indruk weer van de weerstand die de boor ondervindt tijdens het boren in bot. Hij is gebaseerd op de verdeling corticaal en trabeculair bot en op de hoeveelheid daarvan. Men zou het ook kunnen vertalen in procenten botvolume en dat kan het beste in de microscoop worden gedaan.



Afb. F2.1: Classificatie van botdichtheid volgens Zarb en Lekholm.

Men kan vier typen bot onderscheiden:

- Type I Aan de buitenzijde een dikke compacta en in het centrum een klein merggedeelte met trabeculair patroon. Vaak gaat het om atrofisch bot van de edentate onderkaak en een dichtheid van omstreeks 80 procent.
- Type II Een dunne compacta en spongieus bot met een grof trabeculair patroon. Dit type vindt men vooral in de betande onderkaak, bij een onbetande hoge onderkaak. De dichtheid is omstreeks 60 procent.
- Type III Een dunne compacta met een fijn trabeculair patroon. Dit bot ziet men vaak aan in de bovenkaak bij betande patiënten. Een dichtheid van omstreeks 45 procent.
- Type IV Een poreuze en dunne compacta en met een dun trabeculair patroon van spongieus bot. Dit type treft men vooral aan in de edentate bovenkaak. De dichtheid is minder dan 25 procent.

Regeneratie van botweefsel

Kleine botdefecten herstellen spontaan, maar dan mogen ze niet groter zijn dan 0,5 mm. Men noemt ze ‘critical size defects’. Grotere botdefecten genezen niet uit zichzelf. In corticale defecten met een doorsnede groter dan 0,5 mm groeit bindweefsel. Met behulp van geleide botregeneratie (GBR) kan men botdefecten volledig herstellen. Het nieuwe botweefsel is dan na verloop van tijd niet meer te onderscheiden van het oude bot, ook niet met een microscoop.

Botregeneratie kan op vier verschillende manieren totstandkomen:

- via osteo-inductie;
- via osteoconductie;
- via distractie-osteogenesis;
- via geleide botregeneratie, met behulp van membranen.

Osteo-inductie

Bij osteo-inductie wordt er spontaan bot gevormd doordat cellen (stamcellen of osteoprogenitorcellen) zich ter plekke transformeren tot botvormende cellen (osteoblasten). Het meest experimenteel is de osteo-inductiemethode. De klinische toepassing van deze techniek staat nog in de kinderschoenen (Groeneveld et al., 1996) Hierbij worden botinducerende eiwitten (groefactoren) aangebracht die de ontwikkeling van stamcel tot botvormende cel bevorderen. De eiwitten waar het om gaat behoren tot de familie van ‘bone morphogenetic proteins’ (BMP). Ze werken een beperkte tijd en alleen lokaal. Er zijn meer dan twaalf typen BMP’s bekend. Men moet deze eiwitten op een (resorbeerbare) drager aanbrengen die dan langzaam BMP afgeeft. Meestal wordt hiervoor collageen gebruikt dat verrijkt wordt met BMP 5 of BMP 7 of met een cocktail van beide. Zowel de gebruikte drager als de cocktail is nog niet ideaal. Ook vormt de juiste concentratie (voor zover we die exact kennen) een probleem, omdat er in de weefsels snel verdunning optreedt. De optimale concentratie is daardoor slecht beheersbaar. De synthetische vervaardiging van groefactoren is kostbaar en aan de toepassing hangt daarom een behoorlijk prijskaartje.

Osteoconductie

Bij osteoconductie groeien botcellen vanuit het omgevende bot over het oppervlak van een geschikt botvervangend biomateriaal. Het materiaal vormt als het ware het skelet waarover bot wordt gevormd. Het materiaal op zich doet niets en moet contact hebben met aangrenzend bot of moet met botcellen worden bedekt. Het duurt enige tijd voordat vanuit het bestaande bot het gehele biomateriaal met botweefsel is bedekt. Om het osteoconductieve proces te versnellen, kan de clinicus partikels

vitaal (autoloog) bot mengen met het biomateriaal en het als een mengsel tegelijkertijd aanbrengen. Er zijn diverse botvervangende biomaterialen en ze zijn allemaal osteoconductief en slechts enkele zijn daarbij inductief. Er zijn materialen van de patiënt zelf (autoloog), van een andere patiënt (heteroloog) of van dierlijke afkomst (xenoloog). Daarnaast zijn er synthetische biomaterialen. Sommige materialen zijn poreus, andere zijn dicht gesinterd of hebben microporiën. Met osteoconductie is veel klinische ervaring opgedaan. Veel gebruikte merken zijn Bio Oss (op basis van gedeproteïniseerd dierlijk natuurlijk bot); Calcitek (niet resorbeerbaar dicht gesinterd hydroxylapatiet); Cerasorb (resorbeerbaar tri-calciumfosfaat); BioGran (op basis van bioactief glas). Van sommige materialen is veel bekend over hun klinische betrouwbaarheid en effectiviteit (Hürzeler, 1996; Tadjodin et al., 2000). Van andere materialen is dit nauwelijks het geval en moeten we hopen dat wat in het prospectus staat ook bewaarheid kan worden.

Een nieuwe variant van de osteoconductieve botgroeimethode is die waarbij er eerst botcellen van de patiënt worden afgenomen en via celkweek worden vermenigvuldigd (Du C et al., 2002). Ze worden daarna geënt op een biomateriaal (calciumfosfaat) en verder gekweekt. Dit biomateriaal, verrijkt dus met eigen botcellen, wordt daarna bij de patiënt ingebracht. Het voordeel is dat er (via osteoconductie) op alle plaatsen tegelijk botgroei kan plaatsvinden.

Distractie-osteogenesis

Met distractie-osteogenesis is in het verleden veel ervaring opgedaan om pijpbeenderen te verlengen (dwerggroei). Sinds kort is er ook distractieapparatuur ontwikkeld voor kaakchirurgische toepassingen (Wiltfang et al., 2002). Na een chirurgische osteotomie worden de beide botdelen met behulp van een schroef langzaam uit elkaar getrokken. Het jonge zachte bot (reparatief bot) in de breuklijn probeert het defect te herstellen, maar wordt als het ware steeds opnieuw uitgerekt voordat het mineraliseert. Per dag kan men één tot twee millimeter aan botlengte winnen. De patiënt kan de distractieschroef dagelijks zelf aandraaien. De actieve fase duurt relatief kort (enkele weken) en wordt gevolgd door een periode van stabilisatie (omstreeks 4-6 weken) waarbij het jonge bot van de breuklijn gaat mineraliseren. Voor deze methode heeft men wel een bepaald beginvolume aan bot nodig om de distractieapparatuur aan te kunnen brengen. De toepassing vergt tevens chirurgische ervaring en is daarom niet geschikt voor de algemene praktijk. De verwachting is dat deze methode in gespecialiseerde centra in de toekomst meer gebruikt zal worden.

Geleide botregeneratie

Bij geleide botregeneratie wordt met behulp van een barrièremembraan ruimte gemaakt waarin alleen bot kan ingroeien en geen ander weefsel. Zachte weefsels (bindweefsel en epitheel) worden door het membraan buitengesloten. Het membraan moet daarvoor voldoende stevig zijn en moet het botdefect als het ware over-

koepelen. Vooral in de implantologie wordt veel gebruik gemaakt van geleide botregeneratie. Hierdoor zijn er betere toepassingsmogelijkheden ontstaan voor het prothetisch verantwoord plaatsen van implantaten in (voormalige) botdefecten.

Toepassingsgebieden van botregeneratie

Botregeneratie kan men toepassen in de volgende situaties:

- preventie van botdefecten;
- herstel van bestaande botdefecten;
- vergroting van het botvolume;
- ruimte overbruggen bij direct plaatsen van een implantaat na tandextractie;
- sinusbodemverhoging.

Bij preventie van botdefecten moet men denken aan bijvoorbeeld een extractie-alveole. Als regel zal de buccale wand ten gevolge van resorptie verloren gaan. Een regeneratieprocedure kan resorptie tegengaan. Deze defecten zijn goed te behandelen indien het defect is omringd door vier wanden. De regeneratieprocedure kan gemakkelijk in de algemene praktijk worden uitgevoerd.

Herstel van bestaande botdefecten is nodig indien één of meer botwanden verloren zijn gegaan. Vooral in het bovenfront komt dit vaak voor en ze zijn vooral lastig omdat na ernstig trauma of als gevolg van endodontische complicaties als regel zoveel bot is verdwenen dat een bottransplantaat noodzakelijk is.

Bij vergroting van het botvolume gaat het vaak om een geslonken kaak. Deze kan zodanig worden verbreed of verhoogd dat er implantaten geplaatst kunnen worden. Het betreft dan meestal de zijdelingse edentate delen. Ook indien er op zich voldoende botvolume is om het implantaat te kunnen plaatsen, maar dit prothetisch of esthetisch gezien ongunstig uitkomt, wordt tegenwoordig overgegaan tot een botregeneratieprocedure. Hierdoor wordt het mogelijk het implantaat én in de juiste positie te plaatsen én met voldoende bot te omgeven. Het uitgangspunt is dat niet het botvolume, maar optimale esthetiek en prothetiek de belangrijkste factoren zijn die plaats en asrichting van het implantaat bepalen (Palacci, 1995; De Lange, 1997b).

