

## Η χρήση των μεμβρανών στην Κατευθυνόμενη Οστική Αναγέννηση. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Θ. ΚΡΙΘΑΡΑΣ<sup>1</sup>, Δ. ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΙΑΣ<sup>1</sup>, Α. ΓΡΙΒΑ<sup>1</sup>, Ι. ΛΑΥΡΕΝΤΙΑΔΗΣ<sup>2</sup>

Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας, Οδοντιατρικό Τμήμα Α.Π.Θ.

### The use of membranes in Guided Bone Regeneration. Literature review

TH. KRITHARAS<sup>1</sup>, D. DIMITROULIAS<sup>1</sup>, A. GRIVA<sup>1</sup>, I. LAVRENTIADIS<sup>2</sup>

Dept. Dentoalveolar Surgery, Implantology, Radiology, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki.

#### Περίληψη

Η χρήση των μεμβρανών, για την οστική αναγέννηση ελλειμμάτων της φατνιακής ακρολοφίας, αναβάθμισε σημαντικά τις δυνατότητες της χειρουργικής εμφυτευματολογίας, τα τελευταία δεκαπέντε περίπου χρόνια. Παράλληλα, η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας των μεμβρανών σ' αυτό τον τομέα εισήγαγε νέες θεραπευτικές τεχνικές και βιοϋλικά στην – υπό την ευρεία έννοια του όρου – επανορθωτική οδοντιατρική. Όλο και περισσότερα υλικά χρησιμοποιούνται ή προτείνονται για χρήση, ως μεμβράνες στην Κατευθυνόμενη Οστική Αναγέννηση (Κ.Ο.Α.).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τα, πλέον, χρησιμοποιούμενα, σήμερα, απορροφήσιμα ή μη, υλικά μεμβρανών στην Κ.Ο.Α., τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους. Ερευνητικά και κλινικά δεδομένα τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα των μη απορροφήσιμων μεμβρανών σε πληθώρα εφαρμογών. Αντίθετα, για τα απορροφήσιμα υλικά απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, ώστε να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Πάντως, θεωρείται ιδιαίτερα πιθανή η αναβάθμιση του ρόλου των μεμβρανών στο μέλλον, ίσως ακόμα και με μεταφορά γονιδίων, κατά τη διαδικασία της Κ.Ο.Α., μέσω των μεμβρανών.

#### Summary

Guided Bone Regeneration (G.B.R.) is a technique, the objective of which is to promote bone formation in osseous deformities either before or in conjunction with endosseous implant placement. G.B.R. involves sealing off the surgical site with a cell-occlusive membrane to prevent soft tissue invading the area and, consequently, allowing new bone to form. The membrane is essential because, otherwise, soft tissue cells will populate the wound more quickly. Moreover, a membrane, placed between the gingival connective tissue and the underlying bone, creates a space that enhances blood clot formation and differentiation of mesenchymal cells into bone tissue.

Expanded polytetrafluoroethylene (e-PTFE) is by far the best documented type of membrane material used. This is a nonresorbable material and so, there is a need for a second surgery to retrieve these membranes. This second surgery renders the G.B.R. process less attractive to the patient. A demand for resorbable membranes with comparable, if not better, clinical outcomes became apparent. Today, several collagen and synthetic resorbable membranes are available.

The aim of this paper is to review all the data linked with the most common types of membrane materials used today, nonresorbable and resorbable, their advantages and disadvantages.

There is ample evidence to support the use of e-PTFE membranes in the areas of dehiscence and fenestration defects, for localized ridge augmentation and with implants placed in fresh extraction sites. However, there is still a lack of studies to support the use of the various resorbable membranes. Anyway, most researchers agree that

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Κατευθυνόμενη Οστική Αναγέννηση, μη απορροφήσιμες μεμβράνες, απορροφήσιμες μεμβράνες.

KEY WORDS: Guided Bone Regeneration, nonresorbable membranes/barriers, resorbable membranes/barriers.

Στάλθηκε στις 1.12.2004. Εγκρίθηκε στις 10.2.2005.

<sup>1</sup> Οδοντίατρος, μετεκπαιδευθείς στο Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας Α.Π.Θ.

<sup>2</sup> Επίκουρος Καθηγητής.

Received on 1<sup>st</sup> Dec., 2004. Accepted on 10<sup>th</sup> Feb., 2005.

<sup>1</sup> Dentist, Postgraduated, Department of Dentoalveolar Surgery – Surgical Implantology & Roentgenology.

