
Histologické nálezy u subantrální augmentace (sinus lift)

Kohout A.¹, Šimůnek A.², Kopecká D.²

¹Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

²Stomatologická klinika, FN a LF UK, Hradec Králové

Souhrn

Subantrální augmentace (sinus lift) slouží ke zvýšení množství alveolární kostní hmoty laterální maxily potřebné k ukotvení zubních implantátů. Jako augmentační materiál lze použít autogenní kost nebo různé cizorodé materiály, kterými lze autogenní kost do jisté míry nahradit. Autoři prezentují histologické nálezy ve vzorcích odebraných 9 měsíců po augmentační operaci za použití autogenní kosti, deproteinované bovinní kosti (Bio-Oss) a beta-trikalciumfosfátu (Cerasorb). Ve všech případech byly pozorovány známky kostní novotvorby v souvislosti s augmentačním materiálem. Nová kost se tvořila především na jeho povrchu; v případě Cerasorb byly nalezeny trámečky novotvořené kosti i uvnitř porézních granulí. Ze zjištěných výsledků vyplývá, že hlavním mechanismem, kterým zkoumané augmentační materiály působily kostní novotvorbu, byla osteokondukce. Nepřítomnost obrovskobuněčné granulomatózní reakce a výraznějšího zánětu dokládá dobrou snášenlivost použitých materiálů.

Klíčová slova: sinus lift – histologie – kostní novotvorba – autogenní kost – deproteinovaná bovinní kost – Bio-Oss – beta-trikalciumfosfát – Cerasorb

Summary

Histologic Findings in Subantral Augmentation (Sinus Lift)

Subantral augmentation (sinus lift) is used to increase alveolar bone mass of lateral maxilla in order to insert dental implants. In addition to the autogenous bone several foreign materials can be used for augmentation and they can replace the autogenous bone to some extent. Histological findings in specimens taken nine months after augmentation with the autogenous bone, deproteinised bovine bone (Bio-Oss) and beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) are presented. In all cases a new bone formation around the augmentation material was seen. The new bone was deposited predominantly on its surface. In cases with Cerasorb the new bone formation was observed within the porous granules, too. From the obtained results it can be concluded, that the main osteogenetic mechanism in the examined augmentation materials was osteoconduction. The biocompatibility of the used augmentation materials was evidenced by an absence of giant cell granulomatous reaction and of marked inflammatory infiltrate.

Key words: sinus lift – histology – new bone formation – autogenous bone – deproteinized bovine bone – Bio-Oss – beta-tricalcium phosphate – Cerasorb

Čes.-slov. Patol., 42, 2006, No. 1, p. 29–33

Chybějící zuby lze dnes nahradit zubními implantáty, jejichž ukotvení v čelisti však vyžaduje dostatečné množství kostní hmoty. Z tohoto hlediska nejproblematictější oblastí je laterální část maxily, kde po ztrátě dentice dochází k atrofii alveolárního výběžku, často ještě zvýrazněné nadměrnou pneumatizací maxilárního sinusu (13).

Jednou z možností, jak zvýšit množství kostní hmoty potřebné pro ukotvení implantátu, je chirurgický zákrok nazývaný subantrální augmentace neboli sinus lift, při kterém se na dno maxilárního sinusu vkládá materiál podporující novo-

tvorbu kostní tkáně. Operace sinus lift byla zavedena v 60. letech 20. století Boynem a o její rozšíření v praxi se zasloužil zejména Tatum (4). Z vestibulární strany čelisti se provede osteotomie ve tvaru obdélníkového okénka, které se vpáčí mediálně a kraniálně do čelistní dutiny a současně se tupým elevátorem odloučí sliznice dna maxilárního sinusu od kosti. Do takto vzniklého prostoru se pak vloží augmentační materiál (14).