Is er in het botdefect niet voldoende initiële stabilisatie van het implantaat te verkrijgen, dan wordt als regel eerst het botvolume vergroot en wordt er drie tot negen maanden gewacht met het plaatsen van het implantaat. Is er wel voldoende initiële fixatie te verkrijgen, dan is het mogelijk tegelijkertijd het implantaat te plaatsen en tevens de regeneratieprocedure uit te voeren.

Indien er ruimte bestaat tussen de alveolewand en het implantaat kan men deze overbruggen met behulp van regeneratie. Studies hebben uitgewezen dat directe plaatsing van implantaten na extractie mogelijk is. Dit toepassingsgebied lijkt ge-

makkelijk (en een enkele keer is dat ook zo), maar blijkt toch uiterst lastig en vergt een goede kennis van zaken en ervaring.

Sinusbodemverhoging is een specifieke toepassing voor alleen de bovenkaak. Vaak is in het distale deel van de (edentate) bovenkaak te weinig bothoogte omdat de sinusbodem is uitgezakt. Ook al lijkt de bovenkaak aan de buitenzijde groot, zonder sinusbodemverhoging zijn geen implantaten mogelijk. Door de bodem te verhogen en de opgevallen ruimte op te vullen met bot, kan men via regeneratie voldoende bothoogte creëren voor implantaten.

In al deze indicatiegebieden kan men via geleide botregeneratie meer bot verkrijgen.

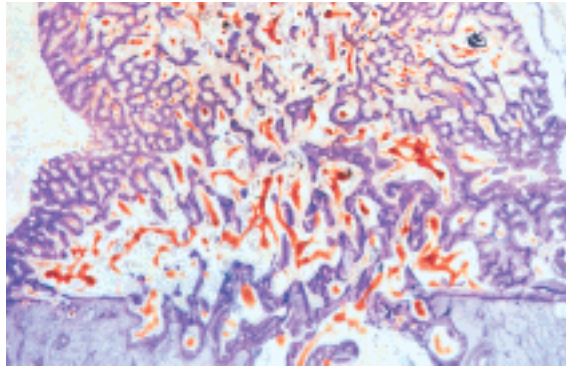
Hoe verloopt het regeneratieproces?

Om botregeneratie succesvol te kunnen uitvoeren, moet men ingroei van andere weefsels verhinderen, zodat bot kan ingroeien. Men gaat de ingroei van bot als het ware geleiden. Dit kan door gebruik te maken van barrièremembranen. Deze overkoepelen het botdefect en houden ruimte vrij zodat botingroei kan plaatsvinden. Het principe van geleide botregeneratie is door Boyne in 1964 beschreven (Boyne, 1964). Het idee is later door Nyman overgenomen om parodontale defecten te kunnen herstellen. Eind jaren tachtig heeft Dahlin samen met de groep van Buser en Schenk uit Bern een doordacht klinisch protocol ontwikkeld om botdefecten te kunnen herstellen bij patiënten (Buser, 1994). Het regeneratieproces kan men experimenteel volgen door bijvoorbeeld de verschillende stappen histologisch te bestuderen in experimenteel gemaakte standaard botdefecten.

Allereerst vormt zich na de bloeding een stolsel. Het stolsel vormt een netwerk van fibrine dat bedoeld is als een voorlopige reparatie. Door de beschadiging worden in de directe omgeving botcellen geactiveerd en komen groeifactoren vrij. Groeifactoren vormen een groep van kleine eiwitten die de groei en differentiatie van allerlei cellen bevorderen. Sommige van deze eiwitten, de BMP's, kunnen ongedifferentieerde botcellen stimuleren om zich te transformeren tot actief botvormende cellen (Sailer, 1994; Groeneveld et al. 1999). Andere kunnen de vorming stimuleren van botmatrix of kunnen de mineralisatie bevorderen. De bekendste zijn BMP-2 en BMP-7, ook wel OP-1 genoemd.

Groeifactoren kunnen ook de groei van bloedvaten stimuleren. Ingroei van bloedvaten (angiogenesis) is belangrijk omdat de jonge botcellen zich onder andere langs de bloedvaten verplaatsen in de richting van het defect. Dit vindt binnen enkele weken plaats.

Na twee maanden ziet men langs de bloedvaten dunne strengen bot uitspruiten die het regeneratiegebied ingroeien vanuit de mergruimten maar ook vanuit de omgevende (corticale) botranden (afb. F2.2). Dit bot is als regel van het type 'woven bone', dat wil zeggen dunne strengen van aan elkaar geweven eilandjes van bot. Een duidelijke corticale laag ontbreekt en het bot is relatief zacht.

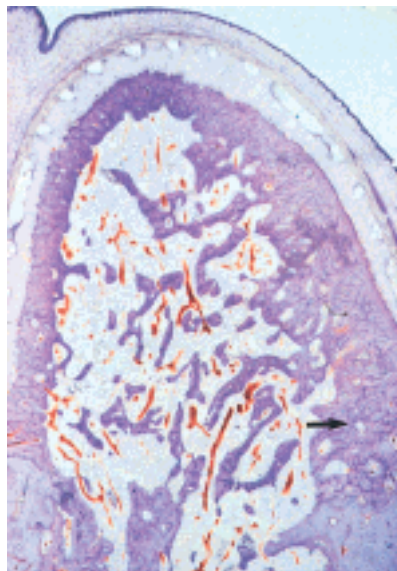


Afb. F2.2 Histologie van botregeneratie na twee maanden. Onder het membraan vormt zich een bloedstolsel. Na reorganisatie van het stolsel heeft uitgroei plaatsgevonden vanuit het bestaande bot. Het barrièremembraan (B) voorkomt ingroei van ander weefsel. Experimenteel botdefect bij de hond (Buser et al., 1994).

Woven bone is een reparatieweefsel en is niet berekend op forse belasting. Gaat men woven bone belasten, dan wordt het geresorbeerd.

Na twee tot vier maanden wordt het jonge bot geremodelleerd tot een netwerk van botbalkjes die een gelaagde bouw hebben en sterker zijn gemineraliseerd, het zogenaamde lamellaire bot (afb. F2.3).

Door middel van afzetting van lamellair bot wordt de ruimte tussen de balkjes kleiner, en ontstaan er osteonen rond de bloedvaten die oorspronkelijk tussen de primitieve dunne bottrabekels lagen. Het ontstaan van nieuw trabeculair bot is gekenmerkt door dikkere, grovere botbalkjes.



Afb. F2.3 Histologie van botregeneratie na vier maanden. Het botweefsel is nu lamellair vna stuctuur. Onder het membraan (B) is nu een duidelijke maturatie zichtbaar. Het corticale bot is dikker. De botbalkjes zijn eveneens dikker maar minder in aantal. Experimenteel botdefect bij de hond (Buser et al., 1994).

Dit proces duurt drie tot negen maanden, onder andere afhankelijk van de grootte van het defect. Na verloop van tijd ziet men dat het bot zich heeft aangepast aan de mechanische belasting. Aan de buitenzijde ontstaat een dikke, stevige corticale laag die verbonden is met een inwendig netwerk van botbalkjes. De botbalkjes zijn minder in aantal, maar zoals aangegeven wel dikker dan bij wovon bone en ze zijn zodanig georiënteerd dat ze de mechanische krachten van het bot efficiënt kunnen opvangen. Het proces van aanpassing aan de mechanische eisen vindt vooral plaats in de eerste vier tot twaalf maanden, maar in feite gaat dit het gehele leven door. Door de ombouw (remodellering) kan men klinisch en na verloop van tijd ook microscopisch geen verschil meer zien tussen het oorspronkelijke en het nieuw geregenereerde bot.

Voorwaarden voor geleide botregeneratie

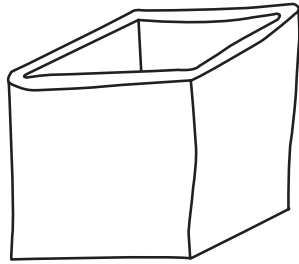
Voor geleide botregeneratie moet aan een aantal eisen worden voldaan. Om voldoende osteogene cellen beschikbaar te hebben, moet er vitaal bot in de directe nabijheid zijn. Eventueel kan men van elders extra vitale botcellen aanbrengen. Ook is een goede bloedvoorziening van cruciaal belang. Daarnaast moet er een barrièreembraan worden aangebracht dat het defect ruim overkoepelt.

