

Knochen- und Weichgeweberegeneration spielen in der Oralchirurgie, insbesondere als präimplantologische Maßnahmen, eine wichtige Rolle.¹ Nach Zahnverlust erfährt der Kieferknochen Umbauprozesse, die mit der Zeit zu seiner Atrophie führen.² Um die Atrophie zu kompensieren und Zahnersatz zu ermöglichen, muss der Kieferknochen sehr häufig zunächst augmentiert werden. Augmentative Maßnahmen werden mittels autologen Knochens oder Knochenersatzmaterialien durchgeführt.¹ Eine autologe Quelle zur Unterstützung der Wundheilung im Rahmen der Regeneration stellen Blutkonzentrate dar.³



Autologes Blutkonzentrat zur Unterstützung der Regeneration

Platelet Rich Fibrin (PRF)

Prof. Dr. Dr. Dr. Shahram Ghanaati, Dr. Sarah Al-Maawi

Entwicklungsgeschichte des Platelet Rich Fibrins

Blutkonzentrate werden durch Zentrifugation des patienteneigenen peripheren Bluts gewonnen. Das Platelet Rich Fibrin (PRF) wurde erstmalig 2001 von Dr. Joseph Choukroun beschrieben.⁴ Im Vergleich zu anderen Blutkonzentraten, wie das PRP (Platelet Rich Plasma) und PRGF (Plasma Rich in Growth Factor), wird zur Herstellung von PRF auf Antikoagulanzen verzichtet.

Das im Jahr 2001 beschriebene Herstellungsprotokoll von PRF ermöglichte mittels Blutentnahmeröhrchen aus Glas und der Applikation einer relativ hohen Zentrifugalkraft (710x g) die Gewinnung einer soliden Fibrinmatrix.⁴ Nach der Zentrifugation wurden die Erythrozyten (rote Phase) von der Fibrinmatrix getrennt. Die so entstandene solide Fibrinmatrix wurde Leukocyte and Platelet Rich Fibrin (L-PRF) genannt, weil man nachweisen konnte, dass diese Fibrinmatrizes Leukozyten und Thrombozyten beinhalten.⁴ Damit sollte der Unterschied zu den oben genannten

PRP und PRGF hervorgehoben werden. Letztere wurden nicht nur mit höheren Zentrifugalkräften (1.800x g) hergestellt, ihre Daseinsberechtigung für die Applikation in der dentalen Regeneration basierte zudem auf der fälschlichen Annahme, dass nur Thrombozyten und

nicht Leukozyten für die Wundheilung verantwortlich wären.^{5,6} Etwa zehn Jahre später konnten weiterführende Studien belegen, dass Thrombozyten und Leukozyten im L-PRF eher an der Grenzfläche zwischen der Fibrinmatrix und der roten Phase akkumuliert sind,



Abb. 1: Die histologische Darstellung der PRF-Matrizes L-PRF (links) und A-PRF (rechts) zeigt die Zellverteilung in der Matrix: CD61 (Thrombozyten), CD15 (Hodgkin-Zellen), CD34 (hämatopoetische Vorläuferzellen), CD3 (T-Lymphozyten), CD68 (Monozyten), CD20 (B-Lymphozyten).

wohingegen die Fibrinmatrix selbst nahezu zellfrei ist.⁷

Diese Studien konnten zeigen, dass die Reduktion der angewandten Zentrifugalkraft bei der Herstellung des soliden PRF in einer Anreicherung der Fibrinmatrix mit Leukozyten und Thrombozyten resultieren kann.^{3,8} Somit konnte eine leukozytenreichere Form des PRF – Advanced Platelet Rich Fibrin (A-PRF) und Advanced Platelet Rich Fibrin plus (A-PRF+) – entwickelt werden. Zur Herstellung der beiden Fibrinmatrizes wurde die Zentrifugalkraft auf (208x g) reduziert (Abb. 1). Der Begriff „advanced“ sollte nur eine Mehranreicherung der Matrix mit den Leukozyten belegen. Nach der soliden Advanced PRF konnte zusätzlich eine injizierbare PRF-Matrix, i-PRF, entwickelt werden. Hierfür war die Benutzung von Blutentnahmeröhrchen mit einer Plastikoberfläche notwendig.⁹ Plastik hat einen langsameren koagulierenden Effekt auf das nicht antikoagulierte Blut im Vergleich zu einer Glasoberfläche.

