

Int Poster J Dent Oral Med 2007, Vol 9 No 01, Poster 351

## Einfluss von rhBMP-2 auf die Knochenheilung nach Osteosynthesen im Schafunterkiefer

**Sprache:** Deutsch

**Autoren:**

Dr. Nils Weyer,

PD Dr. Dr. Ralf Gutwald, MD, DDS, PhD,

PD Dr. Dr. Ralf Schön, MD, DDS, PhD,

Dr. Dr. Jens Kuschnierz, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland, Ichiro Seto, D.D.S., Ph.D,

Prof. Dr. Shoji Enomoto, D.D.S., Ph.D., Oral Surgery, Department of Oral Restitution, Division of Oral Health Sciences, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Japan,

Prof. Dr. Dr. Rainer Schmelzeisen, MD, DDS, PhD, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

**Datum/Veranstaltung/Ort:**

28.01. - 02.02.06

10. Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Bad Hofgastein, Österreich

### Einleitung

Die verbesserte Heilung von Knochen hängt von verschiedenen Faktoren wie Lokalisation und Dislokationsgrad der Fraktur, Operationsmethode oder patientenspezifischen Faktoren ab. Abgesehen von der Operationsmethode sind die übrigen Faktoren nur bedingt beeinflussbar. Deshalb sind neue Behandlungsmethoden, die die Frakturheilung verbessern, erstrebenswert. Idealerweise werden diese neuen Methoden in bestehende Therapien eingebunden. Verschiedene Wachstumsfaktoren oder Zytokine wie BMP, FGF, TGF- $\beta$ , IGF oder PDGF spielen eine wichtige Rolle bei der Frakturheilung. BMP wird hierbei als Schlüsselprotein betrachtet, da es sowohl in vivo als auch in vitro Knochenneubildung induziert.

### Problemstellung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss von zusätzlich appliziertem rhBMP-2 auf die Knochenheilung im Frakturspalt zu untersuchen.

### Material und Methoden

An 12 Schafen wurde eine standardisierte stufenförmige Osteotomie in der rechten Prämolarenlücke durchgeführt und mit jeweils 3 Osteosyntheseplatten (UniLock 2.0, Synthes®, Umkirch, Deutschland) fixiert (siehe Abbildung 1, 2). Bei 6 Tieren wurde 0,7 ml rhBMP-2 (Genetics Institute, USA) in einer Konzentration von 280 $\mu$ g appliziert (siehe Abbildung 3). Bei den übrigen 6 Tieren wurde die Osteosynthese ohne Applikation von rhBMP-2 durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum lag bei 4 (Gruppe 1) und 8 Wochen (Gruppe 2). Nach Abtötung der Tiere wurde die Kallusformation nach Computertomographien mit einer Navigationssoftware vermessen. Die Knochenneubildung im Frakturspalt wurde durch histomorphometrische Analysen beurteilt. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Multiple Range Test und des Tukey's Range Test.

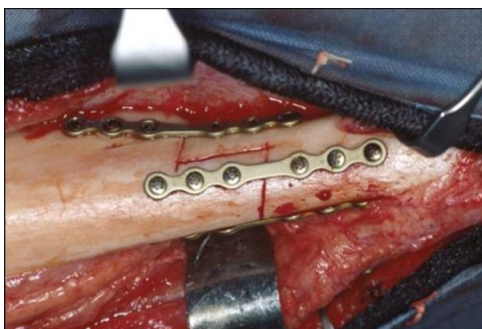


Abb. 1: Standardisierte stufenförmige Osteotomie und Osteosynthese in der Prämolarenlücke