Zpočátku se k augmentaci užívala výhradně autogenní kost odebraná např. z hřebene lopaty kosti kyčelní nebo z intraorálních lokalizací (tu-

ber maxillae, symphysis mandibulae). Autogenní kost je dodnes považována za „zlatý standard“, avšak její odběr je spojen se zvýšenou operační zátěží pacienta a pooperační morbiditou (8, 9, 17, 19). Proto byla postupně zavedena do praxe řada jiných materiálů, kterými lze autogenní kost při augmentaci do značné míry nahradit.

Cílem této práce je popsat histologické změny v místě augmentace za použití beta-trikalciumfosfátu, deproteinované bovinní kosti a autogenní kosti.

Materiál a metody

Vzorky k histologickému vyšetření byly získány od 16 pacientů Implantologického centra Stomatologické kliniky FN a LF UK v Hradci Králové (10 mužů a 6 žen) ve věku 37–65 roků (průměrný věk 52,1 roku). Operace sinus lift byla provedena ambulantně v lokální anestezii při zajištění amoxicilinem potencionovaným klavulanátem (Augmentin).

K augmentaci byl použit beta-trikalciumfosfát (Cerasorb 1000–2000 μm , Curasan Pharma), deproteinovaná bovinní kost (Bio-Oss Spongiosa 1–2 mm, Geistlich) a autogenní kost odebraná z mentální krajiny rozmělněná kostním mlýnkem (R. Quélin, Leimen). V některých případech byly k cizorodému materiálu přimíseny fragmenty autogenní kosti odebrané z tuber maxillae v objemovém poměru 1:8 až 1:5 a v jednom případě byla augmentace provedena směsí všech tří zmíněných materiálů. Průměrný objem augmentačního materiálu aplikovaného během jedné operace sinus lift činil 2 cm^3 . Přehled použitých augmentačních materiálů je uveden v tabulce 1.

Tab. 1. Přehled použitých augmentačních materiálů u souboru 16 pacientů

Augmentační materiál	Počet pacientů
Autogenní kost	2
Deproteinovaná bovinní kost	4
Beta-trikalciumfosfát	4
Deproteinovaná bovinní kost + autogenní kost	2
Beta-trikalciumfosfát + autogenní kost	3
Deproteinovaná bovinní kost + beta-trikalciumfosfát + autogenní kost	1

Vzorky k histologickému vyšetření byly odebrány v souvislosti se zaváděním zubních implantátů devět měsíců po provedení operace sinus lift trepanem o vnitřním průměru 2,0 nebo 3,4 mm (dle průměru implantátu).

Odebrané válečky tkáně byly fixovány v teku-

tině dle Burkhardta a po odvodnění metanolem a acetonem bez dekalifikace zality do metylmetakrylátu. Histologické řezy o tloušťce 4 μm byly zhotoveny pomocí mikrotomu pro krájení tvrdých tkání (Jung, Heidelberg). Bylo použito pět sousedních řezů, z nichž dva byly barveny podle Giemsy pro znázornění cytologických detailů, dva podle Ladewiga k odlišení mineralizované kosti a osteoidu a jeden podle Gömöriho k posouzení stupně fibrózy.

Výsledky

Vzorky určené k histologickému vyšetření měly tvar válečku délky až 15 mm a průměru až 3 mm; na jednom konci byly v některých případech ohraničené různě širokým pruhem kompaktní kosti odpovídající kortikalis alveolárního výběžku a denzním kolagenním vazivem periotu. Většina vzorků byla rozpadlá ve více fragmentů, což znemožňovalo jejich orientaci.