<sup>3</sup> Assistant Professor.

membranes' role will soon be extended. Barriers will some day deliver agents and factors (e.g. antibiotics, growth factors, chemotactic factors, or adhesion factors) to the wound to orchestrate and direct natural wound healing better. Membranes will then have to act not only as barriers but, also, as delivery devices to release specific agents on a time or need basis.

## Εισαγωγή

Η Κατευθυνόμενη Οστική Αναγέννηση (Κ.Ο.Α.) αναφέρεται ως το δεύτερο σημαντικότερο πεδίο πρόοδου στην οδοντιατρική εμφυτευματολογία, μετά την οστεοενσωμάτωση, τα τελευταία 25 χρόνια<sup>1</sup>. Με τον όρο Κ.Ο.Α., περιγράφεται η προαγωγή του σχηματισμού οστίτη ιστού σε ένα οστικό έλλειμμα, με τη βοήθεια μεμβρανών, για την αποτροπή εισβολής μαλακών ιστών<sup>2</sup>. Η χρήση των μεμβρανών είναι απαραίτητη, διότι, διαφορετικά, τα μη οστεογενετικά κύτταρα των μαλακών ιστών αποικίζουν ταχύτερα την περιοχή του ελλείμματος, εμποδίζοντας την οστική αποκατάστασή του.

Η χρήση των μεμβρανών δοκιμάστηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του '50 στη θεραπεία ορθοπαιδικών ελλειμμάτων. Στην οδοντιατρική, το 1982, οι Nyman και συν.<sup>3</sup> διαπίστωσαν τη δυνατότητα κατευθυνόμενης οστικής αναγέννησης (Κ.Ι.Α.) με τη χρήση μεμβρανών στη θεραπεία περιοδοντικών ελλειμμάτων. Το 1988, οι Dahlin και συν.<sup>4</sup> ήταν οι πρώτοι ερευνητές που εισήγαγαν τεκμηριωμένα την ιδέα της Κ.Ο.Α. με τη χρήση μεμβρανών Teflon. Πιο συγκεκριμένα, διερεύνησαν το σχηματισμό νέου οστίτη ιστού σε ελλείμματα δεδομένου μεγέθους δημιουργημένα σε κάτω γνάθους ποντικών. Τα ελλείμματα που καλύφθηκαν με μεμβράνες Teflon έδειξαν πλήρη οστική αναγέννηση, σε αντίθεση με τις περιοχές ελέγχου, όπου δεν τοποθετήθηκαν μεμβράνες και ελάχιστη ή καμία οστική αναγέννηση δεν παρατηρήθηκε. Το 1989, η ίδια ομάδα ερευνητών<sup>5</sup> μελέτησε, επίσης, για πρώτη φορά, το σχηματισμό οστού γύρω από εμφυτεύματα τιτανίου σε κουνέλια. Οι αναγεννητικές δυνατότητες της τεχνικής χρήσης των μεμβρανών (Teflon), για κάλυψη εκτεθειμένων σπειρών εμφυτευμάτων από νεόπλαστο οστίτη ιστό, τεκμηριώθηκαν πειραματικά.

## Σκοπός χρήσης - Λειτουργία των μεμβρανών στην Κ.Ο.Α.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, η τοποθέτηση των μεμβρανών προσέφερε το κατάλληλο περιβάλλον για τη μετανάστευση, τη «δραστηριοποίηση», και τον πολλαπλασιασμό αγγειογενετικών και οστεογενετικών κυττάρων στις περιοχές των οστικών ελλειμμάτων. Τα κύτταρα αυτά κατάγονται από το γειτονικό μυελό. Τα άωρα (μεσεγγυματικά) κύτταρα απέκτησαν, με την

παρουσία της μεμβράνης, τη δυνατότητα να διαφοροποιηθούν σε οστεοβλάστες και να αναγεννήσουν τον ελλείποντα οστίτη ιστό. Η λειτουργία αυτή των μεμβρανών συχνά αναφέρεται στη βιβλιογραφία με τον όρο *οστεοπροαγωγή (osteopromotion)*. Με τον όρο αυτό περιγράφεται, δηλαδή η χρήση φυσικών μέσων για την απομόνωση μιας ανατομικής περιοχής – όπου πρόκειται να αναγεννηθεί ο οστίτης ιστός – από τους μαλακούς ιστούς, αλλά και για την κατεύθυνση της ανάπτυξης<sup>6</sup>.