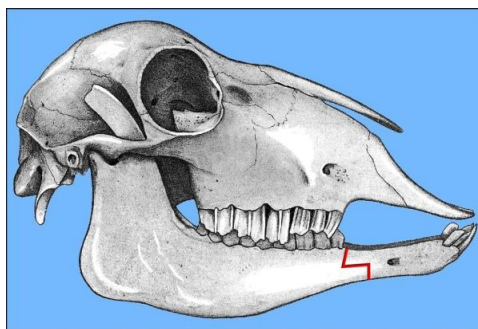


Abb. 2: Schematische Darstellung der Osteotomie in der Prämolarenlücke

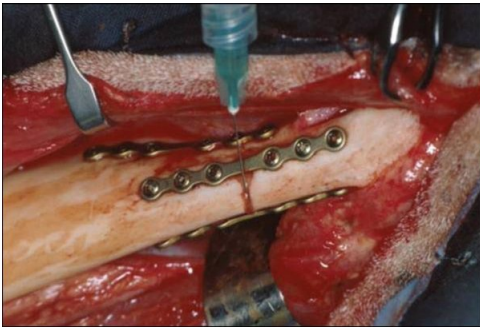


Abb. 3: Applikation von rhBMP-2 in den Frakturspalt

### Ergebnisse

Bereits makroskopisch war nach 4 Wochen ein geringeres Kallusvolumen am Frakturspalt bei Applikation von rhBMP-2 sichtbar (siehe Abbildung 4 und 6). In der 3D-CT Analyse der Kallusbildung zeigte sich nach 4 und 8 Wochen ein signifikant geringeres Kallusvolumen nach Applikation von rhBMP-2 in den Frakturspalt ( $p = 0,038$ ; siehe Abbildung 5, 7, 8).

Bei der Auswertung der Knochenneubildung in Relation zur Fläche des Osteotomiespalts war in beiden Gruppen eine überwiegend direkte Knochenheilung nachweisbar. Bei den mit rhBMP-2 behandelten Tieren zeigte sich im Vergleich zu den unbehandelten Tieren nach 4 Wochen eine deutlich größere Menge an Geflecht- und Lamellenknochen. Die Ossifikation durchzog dabei fast vollständig den Osteotomiespalt (siehe Abbildung 9 und 10). Nach 8 Wochen konnte man bei den mit rhBMP-2 behandelten Tieren eine dichte Anordnung sowie eine hochgradige Funktionsorientierung des lamellären Knochens beobachten (siehe Abbildung 11 und 12).

In der histomorphometrischen Auswertung zeigte sich nach 4 Wochen im direkten Vergleich der ossifizierte Areale im Frakturspalt eine signifikant größere Fläche der mit rhBMP-2 behandelten Tiere ( $p = 0,024$ ). Nach 8 Wochen war eine weitere signifikante Zunahme der ossifizierten Fläche zu beobachten (siehe Abbildung 13). Der Unterschied zu den unbehandelten Tieren war weiterhin signifikant ( $p = 0,021$ )



Abb. 4: Kallusbildung nach 4 Wochen an der Osteotomiestelle ohne Applikation von rhBMP-2 in den Frakturspalt.

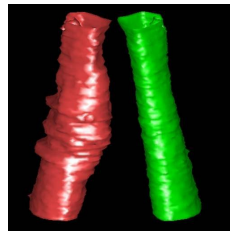


Abb. 5: 3D-CT Volumenmodell ohne rhBMP-2. 4 Wochen



Abb. 6: Kallusbildung nach 4 Wochen an der Osteotomiestelle mit Applikation von rhBMP-2 in den Frakturspalt.

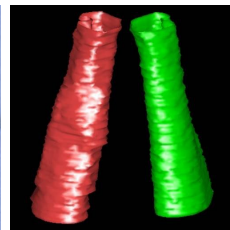


Abb. 7: 3D-CT Volumenmodell mit rhBMP-2. 4 Wochen

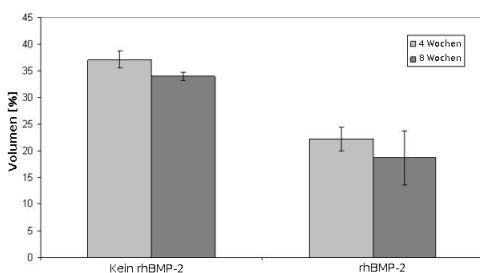


Abb. 8: Kallusvolumen (Differenz zwischen Studienseite und Kontrollseite; MW, SD)