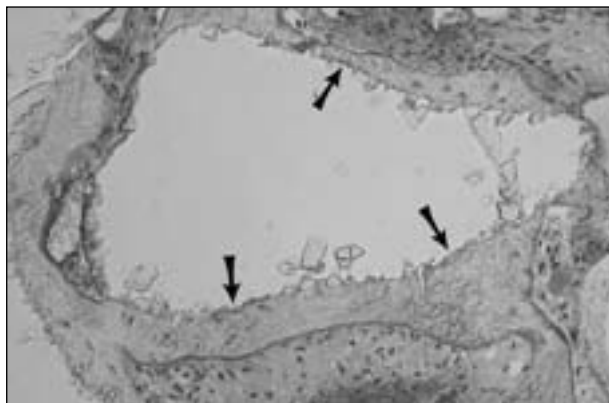
V případech, ve kterých byla jako augmentační materiál použita autogenní kost, byly mikroskopicky zastiženy různě velké nepravidelné fragmenty téměř kompletně nekrotické zralé lamelární kosti, která obsahovala jen zcela ojediněle dosud vitální osteocyty. Na povrchu většiny částic autogenní kosti bylo patrné ukládání novotvořené kostní tkáně (obr. 1), jejíž trámce místy propojovaly jednotlivé fragmenty autogenní kosti. Novotvořená kost měla charakter pletivové i lamelární kosti a jevila na svém povrchu hojné osteoidní lemy opatřené osteoblasty. Roztroušeně byly na povrchu kostních trámců patrné osteoklasty nebo prázdné resorpční lakuny. Některé částice autogenní kosti byly obklopeny vazivovou tkání.

Částice deproteinované bovinní kosti (Bio-Oss) měly mikroskopický vzhled různě velkých ložisek nepravidelného tvaru, tvořených bezbarvým světlolomným materiálem, který se rozpadal do hranatých úlomků. Na povrchu ložisek Bio-Oss byla ve všech případech patrná depozice kostní tkáně (obr. 2); někdy šlo o tenké nesouvislé trámce, jindy byly trámce širší a vzájemně anastomozující, takže docházelo k propojování jednotlivých ložisek augmentačního materiálu kostní tkání. Výjimečně měly široké splývající trámce téměř charakter kompaktní kosti, ve které byla jednotlivá ložiska Bio-Oss zavzata. Kostní trámce na povrchu ložisek augmentačního materiálu byly z větší části tvořené pletivovou kostí, avšak místy zde bylo možné pozorovat i kost lamelární. Na části povrchu kostních trámců byly patrné osteoidní lemy kryté osteoblasty. Osteoklasty byly zastiženy jak na povrchu kostních trámců, tak v přímém kontaktu s augmentačním

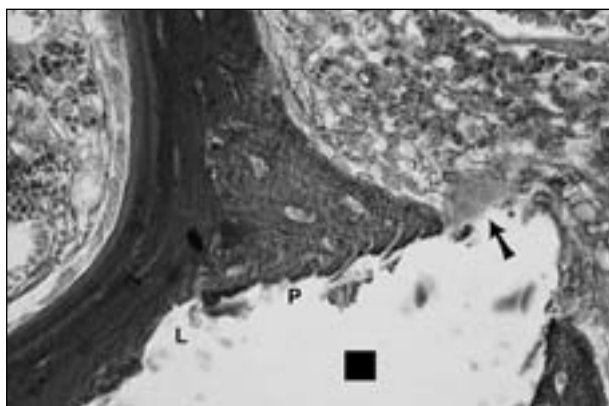
materiálem (obr. 3). Malá část ložisek Bio-Oss byla obklopena denzním vazivem.



Obr. 1. Fragment kompletně nekrotické autogenní kosti s apozicí novotvořené kostní tkáně na povrchu (šipky). Giemsa, zvětšení 200krát

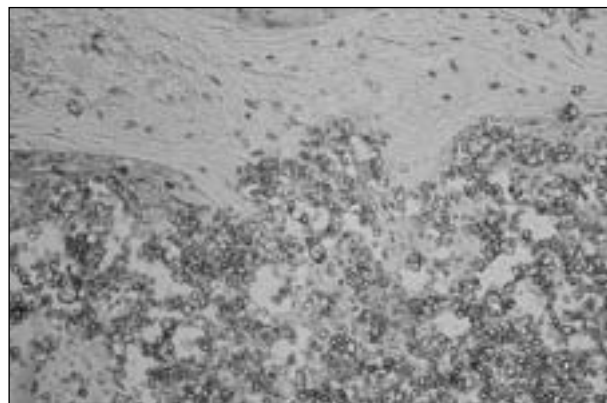


Obr. 2. Částice deproteinované bovinní kosti (téměř prázdný ovál uprostřed) obklopená trámci novotvořené kosti (šipky). Giemsa, zvětšení 200krát