De bedoeling is dat er een vrije ruimte ontstaat tussen membraan en bot en dat ingroei van ander weefsel, zoals bindweefsel en epitheel, wordt tegengegaan. Ten slotte wordt de wond gesloten. In de ruimte die mechanisch gezien stabiel moet blijven, vormt zich een bloedstolsel en voltrekt zich het regeneratieproces zoals boven is beschreven.

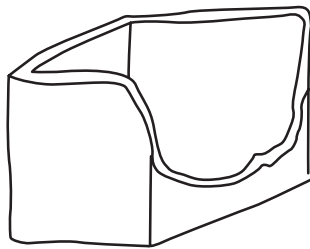
Een belangrijke voorwaarde is een ongestoord genezingsproces. Factoren die hierbij een rol spelen, zijn onder andere de keuze van de incisie in relatie met de bloedvoorziening en een spanningsloze sluiting van de wond. Andere belangrijke factoren zijn een goede preoperatieve selectie van de patiënt, contaminatievrij werken tijdens de ingreep en een intensieve postoperatieve begeleiding van de patiënt met betrekking tot plaquecontrole (chloorhexidine en eventueel antibiotica). De tijdelijke prothetische voorziening mag het regeneratiegebied niet belasten.

Ook is het belangrijk de strategie aan te passen aan de aard en de plaats van het botdefect (afb. F2.4).

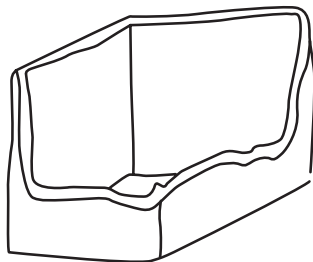
Niet ieder defect zal op dezelfde wijze behandeld moeten worden. Defecten met drie of vier wanden zijn gemakkelijker te behandelen dan twee- of eenwandige defecten. Defecten in het bovenfront zijn vaak moeilijker dan defecten in de zijdelingse delen.



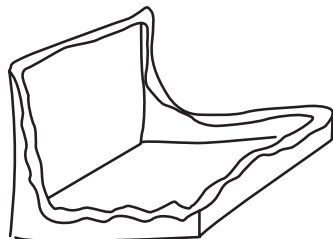
BONE DEFECTS
4 WALLS



BONE DEFECTS
3 WALLS

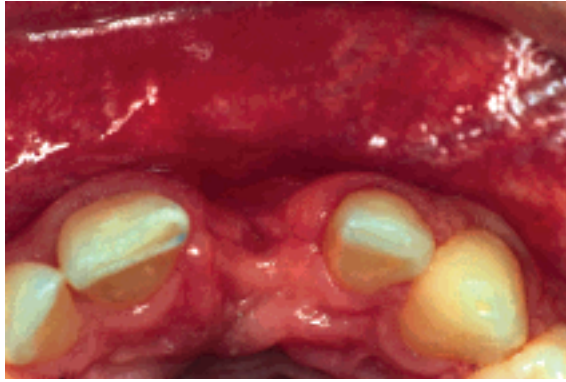


BONE DEFECTS
2 WALLS



BONE DEFECTS
1 WALL

Afb. F2.4 Classificatie van botdefecten op grond van het aantal overgebleven botwanden. Hoe meer botwanden ontbreken, hoe lastiger. Er is dan meer behoefte om het barrièremembraan steun te geven, onder andere door steunschroeven aan te brengen en eventueel ook bottransplantaten.

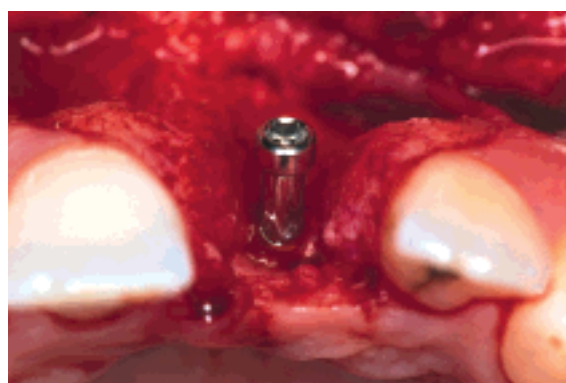


Afb. F2.5 Prematuur verlies van een fronttand (door trauma of endodontische complicaties) leidt altijd tot een verlies van de buccale botwand en een zichtbaar botresorptiedefect.

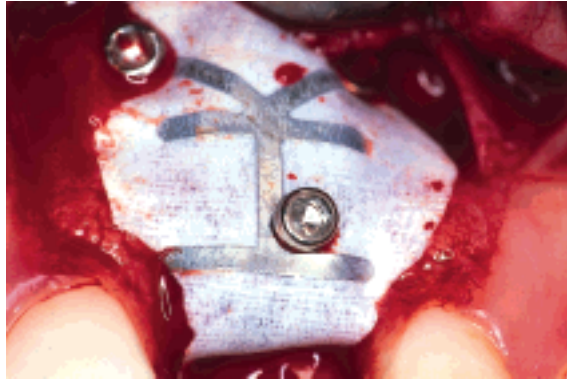
De regeneratieprocedure in de praktijk

Na verdoving, incisie en afschuiven van het mucoperiost wordt het defect eerst grondig schoongemaakt. Alle restanten granulatieweefsel, bindweefsel, amalgaam, gutta percha enzovoort moeten worden opgeruimd. Het wondbed moet er in elk geval klinisch goed schoon uitzien. Het defect vult zich aanvankelijk met bloed. Het stolsel reorganiseert zich, net als bij de fractuurgenezing en wordt omgebouwd tot bot. Op zich is de aanwezigheid van een bloedstolsel onder het membraan voldoende. Het stolsel biedt echter geen mechanische steun. Vaak worden hiervoor stutschroeven of minischroeven gebruikt (afb. F2.6).

Tevens moeten er voldoende openingen zijn naar de subcorticale beenmergruimten, om verzekerd te zijn van aanvoer van osteogene cellen. Om die reden wordt de corticale wand op verschillende plaatsen doorboord. Daarna wordt het membraan aangebracht en de wond gesloten (afb. F2.7).



Afb. F2.6 Er zijn perforaties aangebracht in de corticale botplaat. Naast het midden in het defect is een lange steunschroef aangebracht die het membraan moet ondersteunen. Onder het membraan wordt een bloedstolsel aangebracht of een combinatie van bloed met enkel stukjes bot.

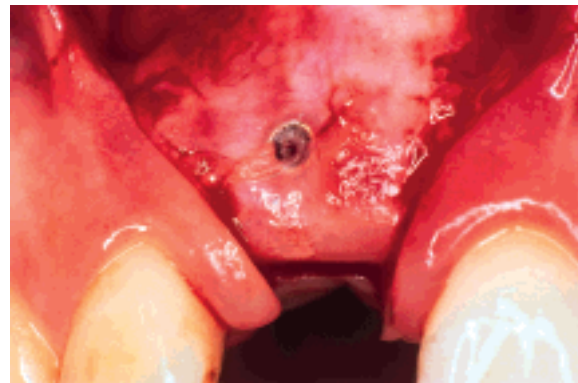


Afb. F2.7 Er is een niet-resorbeerbaar PTFE-membraan aangebracht dat versterkt is met titanium spalkjes. Het membraan sluit het defect rondom af en is aan de rand met twee schroeven gestabiliseerd. De schroef net naast het midden steunt op de lange steunschroef.

Na de genezingsperiode (variërend van drie tot soms negen maanden, afhankelijk van de grootte van het defect) worden de steunschroefjes en het e-PTFE-membraan verwijderd (afb. F2.8, afb. F2.9 en afb. F2.10).



Afb. F2.8 Situatie na zes maanden. Het titanium versterkte e-PTFE membraan en alle schroeven worden verwijderd.



Afb. F2.9 Na verwijdering van het membraan is er hard bot voelbaar. De steunschroef in het midden is nog zichtbaar en wordt eveneens verwijderd. Daarna wordt er een implantaat geplaatst.



Afb. F2.10 Klinisch aanzicht na botregeneratie. Het resorptiedefect is geheel verdwenen. Vergelijk afb. F2.5.

Praktisch gezien is het handig om onder het membraan een vers autoloog bottransplantaat aan te brengen. Dit vormt een bron van osteogene cellen en voorkomt collaps. De botingroei gaat sneller en daarnaast bevat en levert het bottransplantaat osteoblasten en groeifactoren.

Het is belangrijk chirurgisch zorgvuldig te werk te gaan, met oog voor details bij onder andere:

- keuze van de incisie;
- keuze voor 'full thickness' of 'half thickness';
- voldoende mobiliseren van de mucosa;
- schone botranden en goede reiniging van het botdefect;
- eventueel aanbrengen van autoloog bot;
- positioneren en stabiliseren van het membraan (minischroeven of pinnen);
- voorkomen van membraancontaminatie;
- spanningsloos sluiten van de wond;
- nastreven primaire wondgenezing;
- gecontroleerde nazorg.