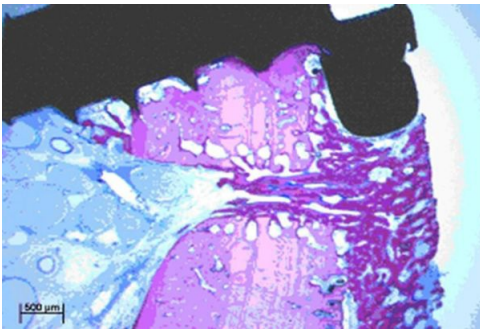


Abb. 9: Ossifizierte Fläche im Osteotomiespalt, ohne Applikation von rhBMP-2, nach 4 Wochen (HE-Färbung)

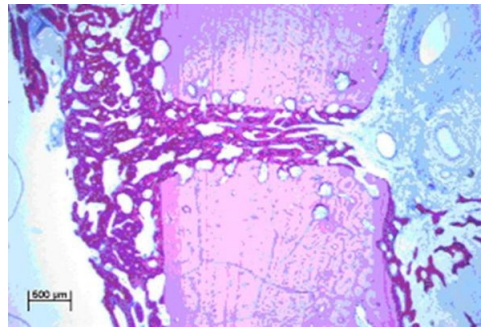


Abb. 10: Ossifizierte Fläche im Osteotomiespalt, mit Applikation von rhBMP-2, nach 4 Wochen (HE-Färbung)

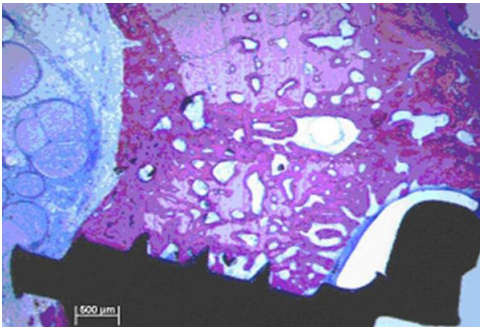


Abb. 11: Ossifizierte Fläche im Osteotomiespalt, ohne Applikation von rhBMP-2, nach 8 Wochen (HE-Färbung)

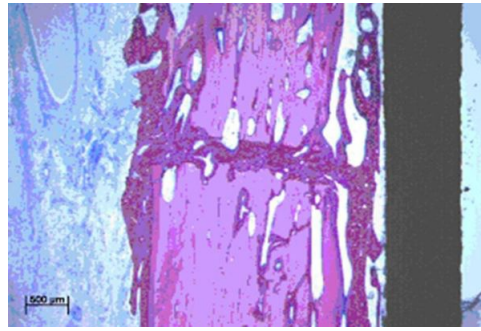


Abb. 12: Ossifizierte Fläche im Osteotomiespalt, mit Applikation von rhBMP-2, nach 8 Wochen (HE-Färbung)

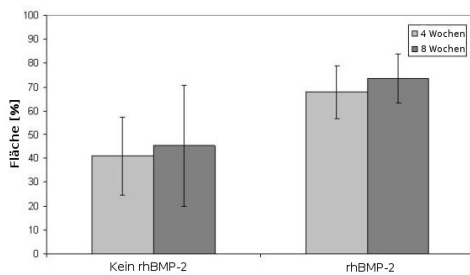


Abb. 13: Osteotomiespalten, Verhältnis der ossifizierten Fläche (Zeitlicher Verlauf, MW)

## Schlußfolgerungen

Die zusätzliche Applikation von rhBMP-2 in den Osteotomiespalt führte in der vorliegenden Untersuchung zu einer signifikant höheren Ossifikation bei geringerer Kallusbildung und zeigte damit einen synergistischen Effekt von Osteosynthese und rhBMP-2. In vergleichbaren Untersuchungen wurde rhBMP-2 um den Osteotomiespalt herum appliziert. Hierbei kam es jedoch zu einer größeren Kallusbildung. Die zusätzliche Applikation von rhBMP-2 in den Fraktur- oder Osteotomiespalt hat einen größeren Effekt und könnte klinisch bei nicht vollständig reponierbaren Frakturen, Defektfrakturen oder im Rahmen von Umstellungsosteotomien eingesetzt werden.