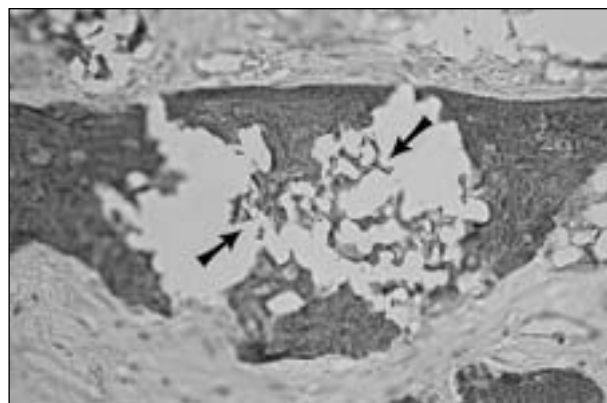


Obr. 3. Pletivová (P) i lamelární (L) kost na povrchu částice deproteinované bovinní kosti (semiovální prázdné místo označené čtverečkem). Osteoklast (šipka) v přímém kontaktu s augmentačním materiálem. Gömöri, zvětšení 400krát

Beta-trikalciumpfosfát (Cerasorb) se mikroskopicky jevil jako okrouhlá či oválná ložiska jemně hrudkovitého bezbarvého světlolomného materiálu (obr. 4). Ve všech případech byla ložiska Cerasorbu obklopena vazivem a místy i trámci kostní tkáně, tvořené převážně pletivovou kostí a v menší míře i kostí lamelární. Část těchto kostních trámců měla osteoidní lemy kryté osteoblasty, ojediněle byly zastiženy i osteoklasty. Kostní tkáň nebyla přítomna jen na povrchu ložisek Cerasorbu, ale místy i mezi jednotlivými hrudkami v podobě tenkých vzájemně anastomozujících krajkovitých trámečků (obr. 5), které se v Ladewigově metodě barvily jako osteoid (červeně) i mineralizovaná kost (modře). Některé z těchto trámečků byly poněkud širší a obsahovaly ojedinělé osteocyty v lakunách. Větší část ložisek Cerasorbu byla obklopena vazivem, které někdy pronikalo i mezi jednotlivé hrudky, kde byly patrné fibroblasty a v barvení podle Gömöriho i retikulární vlákna. Ojediněle byly v ložiscích Cerasorbu zastiženy i drobné krevní cévy.



Obr. 4. Trámeček novotvořené kosti (nahore) na povrchu granule beta-trikalciumpfosfátu (dole). Giemsa, zvětšení 200krát



Obr. 5. Drobné krajkovité trámečky novotvořené kosti (šipky) mezi štěrbinami po hrudkách beta-trikalciumpfosfátu. Ladewig, zvětšení 400krát

V případech, ve kterých byla použita směs augmentačních materiálů (tab. 1), byla pozorována kombinace výše popsaných nálezů. Ani v jednom případě nevyvolával augmentační materiál obrovskobuněčnou granulomatózní reakci. Výraznější zánětlivý infiltrát rovněž nebyl přítomen.

Diskuse

Materiály užívané při subantrální augmentaci (sinus lift) mohou pocházet z téhož jedince (autogenní), z jiného jedince téhož biologického druhu (alogenní), z jiného biologického druhu (xenogenní) či mohou být vyrobeny uměle (aloplastické). Musí v dostatečné míře podporovat tvorbu nové kostní tkáně, být plně resorbovatelné a pro pacienta neškodné (11).