Het is duidelijk dat hierboven slechts algemene regels zijn aangegeven. Ieder indicatiegebied stelt zijn specifieke eisen. Het regenereren van een extractie-alveole in het molaargebied is minder kritisch en daardoor makkelijker uitvoerbaar in de algemene praktijk dan een botdefect in het bovenfrontgebied!

Resorbeerbare versus niet-resorbeerbare membranen

Membranen moeten aan bepaalde criteria voldoen, bijvoorbeeld: goede biocompatibiliteit, ondoordringbaar voor cellen en daardoor een barrière vormend voor ingroei van ongewenst weefsel. Ze moeten ook een goede stabiliteit hebben, een

goede klinische verwerkbaarheid en een zekere mate van stijfheid, waardoor ze een ruimte open kunnen houden.

Er is veel onderzoek verricht aan niet-resorbeerbare membranen van e-PTFE (Dupoirieux, 2001; Buser, 1996). Daardoor weten we veel over hun effectiviteit. Dat komt doordat die informatie automatisch is verkregen tijdens het verwijderen van het membraan. Uit die postoperatieve inspecties kan worden geconcludeerd dat e-PTFE-membranen in hoge mate effectief zijn voor botregeneratie. De gedachte was dat een e-PTFE membraan in het midden afsluitend moest zijn voor cellen, maar de doorstroom van weefselvloeistof mogelijk moest maken via kleine poriën in de orde van grootte van 8-15 μm . Aan de periferie moesten ze ruw zijn, zodat bindweefsel zou kunnen ingroeien voor meer stabiliteit. Daardoor waren ze in het centrum occlusief en aan de randen ruw.

Het is vast komen te staan dat barrièremembranen niet noodzakelijkerwijze poreus hoeven te zijn en dat zonder poriën ook botregeneratie plaatsvindt; e-PTFE membranen zijn echter erg gevoelig voor contaminatie en voor chirurgische fouten. Dit leidt vrijwel altijd tot een postoperatieve infectie, zodat vroegtijdige verwijdering van het membraan (soms zelfs in 50% van de gevallen) nodig is (Collins, 1994). De meeste clinici hebben in het begin een relatief hoog percentage complicaties vanwege deze postoperatieve infecties. De toepassing van deze membranen laat daarom een forse leercurve zien.

Resorbeerbare membranen hoeven niet verwijderd te worden. Voor de patiënt betekent dat een operatie minder. Hier staat tegenover dat de clinicus niet automatisch inzicht krijgt in de hoeveelheid botwinst die na verloop van enkele maanden is verkregen, omdat er immers geen verwijderoperatie plaatsvindt. Een nadeel is dat resorbeerbare membranen op verschillende wijzen degraderen en dat de snelheid van degradatie verschilt tussen de verschillende toepassingen en vermoedelijk ook kan verschillen tussen patiënten onderling. Het moment van uiteenvallen is tevooren dus niet goed te bepalen. Daardoor is er onvoldoende controle over hoe lang de barrièrefunctie in stand wordt gehouden. Resorbeerbare membranen zijn in het algemeen veel minder stijf en kunnen gemakkelijk collaps geven. Ze moeten dus in vrijwel alle gevallen worden ondersteund met aanbrengen van bot.

Een belangrijk voordeel is dat de resorbeerbare membranen veel minder gevoelig zijn voor chirurgische fouten. Daardoor zijn ze geschikter voor de algemene praktijk.

Voor de resorbeerbare membranen zijn er tot nu toe geen duidelijke criteria opgesteld. Ook is er weinig onderzoek gedaan naar de effectiviteit van resorbeerbare membranen. De weinige vergelijkende studies die er zijn, laten zien dat er zonder aanbrengen van autoloog bot 40 procent minder botgroei is bij de resorbeerbare in vergelijking met de niet-resorbeerbare membranen (Simion, 1996; Simion, 1997). Brengt men echter autoloog bot aan onder het membraan, dan is het verschil minder groot, slechts 10 procent.

Zolang niet duidelijk is hoe snel het degradatieproces verloopt, is ook niet duidelijk hoe lang de barrièrefunctie intact blijft. Ook kan degradatie vergezeld gaan van een lichte mate van ontsteking en/of fagocytose door macrofagen of reuscellen.

Dit betekent dat het regeneratieproces aan de oppervlakte, direct grenzend aan het membraan, iets minder ideaal kan verlopen. De meeste clinici passen resorbereerbare membranen toe omdat die veel gemakkelijker te verwerken zijn. Wel brengen ze voldoende autoloog bot aan om collaps te voorkomen en ook om de voorspelbaarheid van het regeneratieproces te vergroten.

Groefactoren en PRP

Het is mogelijk uit het perifere bloed van de patiënt groeifactoren (uit bloedplaatjes) en stamcellen te verkrijgen, de zogenaamde PRP-techniek, de afkorting voor 'platelets enriched plasma' (Marx, 2001). Hiertoe wordt bij de patiënt 50-200 cc bloed afgenomen. Dit wordt ontsold en gecentrifugeerd, zodat de cellen worden gescheiden van de bloedvloeistof (plasma). In de bovendrijvende plasmavloeistof zitten de bloedplaatjes. Door opnieuw te centrifugeren met hogere snelheid, worden de bloedplaatjes gescheiden van de vloeistof. De bloedplaatjes zakken naar de bodem en worden nu voorzichtig opgezogen met een holle naald en aan de patiënt teruggegeven. De bloedplaatjes bevatten veel TGF- β . Deze groeifactor stimuleert de differentiatie tot osteoblast en tevens de ingroei van capillairen. Er zijn systemen die daarnaast ook de stamcellen proberen te isoleren uit de eerste centrifugering om ze eveneens aan de patiënt terug te geven. Stamcellen kunnen na differentiatie een osteoblastcel worden. Het aantal stamcellen in het perifere bloed neemt overigens af met het toenemen van de leeftijd. Bij kinderen bevat het perifere bloed omstreeks 2000 stamcellen per 100 cc, na het twintigste jaar wordt het de helft en bij een 70-jarige is het gereduceerd tot slechts enkele tientallen per 100 cc. Biologisch gezien is het toevoegen van groeifactoren (in dit geval TGF- β) zinvol indien het samengaat met autoloog bot. Er zijn diverse case reports in de literatuur bekend die klinisch mooie resultaten laten zien met betrekking tot deze PRP-techniek. Studies die de effectiviteit zouden kunnen aantonen, ontbreken tot nu toe. Dat maakt dat deze procedure wetenschappelijk helaas slecht is onderbouwd. Een ander nadeel zijn de relatief hoge kosten per behandeling. Die hebben te maken met de extra tijd (20-30 minuten) en mankracht die nodig zijn voor het isoleren van de groeifactoren, de kosten voor de disposables en de extra investeringen die men moet doen.

Autologe bottransplantaten

Met het aanbrengen van een autoloog bottransplantaat worden vitale botcellen in het regeneratiegebied gebracht.

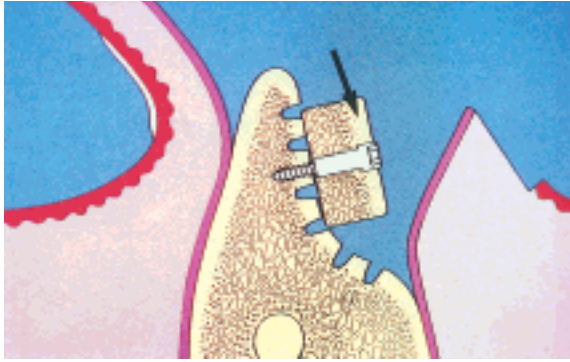
Autoloog bot kan men verkrijgen uit de volgende bronnen:

- via een botzeef, tijdens het boren in het bot;
- uit het retromandibulaire gebied;
- uit de symfysis;
- extraoraal, bijvoorbeeld uit de crista iliaca of uit het cranium.

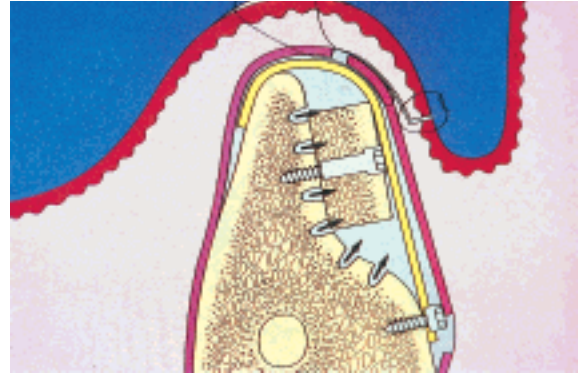
In het verleden is veel ervaring opgedaan met toepassen van autologe bottransplantaten uit de crista iliaca voor de absolute kaakverhoging (Nystrom, 1996; Stoelinga, 1978). Studies laten zien dat het aanbrengen van donorbot op een geresorbete kaak zonder meer weinig zin heeft, omdat meer dan vijftig procent na vijf jaar weer verdwijnt (Stoelinga, 1978). Het aangebrachte bot wordt echter in stand gehouden wanneer er implantaten worden geplaatst. De procedure moet onder algehele anesthesie gebeuren, in een steriele operatiekamer en vraagt dus hospitalisatie en de nodige logistieke ondersteuning. Men kan als regel tamelijk veel bot oogsten uit de crista iliaca. Deze extraorale bron wordt veel gebruikt voor het opheffen van de bovenkaak bij forse atrofie waarbij eveneens veel bot nodig is. Met monocorticale botplaatjes kan men de bovenkaak zodanig reconstrueren en/of verbreden dat deze geschikt gemaakt wordt voor tandheelkundige implantaten. De tussenliggende ruimtes worden dan opgevuld met trabeculair bot, vaak gemengd met een botsubstituut. Ten slotte wordt met een resorbeerbaar barrière-membraan het transplantaat bedekt en wordt de wond gesloten. Behalve het nadeel van de hospitalisatie en de narcose heeft de patiënt als regel veertien dagen ongemak met lopen en met slapen in zijligging.