Für die Herstellung des flüssigen PRF ist eine niedrigere Zentrifugalkraft (i-PRF 60x g) notwendig.¹⁰ Damit konnte eine relativ hohe Konzentrierung der Leukozyten und Thrombozyten in einer flüssigen PRF-Matrix erreicht werden.

In den letzten 15 Jahren gab es neben dieser beschriebenen Entwicklungsgeschichte, mit den von Dr. Joseph Choukroun vorgestellten Zentrifugen, eine große Anzahl von Imitaten. Die Folge davon ist, dass viele Firmen und Arbeitsgruppen mit den unterschiedlichsten Zentrifugen versucht haben, die o.g. Protokolle zu kopieren. Entsprechend gibt es einige präklinische und bzw. klinische Studien, die den positiven Effekt von PRF auf die Knochen- und Weichgeweberegeneration belegen. Leider sind diese Daten aber aus dem zuvor genannten Grund nicht miteinander vergleichbar.

Das Low-Speed Centrifugation Concept (LSCC)

Die Zentrifugation ist ein Trennverfahren, welches durch das Einwirken der relativen Zentrifugalkraft (RCF) auf einem spezifischen Zentrifugalkraftfeld

$$RCF = 1,12 \times \text{Radius} \times (\text{RPM}/1.000)^2$$

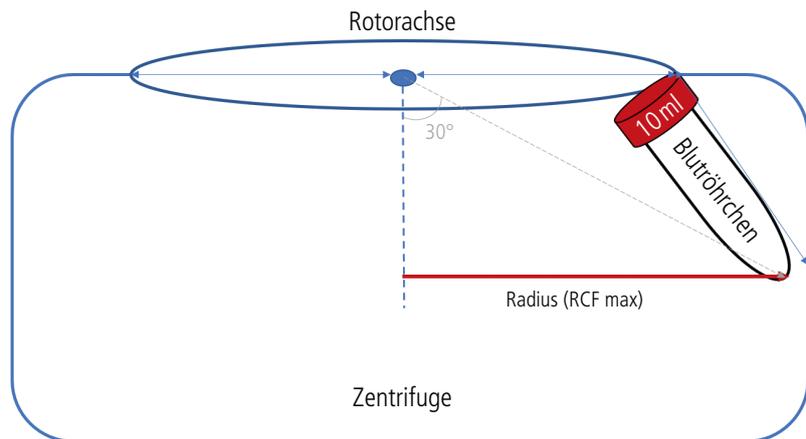


Abb. 2: Darstellung des Prinzips der Zentrifugation bzw. der Zusammenhang zwischen dem Zentrifugenradius und der maximalen Zentrifugalkraft (RCF max).

basiert. Hierbei können die sich in einer Suspension (Gemisch von flüssigen und festen Bestandteilen, z. B. das Blut) befindlichen Zellen und Wachstumsfaktoren abhängig von ihrer Größe, Form, Gewicht und Dichte separiert werden. Die applizierte RCF ist für die resultierende Konzentration der getrennten Zellen und Biomoleküle entscheidend. Ferner spielt die Zentrifugationszeit eine wichtige Rolle. Damit ist für das richtige Vorgehen die Einstellung der Zentrifugalkraft ausschlaggebend und nicht die Anzahl der Umdrehungen pro Minute (RPM).⁹ Die Zentrifugalkraft lässt sich mittels einer mathematischen Formel für jede Zentrifuge spezifisch errechnen: $RCF = 1,12 \times \text{Radius} \times (\text{RPM}/1.000)^2$. Dabei ist der Radius der Zentrifuge ausschlaggebend. Deshalb muss bei der Übertragung von Herstellungsprotokollen auf die richtige Einstellung

der Zentrifugalkraft geachtet werden (Abb. 2). Die Arbeiten mit den oben erwähnten Imitaten basierten nur auf der Einstellung der Drehzahl und nicht auf der tatsächlichen Zentrifugalkraft. Entsprechend kann in all diesen Studien keine Systematik gefunden werden. Die daraus resultierenden Daten sind demnach nicht miteinander vergleichbar. Die Einführung des Low-Speed Centrifugation Concept (LSCC) hat erstmalig systematische Zentrifugationsprotokolle definiert, die den Einfluss der RCF auf die Zusammensetzung des PRFs darstellen (Tab. 1).⁹ Das LSCC besagt, dass durch die Reduktion der verwendeten RCF die Blutkonzentrate (PRF) mit Zellen (Thrombozyten, Leukozyten und deren Wachstumsfaktoren) angereichert werden können. Dies führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioaktivität in den PRF-Matrizes (Abb. 3). Durch die