Při novotvorbě kostní tkáně v augmentačním materiálu se uplatňují tři mechanismy: osteogeneze, při níž je nová kost vytvářena osteoblasty či jejich prekurzory obsaženými přímo v augmentačním materiálu, osteoindukce, kdy působky uvolňované z augmentačního materiálu vyvolávají (indukují) proliferaci primitivních mezenchymálních buněk v okolní tkáni a jejich diferenciaci v osteoblasty, a konečně osteokondukce, při které augmentační materiál působí jako matrice pro ukládání novotvořené kostní tkáně (19).

V autogenním kostním štěpu byly popsány všechny výše uvedené mechanismy kostní novotvorby (11). Obsahuje prekurzory osteoblastů, jsou z ní uvolňovány kostní růstové faktory (8) a její povrch má osteokonduktivní vlastnosti. Osteogenní potenciál autogenního kostního štěpu však závisí na vitalitě jeho částic a počtu přeživších osteoblastů (8). V tomto směru byly pozorovány rozdíly mezi trabekulárním a kompaktním typem kostní tkáně. Zatímco kostní štěpy tvořené převážně trabekulární kostí odebrané z hřebene lopaty kosti kyčelní byly rychle vaskularizovány a poskytovaly velké množství vitálních osteoblastů, kompaktní kost odebraná z mentální krajiny mandibuly se vhojovala pomaleji a obsahovala méně vitálních osteoblastů. Kompaktní kost rozdrcená na malé fragmenty se však vhojovala podobně jako trabekulární kost, z čehož lze usuzovat, že rozdíly mezi oběma typy kostní tkáně jsou způsobeny převážně bariérovou funkcí velkých částic kompaktní kosti bránící jejich rychlé vaskularizaci (5). Osteoindukční vlastnosti autogenního kostního štěpu jsou mimo jiné dány působením kostních morfogenetických proteinů (BMPs) obsažených v kostní matrix a uvolňovaných aktivitou osteoklastů (2, 8).

Deproteinovaná bovinní kost (Bio-Oss) je tvořena krystaly hydroxyapatitu velikosti přibližně

10 nm (3). Kostní novotvorbu působí pouze osteokondukcí, neboť neobsahuje žádné vitální osteoblasty ani proteiny kostní matrix. Kostní tkáň se ukládá na povrch jednotlivých částic Bio-Oss, postupně je obklopí a nakonec dojde k jejich resorpci osteoklasty a náhradě denzní lamelární kostí (11). Počínající novotvorba kostní tkáně na povrchu částic Bio-Oss, obklopených převážně vazivovou tkání, byla popsána již ve vzorcích odebraných 5 měsíců po augmentačním zákroku a po 7 měsících od augmentace již byla kostními trámci kryta většina povrchu částic (7). Pro probíhající resorpci částic Bio-Oss svědčila přítomnost osteoklastů v mělkých resorpčních lakunách na jejich povrchu (16). Ve srovnání s autogenním kostním štěpem však probíhá resorpce deproteinované bovinní kosti pomaleji (7, 18) a rezidua částic Bio-Oss byla pozorována i za 2 až 6 roků po augmentační operaci (6, 10). Smiler et al. uvádějí, že Bio-Oss ve směsi s autogenní kostí je resorbován a nahrazen kostní tkání rychleji (11).