Bot uit het cranium vormt een alternatief (Van Butsele et al., 1994) Het monocorticale bot van het cranium is relatief gemakkelijk te verkrijgen en laat bij een behaard hoofd geen litteken na. Craniaal bot is erg hard en geeft als regel voldoende bot voor de reconstructie van de atrofische bovenkaak. Ook deze bron heeft nadelen. De monocorticale botplaatjes zijn relatief dun en bros en het verwijderen en het plaatsen daarvan op de atrofische kaak vergen de nodige chirurgische vaardigheid. Tevens vraagt deze procedure een ziekenhuisopname en volledige narcose. Onderzoek van Simion en Buser laat overtuigend zien dat verbreding of verhoging van het processus alveolaris van meer dan vijf millimeter mogelijk is met behulp van geringe hoeveelheden autoloog bot in combinatie met een barrièremembraan (Simion et al., 1994; Buser et al., 1996). Men kan in het algemeen met relatief kleine hoeveelheden donorbot volstaan. Deze kleine hoeveelheden kan men als regel gemakkelijk uit het mondgebied zelf verkrijgen (afb. F2.11, afb. F2.12). De chirurg hoeft dan niet de crista iliaca te openen. Daarnaast hoeft de patiënt niet onder volledige narcose behandeld te worden.

Kleine hoeveelheden bot zijn in heel veel gevallen goed te oogsten uit het symfysisgebied of uit het retromandibulaire gebied. Heeft men grote hoeveelheden nodig, dan zal men moeten kiezen voor de crista iliaca anterior of posterior.



Afb. F2.11 Het aanbrengen van een stukje autoloog bot.



Afb. F2.12 De ruimte rondom het botstukje wordt opgevuld met een bloedstolsel of met botkruimels en daarna bedekt met een (resorbeerbaar) membraan.

Bij de keuze van het donorgebied moet de afweging gemaakt worden tussen risico en hoeveelheid bot die men kan oogsten. De hoeveelheid en het risico voor morbiditeit lopen wat dat betreft parallel met elkaar. Dit is in aflopende volgorde: crista iliaca, symfysis, retromandibulaire gebied en ten slotte het gebruik van een botzeef. Tijdens het boren in bot is het mogelijk botslijpsel en kleine botpartikels op te vangen in een filter dat op de afzuigslang wordt geplaatst. Onderzoek laat zien dat in het filter gemakkelijk contaminatie optreedt indien ook speeksel wordt opgezogen. Een andere benadering van aanbrengen van vitale botcellen is die via osteoblastentransplantatie. Hierbij wordt eerst een kleine hoeveelheid bot of beenmerg van de patiënt afgenomen en daaruit worden in het laboratorium osteoblasten gekweekt. Na vermenigvuldiging worden de osteoblasten geënt op een geschikt biomateriaal en ten slotte bij de patiënt in het botdefect getransplanteerd (Du C et al., 2002) Deze therapie is nog volop in ontwikkeling.

Botvervangende materialen

Autoloog bot (eigen lichaamsbot) wordt gezien als het beste biomateriaal om op effectieve wijze botherstel in een defect te krijgen, maar heeft het nadeel van een extra (donor)operatie. Xenologe materialen (dat zijn alle materialen die niet van de patiënt zelf afkomstig zijn), hebben dit nadeel niet.

Xenologe materialen kan men indelen in allogene (dezelfde species) en heterogeen (andere species). Allogene materialen zijn onder andere (gedemineraliseerd) drooggevroren bot (DFBA), afkomstig van menselijke donoren. Deze DFBA-producten worden vervaardigd door gespecialiseerde botbanken, zoals Bio Implant Service in Leiden en de Pacific Coast Tissue Bank en de Red Cross Tissue Bank in de Verenigde Staten. De nadelen van DFBA-materiaal zijn de diversiteit van de donoren, de wisselende osteo-inductieve potentie en het feit dat het materiaal in situ moet remineraliseren voordat het door het lichaam vervangen kan worden

door bot. Heterologe materialen zijn onder andere gedeproteïniseerd runderbot (o.a. Bio Oss, Pep Gen). Ten slotte zijn er de synthetische biomaterialen (o.a. Cerasorb) of bioactief glas (BioGran).

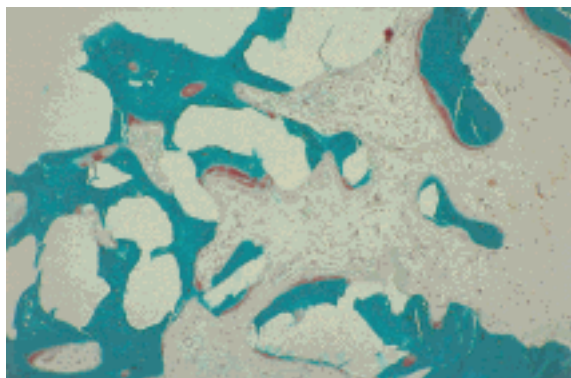
Het ideale xenologe materiaal moet in ieder geval steriel zijn, mag geen immunologische reactie geven en zou osteo-inductief of op zijn minst osteoconductief moeten zijn en resorbeerbaar, opdat het vervangen kan worden door eigen bot. Ten slotte moet het materiaal gemakkelijk kunnen worden verkregen en goedkoop zijn. Uiteraard is dit een utopie en moeten we het doen met de materialen die er heden ten dage zijn.

Er worden veel materialen en merken aangeboden op de markt en alle fabrikanten claimen hoge succespercentages. Ze kunnen dat echter onvoldoende onderbouwen met systematisch onderzoek bij patiënten. Bij de meeste is het een kwestie van geloven. Van enkele materialen (o.a. BioGran) is de effectiviteit onderzocht waarbij autoloog bot is vergeleken met mengsels van BioGran en autoloog bot (Tadjoedin et al., 2000).

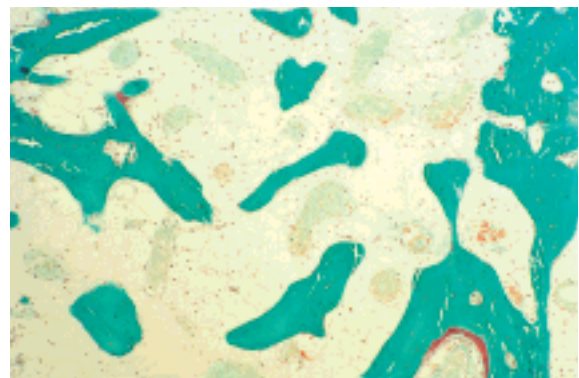
Uit dit onderzoek kwam naar voren dat mengsels van 50-90% BioGran, aangevuld met autoloog bot een goede botregeneratie geven in een acceptabele tijdspanne van zes maanden (Tadjoedin et al., 2002).

Uit dit onderzoek blijkt ook dat 100% BioGran bruikbaar is als botregeneratief materiaal. Men moet in dat geval veel langer wachten. (afb. F2.13 en F2.14).

Het histologische resultaat na regeneratie met autoloog bot (controlezijde) wordt vergeleken met mengsels van BioGran en autoloog bot of 100% BioGran (experimentele zijde).



Afb. F2.13 Het biopt, genomen 12 maanden na sinusbodemverhoging links met behulp 100% Biogran, experimentele zijde, laat zien dat er veel botvorming (groen) heeft plaatsgevonden rond de partikels Biogran (wit).



Afb. F2.14 Het biopt, genomen 12 maanden na sinusbodemverhoging rechts bij dezelfde patiënt met behulp van autoloog bot (controlezijde). Vergelijking van de experimentele zijde met de controlezijde leert dat aan beide kanten ongeveer evenveel bot is gevormd.