## Literatur

1. Bax, BE, Wozney, JM, Ashhurst, DE. Bone morphogenetic protein-2 increases the rate of callus formation after fracture of the rabbit tibia. *Calcif Tissue Int* 65: 83-9; 1999.
2. Bouxsein, ML, Turek, TJ, Blake, CA, D'Augusta, D, Li, X, Stevens, M, Seeherman, HJ, Wozney, JM. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *J Bone Joint Surg Am* 83-A: 1219-30; 2001.
3. Kirker-Head, CA, Gerhart, TN, Schelling, SH, Hennig, GE, Wang, E, Holtrop, ME. Long-term healing of bone using recombinant human bone morphogenetic protein 2. *Clin Orthop*: 222-30; 1995.
4. Riley, EH, Lane, JM, Urist, MR, Lyons, KM, Lieberman, JR. Bone morphogenetic protein-2: biology and applications. *Clin Orthop*: 39-46; 1996.
5. Welch, RD, Jones, AL, Bucholz, RW, Reinert, CM, Tjia, JS, Pierce, WA, Wozney, JM, Li, XJ. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on fracture healing in a goat tibial fracture model. *J Bone Miner Res* 13: 1483-90; 1998.

Dieses Poster wurde übermittelt von *Nils Weyer*.

## Korrespondenz-Adresse:

*Dr. Nils Weyer*

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
 Universitätsklinikum  
 Hugstetter Straße 55  
 79104 Freiburg  
 Deutschland



## Einfluss von rhBMP-2 auf die Knochenheilung nach Osteosynthesen im Schafunterkiefer

N. Weyer<sup>1</sup>, R. Gutwald<sup>1</sup>, R. Schön<sup>1</sup>, J. Kuschnierz<sup>1</sup>, I. Seto<sup>2</sup>  
S. Enomoto<sup>2</sup>, R. Schmelzeisen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

<sup>2</sup> Oral Surgery, Department of Oral Replantation, Division of Oral Health Sciences, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan



### Einleitung

Die verbesserte Heilung von Knochen hängt von verschiedenen Faktoren wie Lokalisation und Dislokationsgrad der Fraktur, Operationsmethode oder patientenspezifischen Faktoren ab. Abgesehen von der Operationsmethode sind die übrigen Faktoren nur bedingt beeinflussbar. Deshalb sind neue Behandlungsmethoden, die die Frakturheilung verbessern, erstrebenswert. Idealerweise werden diese neuen Methoden in bestehende Therapien eingebunden. Verschiedene Wachstumsfaktoren oder Zytokine wie BMP, FGF, TGF- $\beta$ , IGF oder PDGF spielen eine wichtige Rolle bei der Frakturheilung. BMP wird hierbei als Schlüsselprotein betrachtet, da es sowohl *in vivo* als auch *in vitro* Knochenneubildung induziert. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss von zusätzlich appliziertem rhBMP-2 auf die Knochenheilung im Frakturspalt zu untersuchen.

### Material und Methoden

An 12 Schafen wurde eine standardisierte stufenförmige Osteotomie in der rechten Prämolarenlücke durchgeführt und mit jeweils 3 Osteosyntheseplatten (UniLock 2.0, Synthes®, Umkirch, Deutschland) fixiert (siehe Abbildung 1, 2). Bei 6 Tieren wurde 0,7 mg rhBMP-2 (Genetics Institute, USA) in einer Konzentration von 280  $\mu$ g appliziert (siehe Abbildung 3). Bei den übrigen 6 Tieren wurde die Osteosynthese ohne Applikation von rhBMP-2 durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum lag bei 4 (Gruppe 1) und 8 Wochen (Gruppe 2). Nach Ablösung der Tiere wurde die Kallusformation nach Computertomographien mit einer Navigationssoftware vermessen. Die Knochenneubildung im Frakturspalt wurde durch histomorphometrische Analysen beurteilt. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Multiple Range Test und des Tukey's Range Test.