Cerasorb je čistý beta-trikalciumfosfát ve formě porézních granulí. Podobně jako deproteinovaná bovinní kost má pouze osteokonduktivní vlastnosti, čímž se vysvětluje určité opoždění kostní novotvorby ve srovnání s autogenní kostí (20). Novotvořená kost se ukládá nejen na povrchu, ale i uvnitř granulí Cerasorbu, neboť jejich porézní struktura umožňuje osídlení osteoblasty nebo jejich prekurzory (19). Tato kolonizace byla prokázána imunohistochemicky pozitivitou časného transkripčního faktoru osteoblastické diferenciace (Runx2/Cbfa1), jehož exprese byla zastižena v 95 % buněk přítomných v pórech granulí Cerasorbu 6 měsíců po augmentaci a osteogenní potenciál těchto buněk byl dále potvrzen imunohistochemickou pozitivitou kostního sialoproteinu a osteopontinu (21). V pórech granulí Cerasorbu byly však pozorovány i tenké trámečky osteoidu a mineralizované kostní tkáně bez přítomnosti buněk. Jejich vznik je vykládán difuzí solubilních molekul prokolagenu a nekologenních proteinů kostní matrix do drobných pórů, kde polymerizují a vytvářejí hmotu podobnou osteoidu. Tento fenomén pravděpodobně vede ke zpevnění křehkých granulí Cerasorbu a zřejmě také hraje roli v pokračování kostní novotvorby a degradace augmentačního materiálu (19). Velmi podobný jev byl pozorován při použití augmentačního materiálu Aligipore, jehož podstatou jsou porézní kalcifikované schránky mořských řas rodu *Corallina* (15). Beta-trikalciumfosfát z tkáně kompletně vymizí během 12 až 18 měsíců (12), přičemž spíše než osteoklastickou resorpcí je degradován chemicky (21).

Ve všech případech souboru prezentované studie byly zastiženy nepochybné známky kostní novotvorby v souvislosti s augmentačním materiálem. Histologický nález nasvědčoval tomu, že hlavním mechanismem kostní novotvorby byla

osteokondukce, a to i v případě autogenní kosti, jelikož její částice byly téměř kompletně nekrotické. Pro osteokonduktivní působení použitých augmentačních materiálů svědčil fakt, že novotvořená kostní tkáň se ukládala vždy na povrchu částic augmentačního materiálu a nikoli ve vazivové tkáni mezi těmito částicemi. V případě autogenní kosti však nelze vyloučit podíl osteoindukce vyvolané faktory uvolňovanými z kostní matrix osteoklastickou resorpcí, která byla zřetelně přítomna.

Způsob kostní novotvorby v případech obsahujících autogenní kost nebo deproteinovanou bovinní kost byl dosti podobný a poněkud připomínal apozici kostní tkáně na původní trámce v hojící se aseptické kostní nekróze. Naproti tomu beta-tricalciumfosfát díky své porézní struktuře umožňoval ve shodě s výše uvedenými literárními údaji kostní novotvorbu i uvnitř granulí. Určitou roli v ní mohla hrát i vaskularizace granulí, jejíž známky byly ojediněle zastiženy.

Mezi vyšetřenými případy i v rámci jednotlivých případů byly patrné rozdíly v množství novotvořené kostní tkáně. To by bylo možné vysvětlit rozdíly v lokálních a celkových poměrech u jednotlivých pacientů (12). Nerovnoměrnost kostní novotvorby v rámci jednotlivých případů mohla spadat na vrub různé vzdálenosti částic augmentačního materiálu od čelistní kosti a tím i rozdílné doby migrace osteogenních buněk na povrch těchto částic v rámci osteokondukce (1). Ve všech případech byla zjištěna jak nezralá pletivová, tak zralá lamelární kost, což spolu s přítomností osteoblastických lemů sdružených s osteoklasty svědčí o probíhající remodelaci kostní tkáně. Chybění obrovskobuněčné granulomatózní reakce typu z cizích těles či výraznějšího zánětlivého infiltrátu dokládá dobrou biokompatibilitu použitých augmentačních materiálů.

Tato studie podpořena grantem IGA MZ ČR č. NK7711-3/2003.