Herstel van resorptiedefecten in het bovenfront

Wanneer er sprake is van prematuur tandverlies in het bovenfront, bijvoorbeeld als gevolg van trauma of endodontische complicaties, is er als regel bot verloren gegaan. Gewoonlijk is de buccale botplaat als eerste verdwenen. Het defect wordt daardoor vanuit buccaal zichtbaar en kan dusdanig storend zijn dat een goede prothetische oplossing onmogelijk is zolang de contour van het processus alveolaris niet is hersteld. Ook indien er geen implantaat wordt geplaatst, is het zinvol het defect te herstellen met behulp van geleide botregeneratie. Ook al zou men met een bindweefseltransplantaat het defect kunnen opvullen, toch is er een groot risico dat het aangebrachte bindweefsel weer slinkt omdat een bepaalde maximale dikte wordt overschreden. Eigen botweefsel is biologisch gezien superieur en vormt de beste basis voor de bedekkende (gekeratiniseerde) gingiva. Dit geeft daardoor op termijn het beste esthetische resultaat. Herstel van botdefecten in het bovenfront is lastig en vergt grondig onderzoek naar de eventuele aanwezigheid van amalgaamresten, wortelresten, gutta percha, en eventuele endo- en paroproblemen bij de buurelementen. Ook moet men een goede preoperatieve diagnose stellen van zowel de zachte als de harde weefsels. De criteria waar men op moet letten zijn, behalve de vorm van het botdefect zoals breedte, diepte en de afwezigheid van botwanden, vooral de hoogte en dikte van het marginale bot van de buurelementen, het aanhechtingsniveau bij de buurelementen, de aanwezigheid van gekeratiniseerde gingiva, de vorm en hoogte van gingiva en de vorm en hoogte van de interdentaal papillen. Daarbij geldt de regel dat de zachte weefsels voldoende moeten worden gesteund door de harde weefsels en dat de zachte weefsels uiteindelijk bepalend zijn voor de esthetiek: ‘Soft tissue is the issue, bone sets the tone.’

Direct plaatsen van implantaten na extractie

Klinisch onderzoek laat zien dat direct plaatsen van een implantaat na extractie mogelijk is en een hoog succespercentage heeft, vooral indien de alveolaire botwand intact is (Garber et al., 2001). Dit geldt vooral voor elementen met één wortel. Directe vervanging van meerwortelige elementen door een implantaat geeft vaak problemen. Het implantaat moet meestal in het midden worden geplaatst, in het dunne (nog resterende) interradiculaire bot. Dit is lastig en om die reden kan men beter enkele maanden wachten, totdat de alveolen zijn genezen.

Toch resteert er een probleem. Natuurlijke tanden en premolaren zijn in doorsnede aan de hals niet rond maar ovaal of driehoekig van vorm, terwijl implantaten altijd rond zijn in doorsnede. Daarbij zijn de diameters als regel niet gelijk tussen een tand en een implantaat. Er is dus altijd sprake van discongruentie tussen implantaat en de extractie-alveole. Het plaatsen van een implantaat met wijde diameter is biologisch gezien niet de beste oplossing vanwege het risico van verlies van resterend dun (buccaal) bot. Het overhouden van voldoende interdentaal bot is eveneens belangrijk. Mocht er later nog een naburig implantaat nodig zijn, dan is het gunstig om minimaal 3 mm interdentaal bot te hebben.

Een ander biologisch probleem is het risico voor ingroei van gingiva-epitheel in de spleetvormige ruimte tussen alveolaire botrand en implantaat. Hoewel er weinig onderzoek is gedaan naar deze biologische problemen, kan men stellen dat het uit klinisch oogpunt verstandig is geen risico's te nemen en bij direct plaatsen van een implantaat de resterende ruimte zo veel mogelijk op te vullen met autoloog bot. Dit houdt het bloedstolsel beter vast. Omdat epitheel over het stolsel heen groeit, kan ingroei van epitheel langs het implantaat worden voorkomen. Er zijn klinici die daarna het implantaat plus omgevende botranden bedekken met een resorbeerbaar membraan maar het is de vraag is of dat dan nog nodig is.

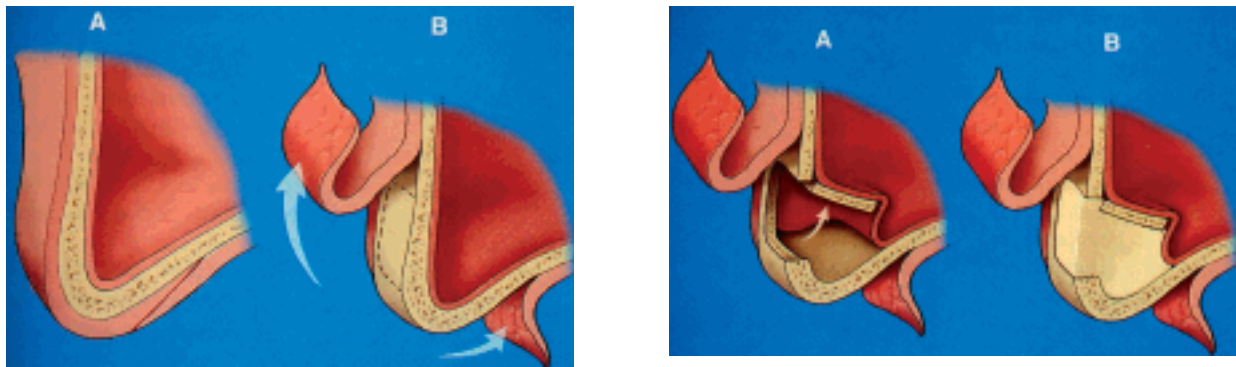
Direct plaatsen van een implantaat na extractie heeft het voordeel dat men minder trauma veroorzaakt en beter in staat is interdentale papillen te behouden. Het nadeel echter is dat men veel onverwachte zaken kan tegenkomen, zoals apicale ontstekingen, verrassend grillige botdefecten, ontbreken van botwanden, granulatieweefsel, achtergebleven endodontische materialen, amalgaamresten enzovoort. Chirurgisch gezien moet men voor iedere situatie onmiddellijk het juiste protocol in het hoofd hebben. Dit vergt veel ervaring die meestal in de algemene praktijk niet aanwezig is.

In veel gevallen is het mogelijk nog een stap verder te gaan en ook bij alveolaire botdefecten direct een implantaat te plaatsen, mits dit wordt gecombineerd met een GBR-procedure. Men kan dan corticale bottransplantaten (elders geoogst) op het implantaatoppervlak aanbrengen en bedekken met een (resorbeerbaar) membraan. Zolang het implantaat binnen de contour valt van het alveolaire bot ('within the bone envelope') of wanneer er alleen sprake is van een botfenestratie, is dit een gunstig uitgangspunt. In die situatie wordt het membraan automatisch gesteund door de botranden.

Lastiger wordt het wanneer de gehele buccale botwand ontbreekt en het implantaat buiten het bot valt. In dat geval wordt het risico van dehiscentie groter en is een niet-resorbeerbaar membraan mogelijk een betere keuze. Daarbij moet men de mucoperiostale lap voldoende mobiliseren om het wondgebied volledig te kunnen sluiten. In dat geval gaan bijna alle voordelen van direct implanteren na extractie (papilbehoud, gering chirurgisch trauma enz.) weer verloren en is de kans op complicaties groot. Het is duidelijk dat klinische ervaring een grote rol speelt bij het goed kunnen inschatten van de mogelijke complicerende factoren. Het is daarom verstandig in het frontgebied altijd de nodige voorzichtigheid in acht te nemen.

Sinusbodemverhoging

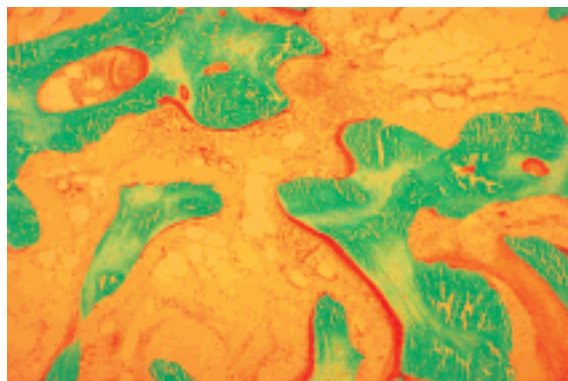
Een veel gebruikte toepassing van botregeneratie in de bovenkaak, eveneens ten behoeve van implantaten, is de sinusbodemverhoging (Boyne & James, 1980). In de distale delen van de edentate bovenkaak is de sinusbodem vaak zo dun (slechts enkele millimeters) dat plaatsen van implantaten niet mogelijk is (afb. F2.15). Met behulp van een sinusbodemverhoging kan men daar gemakkelijk 10 tot 15 mm bothoogte verkrijgen en dat is voldoende voor de verankering van implantaten (afb. F2.15 en 16).



Afb. F2.15 en F2.16 Schematische voorstelling van de sinusbodempluiging.

De laterale sinuswand wordt vrijgemaakt. In de laterale wand wordt een luik gemaakt (afb. F2.15). Het sinusmembraan wordt voorzichtig gemobiliseerd en losgemaakt van de sinusbodem. Het luikje wordt naar binnen geklapt en vormt dan de nieuwe sinusbodem. De overgebleven ruimte wordt opgevuld (afb. F2.16) In de verhoogde sinusbodem kunnen implantaten worden geplaatst.