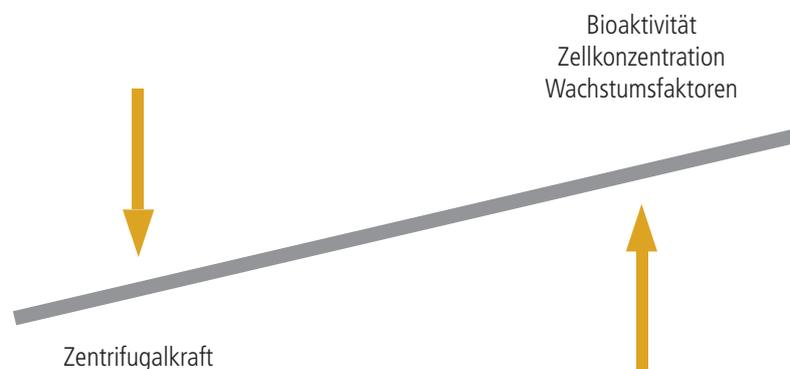


Abb. 3: Das Low-Speed Centrifugation Concept zeigt die Reduzierung der Zentrifugalkraft und der dabei resultierenden Konzentrierung der Zellanzahl und Steigerung der Bioaktivität.

| Protokoll | RPM (x 100) | RCF (x g) | Zeit (min) |
|------------|-------------|-----------|------------|
| High RCF | 2.400 | 710 | 8 |
| Medium RCF | 1.200 | 177 | 8 |
| Low RCF | 600 | 44 | 8 |

Tab. 1: Herstellungsprotokolle gemäß des Low-Speed Centrifugation Concept (LSCC) für eine Zentrifuge mit einem Radius von 110 mm (Process for PRF™, Nizza, Frankreich; mectron, Köln, Deutschland).

exakt aufeinander abgestimmte Zentrifugationszeit und RCF ist es mit diesen Protokollen möglich, sowohl solide als auch injizierbare PRF-Matrizes herzustellen. Die applizierte RCF beeinflusst also zusätzlich die Qualität der resultierten Fibrinmatrix in den soliden und flüssigen PRF-Matrizes.⁹⁻¹¹

In diesem Zusammenhang konnte in zahlreichen präklinischen Studien gezeigt werden, dass sowohl solide als auch flüssige PRF-Matrizes (Abb. 4 und 5), die mittels einer niedrigen RCF hergestellt werden, eine signifikant höhere Konzentration an Thrombozyten und Leukozyten haben als PRF-Matri-

zes, die mittels höherer RCF hergestellt werden.⁹⁻¹¹ Zusätzlich war die Freisetzung der Wachstumsfaktoren (VEGF, EGF, TGF- β) nach zehn Tagen in den PRF-Matrizes, die mittels einer niedrigen RCF hergestellt wurden, signifikant höher.⁹⁻¹¹

Derzeit laufen über 15 klinisch-kontrollierte Studien, die untersuchen sollen, welches LSCC-Protokoll für welche Indikation notwendig ist. Durch diese Systematisierung der Anwendungsprotokolle soll vor allem der klinische Nutzen des Einsatzes von PRF in der Knochen- und Weichgeweberegeneration eruiert und verifiziert werden.



Abb. 4



Abb. 5

Abb. 4: Solides PRF nach der Zentrifugation und Isolation der roten Phase. – **Abb. 5:** Aspiration des flüssigen PRFs in einer Spritze.

Rolle des PRFs in der Wundheilung und der Regeneration

Die drei Hauptkomponenten des PRFs sind Thrombozyten, Leukozyten und Fibrin. Diese sind physiologischerweise auch Hauptbestandteile der Wundheilung.¹² Die Wundheilung kann als Basis jedes chirurgischen Eingriffs angesehen werden. Nach Einbringen eines Biomaterials in ein Operationsgebiet laufen unterschiedliche biologische Prozesse gleichzeitig ab.¹³ Diese beinhalten neben den Phasen der Wundheilung vor allem die zelluläre Interaktion zwischen dem Gewebe und dem implantierten Biomaterial. Im Rahmen der Wundheilung werden zirkulierende Thrombozyten und Leukozyten aus der Blutbahn in die Wunde rekrutiert.¹² Die Wundheilung verläuft damit in überlappenden Phasen:

1. Inflamationsphase
2. Proliferationsphase
3. Regenerationsphase

In der Inflamationsphase werden Thrombozyten als erstes in das OP-Gebiet rekrutiert. Sie werden zur Aggregation aktiviert und bilden zusammen mit dem Fibrinogen das Fibrinkoagel. Nach ihrer Aktivierung setzen Thrombozyten unterschiedliche Wachstumsfaktoren frei.¹⁴ Vor allem spielt Platelet Derived Growth Factor (PDGF) für die Regeneration des Weich- und Knochengewebes eine wichtige Rolle. Des Weiteren können Thrombozyten Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) freisetzen.¹⁴ VEGF ist essenziell für die Neoangiogenese und Unterstützung der Vaskularisation.¹⁵ Das Fibringerüst bildet außerdem eine Leitstruktur für die ortständigen und im Blut zirkulierenden inflammatorischen Zellen und verfügt über Bindestellen für unterschiedliche Wachstumsfaktoren.¹⁵ Somit kann eine kontrollierte und lang anhaltende Wachstumsfaktorfreisetzung gewährleistet werden. Weitere Zelltypen, die in der Inflamationsphase rekrutiert werden, sind Subgruppen der Leukozyten, d. h. neutrophile Granulozyten und Monozyten. Sie werden als nächstes in die Wunde rekrutiert und setzen ebenfalls unterschiedliche Wachstumsfaktoren

ren frei, vor allem VEGF.^{16,17} Monozyten sind außerdem in der Lage, Epidermal Growth Factor (EGF) und Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) zu sezernieren.¹⁸ Diese sind essenziell für die Epithelialisierung und die Knochenregeneration. Durch ihre Signalmoleküle und komplexe Zell-Zell-Kommunikationsmechanismen aktivieren sie zusätzlich ortständige Zellen, damit diese in die proliferativen und regenerativen Phasen übergehen können. Die Rekrutierung der Leukozyten in der Inflamationsphase dauert bis zu vier Tage. In dieser Phase ist die Wunde meistens mit Schmerzen und Schwellungen assoziiert.¹²

Die Applikation von PRF in das OP-Gebiet mit einer Konzentrierung der Thrombozyten, Leukozyten mit deren Subgruppen in einer Fibrinmatrix stellt also alle Komponenten bereit, die der Körper physiologisch für die Wundheilung benötigt. Damit können die Phasen der Wundheilung nicht mehr nacheinander geschaltet, sondern pa-

rallel ablaufen. Es kommt zu einer Beschleunigung der Wundheilung und der Regeneration. Zudem trägt die Biologisierung von Biomaterialien mittels PRF zur Unterstützung der Integration des Biomaterials und Beschleunigung der Biomaterial-basierten Regeneration bei.

Fazit

Platelet Rich Fibrin ist ein Blutkonzentrat, welches aus patienteneigenem peripherem Blut gewonnen werden kann. Durch die Anwendung des sogenannten Low-Speed Centrifugation Concept (LSCC) können mittels einer niedrigen Zentrifugalkraft sowohl flüssige als auch solide PRF-Matrizes ohne Zugabe von Antikoagulanzen hergestellt werden. Dabei ist die richtige Einstellung der Zentrifugalkraft entscheidend für die resultierende PRF-Matrix. PRF besteht aus Leukozyten, Thrombozyten und Plasmaproteinen, eingebettet in einer Fibrinmatrix. Durch ihre hohe Bioaktivität setzt die Matrix bis zu zehn

Tage wichtige Wachstumsfaktoren wie VEGF, EGF und PDGF frei und sorgt dadurch für die Unterstützung und Beschleunigung der Wundheilung. Die Applikation von LSCC kann zur Gewinnung von reproduzierbaren klinischen Daten führen, womit der Benefit von PRF in Abhängigkeit der jeweiligen Indikation untersucht werden kann.

Literatur



Kontakt

Prof. Dr. Dr. Dr. Shahram Ghanaati

Universitätsklinik Frankfurt am Main
Zentrum der Chirurgie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel.: 069 6301-4492
Shahram.Ghanaati@kgu.de

ANZEIGE

Konisch? Parallel? Das neue copaSKY!

Die innovative Hybridverbindung für anspruchsvolle
Versorgungen!



Subcrestal positionierbar | Einzigartige prothetische Vielfalt | Viel Platz für das Weichgewebe

copa
SKY

DENTAL INNOVATIONS
SINCE 1974

bredent
group