### Ergebnisse

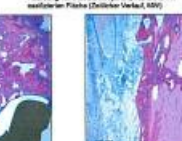
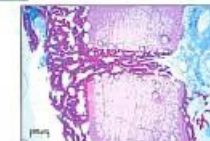
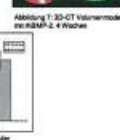
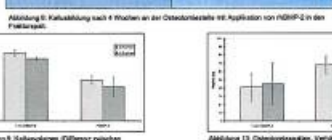
Bereits makroskopisch war nach 4 Wochen ein geringeres Kallusvolumen am Frakturspalt bei Applikation von rhBMP-2 sichtbar (siehe Abbildung 4 und 5). In der 3D-CT Analyse der Kallusbildung zeigte sich nach 4 und 8 Wochen ein signifikant geringeres Kallusvolumen nach Applikation von rhBMP-2 in den Frakturspalt ( $p = 0,038$ ; siehe Abbildung 5, 7, 8). Bei der Auswertung der Knochenneubildung in Relation zur Fläche des Osteotomiespalt war in beiden Gruppen eine überwiegend direkte Knochenheilung nachweisbar. Bei den mit rhBMP-2 behandelten Tieren zeigte sich im Vergleich zu den unbehandelten Tieren nach 4 Wochen eine deutlich größere Menge an Geflecht- und Lamellenknochen. Die Ossifikation durchzog dabei fast vollständig den Osteotomiespalt (siehe Abbildung 9 und 10). Nach 8 Wochen konnte man bei den mit rhBMP-2 behandelten Tieren eine dichte Anordnung sowie eine hochgradige Funktionsorientierung des lamellären Knochens beobachten (siehe Abbildung 11 und 12). In der histomorphometrischen Auswertung zeigte sich nach 4 Wochen im direkten Vergleich der ossifizierten Arealen im Frakturspalt eine signifikant größere Fläche der mit rhBMP-2 behandelten Tiere ( $p = 0,024$ ). Nach 8 Wochen war eine weitere signifikante Zunahme der ossifizierten Fläche zu beobachten (siehe Abbildung 13). Der Unterschied zu den unbehandelten Tieren war weiterhin signifikant ( $p = 0,021$ ).



Abbildung 1: Standardisierte stufenförmige Osteotomie und Osteosynthese in der Prämolarenlücke



Abbildung 2: Schematische Darstellung der Osteotomie in der Prämolarenlücke



### Literatur:

- Bas, SE, Wozney, JM, Aubert, DE. Bone morphogenetic protein-2 increases the rate of callus formation after fracture of the rabbit tibia. *Calcif Tissue Int* 65:83-9; 1999.
- Bowen, ML, Turek, TJ, Bode, CA, O'Keefe, D, Li, X, Stevens, M, Seelentag, H, Wozney, JM. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *J Bone Joint Surg Am* 83-A:1319-30; 2001.
- Khan-Han, CA, Gerhart, TN, Schelling, SH, Hennig, GE, Wang, E, Holzapf, ME. Long-term healing of bone using recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop* 222-30; 1995.
- Rieg, EH, Lane, JM, Urist, MR, Lyons, KM, Lieberman, JR. Bone morphogenetic protein-2: biology and applications. *Clin Orthop* 28-40; 1998.
- Wacht, RD, Jones, AL, Buckelew, RW, Reiten, CM, Tilo, JB, Pierce, WA, Wozney, JM, Li, XJ. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on fracture healing in a goat tibia fracture model. *J Bone Miner Res* 13:1443-93; 1998.

### Diskussion

Die zusätzliche Applikation von rhBMP-2 in den Osteotomiespalt führte in der vorliegenden Untersuchung zu einer signifikant höheren Ossifikation bei geringerer Kallusbildung und zeigte damit einen synergistischen Effekt von Osteosynthese und rhBMP-2. In vergleichbaren Untersuchungen wurde rhBMP-2 um den Osteotomiespalt herum appliziert. Hierbei kam es jedoch zu einer größeren Kallusbildung. Die zusätzliche Applikation von rhBMP-2 in den Fraktur- oder Osteotomiespalt hat einen größeren Effekt und könnte klinisch bei nicht vollständig reponierbaren Frakturen, Defektfrakturen oder im Rahmen von Umstellungsosteotomien eingesetzt werden.

Kontaktadresse: n.weyer@uniklinik-freiburg.de