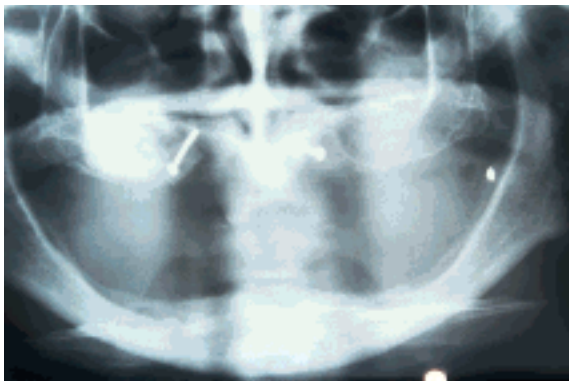
Als regel wordt daarbij autoloog bot aangebracht, bijvoorbeeld uit de crista iliaca of symfysis. Het blijkt dat het aangebrachte bot zich binnen enkele maanden volledig heeft geremodelleerd tot normaal uitzienend lamellair bot, compleet met goed ontwikkelde botbalkjes (afb. F2.17) en mergruimten met daarin de bloedcelvorming (hemopoëse). Histologisch is dit bot niet te onderscheiden van normaal bot van de bovenkaak, met een dichtheid van omstreeks 45 procent, net als het oorspronkelijke bot (De Lange et al., 1997a). Uit histologisch onderzoek blijkt ook dat het geregenereerde bot direct rond een implantaat zich aanpast aan belasting en via remodeling een cortex vormt met een hoge dichtheid, tot omstreeks 95 procent (De Lange & Tadjoeidin, 2002).



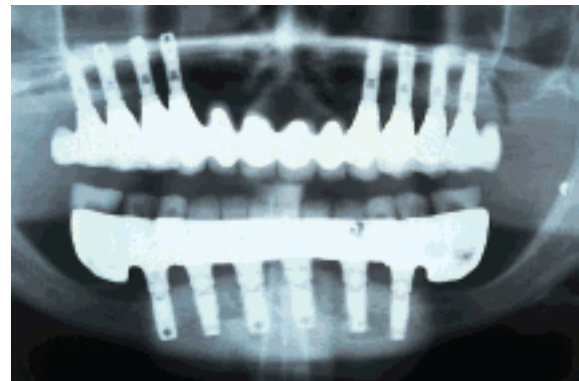
Afb. F2.17 Histologisch beeld, vier maanden na een sinusbodempluiging met behulp van autoloog bot uit de crista iliaca. Er is een normale hoeveelheid trabeculair bot (groen). De dichtheid van het geregenereerde bot (omstreeks 45%) is vergelijkbaar met die van normaal bot van de bovenkaak. Aan het oppervlak van de botbalkjes ziet men hier en daar een dunne rode laag van osteoïd (botaanmaak). Tussen de botbalkjes bevindt zich beenmerg.

De klinische resultaten na sinusbodemverhoging zijn erg gunstig (De Lange et al., 1977; Hürzeler et al., 1996), vooral (meer dan 95% overleving na vijf jaar) bij de partiel edentate patiënt die een bestaand front heeft van eigen tanden en kiezen waarbij een normale fronttandrelatie en hoektandgeleiding aanwezig zijn. Bij volledig edentate patiënten zijn de resultaten iets minder, maar nog altijd gunstig te noemen (omstreeks 75-85%).

Botregeneratie in de verhoogde sinusbodem blijkt ook mogelijk met synthetisch vervaardigde biomaterialen. Het duurt dan echter langer (minstens 9-12 maanden) voordat er een aanvaardbaar botvolume is bereikt om verantwoord te kunnen implanteren.



Afb. F2.18 Panoramische röntgenfoto direct na botreconstructie van de edentate, sterk geresorbeerde bovenkaak. Dezelfde patiënt als in afb. F2.13 en F2.14.



Afb. F2.19 Panoramische röntgenfoto twee jaar na afbehandeling. Er zijn implantaten geplaatst in de gereconstrueerde bovenkaak ten behoeve van een vaste brugconstructie. Ook in de edentate onderkaak zijn implantaten geplaatst die dienst doen als pijlers voor een vaste brugconstructie. De patiënte is er erg gelukkig mee en kan weer gewoon eten en afbijten.

Mengsels van autoloog bot en biomaterialen kunnen deze lange regeneratietijd terugbrengen naar omstreeks zes maanden (Tadjoedin et al., 2002). Hierdoor wordt het mogelijk met kleinere hoeveelheden autoloog bot uit het orale gebied toch voldoende bothoogte te verkrijgen binnen een aanvaardbare tijd.

Complicaties en risico's

Botregeneratie biedt welhaast spectaculaire mogelijkheden om botdefecten te kunnen herstellen of om het botvolume te kunnen vergroten en geschikt te maken voor implantaten. Toch moet er worden gewaarschuwd voor de risico's. Sommige van de beschreven procedures zijn gevoelig voor manipulatiefouten. Dit geldt in het bijzonder voor de distractie-osteogenesis, het herstellen van fronttanddefecten,

kinbot-donoroperaties, bekkenkam-donoroperaties, sinusbodemverhoging en het aanbrengen van e-PTFE-membranen. Ervaring van de operateur speelt een belangrijke rol.

De meeste complicaties betreffen zwelling en bloeditstorting. Ze verdwijnen als regel binnen een aantal dagen, hoewel sommige hematomen behoorlijk kunnen uitzakken naar het halsgebied.

Een veelvoorkomende complicatie is een gestoorde wondgenezing. Deze kan veroorzaakt zijn door contaminatie tijdens de operatie, door te weinig aandacht voor de zachte weefsels of door overcontouring van het bottransplantaat. Bij de donorplaats gaat het soms om het tijdelijk of permanent beschadigen van vitale structuren, zoals gevoelszenuwen van de n.femoralis of de n.mentalis. Bij rokers kan een gestoorde wondgenezing het gevolg zijn van slechtere doorbloeding van de bedekkende mucosa als gevolg van het roken.

Vooral de vroege complicaties vormen een risico. De klachten die daarbij kunnen ontstaan, zijn zwelling, pijn, exsudaat en pusvorming. De niet-resorbeerbare membranen, vooral de e-PTFE-membranen, moeten dan worden verwijderd. De klachten gaan als regel snel over. De kans is echter groot dat niet het gewenste resultaat wordt bereikt. Immers, in infectieuze gebieden kan men geen botregeneratie verwachten.

Een andere veelvoorkomende complicatie is dehiscentie van het aangebrachte bot. Meestal wordt dit veroorzaakt door onvoldoende mobilisatie, onvoldoende sluiting van de zachte weefsels, overcontour van het bottransplantaat of drukplaatsen veroorzaakt door de prothese. Het is belangrijk de patiënt postoperatief regelmatig te controleren, goed voor te lichten, maar vooral tijdig in te grijpen in geval van complicaties. In sommige gevallen kan men de dehiscenties opnieuw bedekken en het bottransplantaat redden. Wacht men te lang, dan is het bottransplantaat gecontamineerd en is het niet meer te redden.

Late complicaties worden meestal veroorzaakt doordat het aangebrachte bottransplantaat niet goed gestabiliseerd is geweest of microbewegingen en/of (premature) mechanische belasting vastgroeien hebben verhinderd. De patiënt heeft geen klachten en klinisch zijn er geen bijzonderheden te zien. Na enige maanden blijkt toch dat het transplantaat niet is vastgegroeid en moet dit botstuk alsnog worden verwijderd.

Complicaties kunnen leiden tot extra botverlies, waardoor het botdefect nog groter wordt. Ook ziet men daarbij vaak storende recessie van de zachte weefsels, met als gevolg dat de patiënt er uiteindelijk slechter aan toe is dan voordien. Is er tevens een implantaat geplaatst, dan neemt het risico op mislukking toe. Bij complicaties of voortijdige verwijdering van het membraan of van het getransplanteerde bot, zal het implantaat slechts gedeeltelijk door bot zijn omgeven. In het ongunstigste geval moet zowel het implantaat als het aangebrachte botmateriaal worden verwijderd. Vooral in esthetisch gevoelige gebieden leidt dat vrijwel altijd tot een ernstig probleem. Daar vooral moet men voorzichtig zijn, omdat de risico's er groter zijn. Om die reden is het verstandig om in het frontgebied eerst de regeneratieprocedure uit te voeren en daarna pas het implantaat te plaatsen.

Een minder ernstige complicatie betreft de postoperatieve resorptie van het getransplanteerde bot. Kinbot en craniaal bot hebben er minder last van dan bot uit de crista iliaca. Door bij het aanbrengen rekening te houden met enige procenten postoperatieve resorptie vormt dit geen echt probleem. In zeldzame gevallen ziet men volledige resorptie van de botgraft. Dit risico doet zich voor in omstreeks 1-2 procent van de gevallen, na sinusbodemverhoging. In dat geval kunnen er geen implantaten worden geplaatst of gaan de geplaatste implantaten alsnog verloren.