Literatura

1. Artzi, Z., Kozlovsky, A., Nemcovsky, C.E., Weinreb, M.: The amount of newly formed bone in sinus grafting procedures depends on tissue depth as well as the type and residual amount of the grafted material. *J. Clin. Periodontol.* 32, 2005, p. 193–199. – 2. Bartl, R., Frisch, B.: Biopsy of Bone in Internal Medicine. An Atlas and Sourcebook. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1993. – 3. Hürzeler, M.B., Quinones, C.R., Kirsch, A., et al.: Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Part I. Evaluation of anorganic bovine-derived

bone matrix. *Clin. Oral Impl. Res.*, 8, 1997, p. 476–486. – 4. Jensen, O.T.: The Sinus Bone Graft. Quintessence, Chicago, 1999. – 5. Lorenzetti, M., Mozzati, M., Campanino, P.P., Valente, G.: Bone augmentation of the inferior floor of the maxillary sinus with autogenous bone or composite bone grafts: a histologic-histomorphometric preliminary report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 13, 1998, p. 69–76. – 6. Lorenzoni, M., Pertl, C., Wegscheider, W., et al.: Retrospective analysis of Frialit-2 implants in the augmented sinus. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 20, 2000, p. 255–267. – 7. Maiorana, C., Redemagni, M., Rabagliati, M., Salina, S.: Treatment of maxillary ridge resorption by sinus augmentation with iliac cancellous bone, anorganic bovine bone, and endosseous implants: a clinical and histologic report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 15, 2000, p. 873–878. – 8. Moy, P.K., Lundgren, S., Holmes, R.E.: Maxillary sinus augmentation: histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 51, 1993, p. 857–862. – 9. Norton, M.R., Wilson, J.: Dental implants placed in extraction sites implanted with bioactive glass: human histology and clinical outcome. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 17, 2002, p. 249–257. – 10. Schlegel, A.K., Donath, K.: Bio-Oss – a resorbable bone substitute? *J. Long Term Eff. Med. Implants*, 8, 1998, p. 201–209. – 11. Smiler, D.G., Johnson, P.W., Lozada, J.L., et al.: Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dent. Clin. North Amer.*, 36, 1992, p. 151–186. – 12. Szabó, G., Suba, Z., Hrabák, K., et al.: Autogenous bone versus β -tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevations (2- and 3-dimensional computed tomographic, histologic, and histomorphometric evaluations): preliminary report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 16, 2001, p. 681–692. – 13. Šimůnek, A. et al.: Dentální implantologie. Nucleus HK, Hradec Králové, 2001. – 14. Šimůnek, A., Kopecká, D., Kasabah, S.: Sinus lift – řešení při implantaci v dorzálních úsecích maxily. *LKS 12*, 2002, s. 12–15. – 15. Šimůnek, A., Cierny, M., Kopecká, D., et al.: The sinus lift with phycogenic bone substitute. A histomorphometric study. *Clin. Oral Impl. Res.*, 16, 2005, p. 342–348. – 16. Tadjodin, E.S., de Lange, G.L., Bronckers, A.L., et al.: Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective histomorphometrical study of five cases. *J. Clin. Periodontol.*, 30, 2003, p. 261–270. – 17. Wheeler, S.L.: Sinus augmentation for dental implants: the use of alloplastic materials. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 55, 1997, p. 1287–1293. – 18. Xu, H., Shimizu, Y., Asai, S., Ooya, K.: Grafting of deproteinized bone particles inhibits bone resorption after maxillary sinus floor elevation. *Clin. Oral Implants Res.*, 15, 2004, p. 126–133. – 19. Zerbo, I.R., Bronckers, A.L.J.J., deLange, G.L., et al.: Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate. A report of two cases. *Clin. Oral Impl. Res.*, 12, 2001, p. 379–384. – 20. Zerbo, I.R., Zijdeveld, S.A., de Boer, A. et al.: Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: a prospective study. *Clin. Oral Implants Res.*, 15, 2004, p. 724–732. – 21. Zerbo, I.R., Bronckers, A.L., de Lange, G., Burger, E.H.: Localisation of osteogenic and osteoclastic cells in porous beta-tricalcium phosphate particles used for human maxillary sinus floor elevation. *Biomaterials*, 26, 2005, p. 1445–1451.

MUDr. Aleš Kohout, Ph.D.
Fingerlandův ústav patologie
Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové
tel.: 49 583 2297
e-mail: kohouale@fnhk.cz