Toekomstig onderzoek

Hoewel we veel weten over botkwaliteit en botgroeisnelheid, is veel van onze kennis over botregeneratie nog empirisch. Toekomstig onderzoek zal zich daarom moeten richten op het evalueren van de resultaten. Daarbij moet het vooral gaan om de voorspelbaarheid van het resultaat van bestaande technieken met gebruik van autoloog bot. Daarnaast wordt er gezocht naar toepassingen van groeifactoren die de effectiviteit van de botregeneratieprocedure zouden kunnen verbeteren; te denken valt aan ‘platelets enriched plasma’ (PRP), al of niet in combinatie met botregeneratieve materialen.

De toepassing van biomaterialen die bot kunnen vervangen, heeft eveneens een aantal interessante praktische aspecten. Op dit ogenblik worden botvervangende materialen onderzocht die mogelijk een regeneratieve capaciteit hebben en die geschikt zijn voor botregeneratie. Indien ze betrouwbaar blijken, kunnen ze een waardevolle aanvulling betekenen van de huidige mogelijkheden om bot te regenereren, zonder dat daarvoor een extra operatie noodzakelijk is.

Samenvatting

Botweefsel wordt steeds vernieuwd en heeft een grote regeneratiecapaciteit. Met behulp van diverse regeneratietechnieken is het mogelijk verloren gegaan bot te herstellen. Deze vorm van ‘tissue engineering’ biedt goede mogelijkheden om tandheelkundige implantaten toe te passen, ook ingeval van botdefecten of indien door sterke resorptie van de bovenkaak veel bot verloren is gegaan. Geleide botregeneratie (GBR) is een nieuwe procedure die de mogelijkheid biedt bot te verkrijgen op plaatsen waar men dat wil, om lokale botdefecten te herstellen of om te voorkomen dat er botdefecten ontstaan. GBR maakt het mogelijk, ondanks een ongunstige beginsituatie op een verantwoorde wijze implantaten te kunnen plaatsen. De barrièremembranen die daarbij worden gebruikt, schermen het botdefect af tegen ongewenste ingroei van zachte weefsels. In deze bijdrage wordt aangegeven hoe de regeneratieprocedure verloopt. De anatomie van het defect bepaalt voor een belangrijk deel welke stappen genomen moeten worden en welk type membraan men moet nemen. De vierwandige defecten zijn de makkelijkste, de éénwandige defecten de moeilijkste. Bij grotere defecten is het noodzakelijk het membraan

te ondersteunen. Aanbrengen van vers autoloog bot versnelt het regeneratieproces. Bij de keuze van het type bot zal de clinicus een afweging moeten maken tussen effectiviteit en mogelijke morbiditeit en de biomateriaalkundige alternatieven. Op dit terrein zullen zich ongetwijfeld nieuwe ontwikkelingen voordoen.

Geleide botregeneratie is betrouwbaar en voorspelbaar, maar de procedure is gevoelig voor chirurgische fouten en voor contaminatie. Vanwege een grotere kans op complicaties is het verstandig in het bovenfront uiterst voorzichtig te zijn.

Literatuur

- Boyne PJ. Regeneration of alveolar bone beneath cellulose acetate filter implants. *J Dental Research* 1964;43:82.
- Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg* 1980;38(8):613-6.
- Buser D, Dahlin C, Schenk RK. *Guided Bone Regeneration in implant dentistry*. Quintessence, 1994.
- Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes. A clinical study in 40 partially edentulous patients. *Int J Oral & Maxillofacial Surgery* 1996;54:420-32.
- Colins T. Sinusfloor elevations and the status of membranes. Comments and discussion by S. Parel. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 1994;9:85-96.
- De Lange GL, Tadjoedin E. Fate of the HA-coating of loaded implants in the augmented sinusfloor. A human case study of retrieved implants. *Int J Periodontics & Restorative Dentistry* 2002;3:287-96.
- De Lange GL, Tadjoedin ES, Bouw EA, Brouwer MCR. Botkwaliteit na sinusbodemverhoging. *Ned Tijdschr Tandheelkunde* 1997a;104:271-3.
- De Lange GL, Kuiper L, Blijdorp PA, Hutter W, Mulder WFL. Vijfjaarsoverleving van implantaten in de geresorbeerde bovenkaak. *Ned Tijdschr Tandheelkunde* 1977;104:274-6.
- De Lange GL, Meijer HJA, Van Oort RP et al. *Suprastructuren op implantaten*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1997b.
- Du C, Meijer GJ, Van de Valk C, Haan RE, Bezemer JM, Hesseling SC, Cui FZ, De Groot K, Layrolle P. Bone growth in biomimetic apatite coated porous Polyactive 1000PEGT70PBT30 implants. *Biomaterials* 2002;23(23):4649-56.
- Dupoirieux L, Pourquier D, Picot MC, Neves M. Comparative study of three different membranes for guided bone regeneration of rat cranial defects. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(1):58-62.
- Garber DA, Salama MA, Salama H. Immediate total tooth replacement. *Compend Contin Educ Dent* 2001;22(3):210-6, 218.
- Groeneveld EHJ, Van den Bergh JPA, Holzmann P, Ten Bruggenkate CM, Tuinzing DB, Burger EH. Histomorphometrical analysis of tissue formed in human maxillary sinus floor elevations grafted with OP-1 device, demineralized bone matrix or autogenous bone. Comparison with non-grafted sites in a series of case reports. *Clinical Oral Implants Research* 1999;10:499-509.

- Hürzeler MB, Kirsch A, Ackermann KL, Quinones CR. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with dental implants in the augmented maxillary sinus; a five-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 1996;11:466-75.
- Hürzeler MB, Quinones CR, Kirsch A, Gloker C, Schupbach P, Strub JR, Caffesse RG. Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Part I. Evaluation of anorganic bovine-derived bone matrix. *Clin Oral Implants Res* 1997;8(6):476-86.
- Klein-Nulend J, Van der Plas A, Semeins CM, Ajubi NE, Frangos JA, Nijweide PJ, Burger EH. Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J* 1995;9(5):441-5.
- Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10(4):225-8.
- Mendes SC, De Bruijn JD, Bakker K, Van Apeldoorn AA, Platenburg PP, Tibbe GJM, Van Blitterswijk CA. Human Bone marrow stromal cells for bone-tissue engineering: in vitro and in vivo characterization. In JE Davies (ed.). *Bone Engineering*. Toronto, Canada: Em Squared (ISBN 0-9686980-0X), 2000, pp. 504-15.
- Nystrom E, Ahlqvist J, Kahnberg KE, Rosenquist JB. Autogenous onlay bone grafts fixed with screw implants for the treatment of severely resorbed maxillae. Radiographic evaluation of preoperative bone dimensions, postoperative bone loss, and changes in soft-tissue profile. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25(5):351-9.
- Palacci P, et al. Optimal implant positioning and soft tissue management for the Branemark system. Berlin: Quintessence, 1995.
- Sailer HF, Kolb E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial surgery. BMP in compromised surgical reconstructions using titanium implants. *J Craniomaxillofac Surg* 1994;22(1):2-11.
- Simion M, Baldoni M, Rossi P, Zaffe D. A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period. *Int J Periodontics & Restorative Dentistry* 1994;14:167-80.
- Simion M, Scarano A, Gionso L, Piatelli A. Guided bone regeneration using resorbable and non-resorbable membranes: A comparative histological study in humans. *Int J of Oral & Maxillofacial Implants* 1996;11:735-42.
- Simion M, Misitano U, Gionso L, Salvato, A. Treatment of dehiscences and fenestration around dental implants using resorbable and non-resorbable membranes associated with bone autografts: a comparative study. *Int J Oral & Maxillofacial Implants* 1997;12:159-67.
- Stoelinga PJW, Tideman H, Berger JS, De Koomen HA. Interpositional bone graft augmentation of the atrophic mandible: a preliminary report. *J Oral Surg* 1978;36:30.
- Tadjoedin ES, De Lange GL, Holzmann P, Kuiper L, Burger EH. Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range. *Clin Oral Implants Research* 2000;11:334-44.

- Tadjoedin ES, De Lange GL, Lyaruu DM, Kuiper L, Burger EH. High concentrations of bioactive glass material (BioGran) vs. autogenous bone for sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(4):428-36.
- Van Butsele BL, Mommaerts MY, Neyt LF, De Clercq CA, Abeloos JV, Withofs DR, Jacobs WI. The use of skull bone in maxillofacial reconstruction and its potential use in orthopedic surgery. *Acta Orthop Belg* 1994;60(1):89-93.
- Wiltfang J, Hirschfelder U, Neukam FW, Kessler P. Long-term results of distraction osteogenesis of the maxilla and midface. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(6):473-9.