Το 1990, οι Buser και συν.<sup>7</sup> επιβεβαίωσαν τη δυνατότητα εφαρμογής της βιολογικής αρχής της Κ.Ι.Α. για μεγέθυνση της φατνιακής ακρολοφίας ή για αναγέννηση οστικών ελλειμμάτων (Κ.Ο.Α.) σε ανθρώπους, πριν από την τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Ως προϋπόθεση για την επιτυχία της χρήσης των μεμβρανών (πολυετραφθοροισοαιθυλενίου /PTFE) ετέθη η ελεύθερη επιπλοκή επούλωση.

Ωστόσο, η έννοια της Κ.Ο.Α. είναι συνυφασμένη με τη χρήση οστικών μοσχευμάτων. Ήταν φυσικό, επομένως, να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης χρήσης μοσχεύματος και μεμβράνης για τους σκοπούς της Κ.Ο.Α. Το 1991, οι Gottfredsen και συν.<sup>8</sup> χρησιμοποίησαν μεμβράνες PTFE και μόσχευμα υδροξυαπατίτη (HA), για να ελέγξουν την πλήρωση οστικών ελλειμμάτων γύρω από εμφυτεύματα σε πιθήκους. Διαπιστώθηκε η επιτυχία της τεχνικής (71%) [αν και η χρήση μεμβρανών χωρίς HA αποδείχτηκε περισσότερο αποτελεσματική (στο 100% των περιπτώσεων παρουσιάστηκε πλήρης πλήρωση με οστό)].

Εντονότερο ενδιαφέρον παρουσίαζε η διερεύνηση της αναγκαιότητας της χρήσης μεμβρανών σε συνδυασμό με αυτογενές μόσχευμα, καθώς αυτό αποτελεί και το «χρυσό standard» των μοσχευματικών υλικών, έχοντας τη δυνατότητα να δράσει οστεοκαθοδηγητικά, οστεοεπαγωγικά, αλλά και οστεογεννητικά<sup>9</sup>. Το 1995, οι Jensen και συν.<sup>10</sup> μελέτησαν το θέμα αυτό σε σκύλους. Τα αποτελέσματα της έρευνάς τους υποστηρίζουν ότι η συνδυασμένη χρήση αυτομοσχεύματος και μεμβράνης (e- PTFE) πλεονεκτεί έναντι της αποκλειστικής χρήσης αυτόλογου οστού. Η μεμβράνη λειτούργησε θετικά τόσο ως προς τον όγκο του μοσχεύματος που διατηρήθηκε (70%) όσο και ως προς την επαφή του με το εμφύτευμα. Η αποτελεσματικότητα της χρήσης αυτομοσχεύματος και μεμβράνης σε ανθρώπους επικυρώθηκε σε μια εργασία των Buser και συν.<sup>11</sup> το 1996, όπου η συνδυασμένη αυτή προσέγγιση οδήγησε σε αύξηση του εύρους της φατνιακής ακρολοφίας μεταξύ 3,5 και 7,1mm, χωρίς να σημειωθούν, σε καμία περίπτωση, κλινικά σημεία απορρόφησης του μοσχεύματος.

Συμπερασματικά, ο σκοπός για τον οποίο χρησιμοποιείται, αλλά και ταυτόχρονα ο τρόπος με τον οποίο λειτουργούν οι μεμβράνες είναι τρισδιάστατος<sup>1</sup>. Κατ' αρχήν, χρησιμεύουν ως ένας βιοαδρανής φυσικός φραγμός, που αποτρέπει την ανάπτυξη μαλακών ιστών

στο χώρο που προστατεύουν (κυτταρική απόφραξη – cell occlusion). Κατά δεύτερον, σταθεροποιούν το οστικό μόσχευμα, αλλά και τον αιματικό θρόμβο. Τέλος, λειτουργούν ως μέσο διατήρησης του μόσχευματος, καθώς υπάρχουν αναφορές, όπως αυτή των Ten Bruggenkate και συν.<sup>12</sup>, το 1992, που δείχνουν ότι ποσοστό έως και 50% του οστικού αυτομόσχευματος μπορεί να απορροφηθεί σε μια περίοδο 6 μηνών, χωρίς τη χρήση μεμβρανών. Η έλλειψη αγγειακής-αιματικής παροχής και η κινητικότητα του μόσχευματος ήταν οι κύριες αιτίες στις οποίες αποδόθηκε η απορρόφηση. Υπογραμμίστηκε, παράλληλα, ότι το υπερκείμενο περίοστεο διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην επιφανειακή απορρόφηση του μόσχευματος, μέσω μιας διαδικασίας αναδιαμόρφωσης του μόσχευματικού υλικού<sup>11</sup>. Πάντως, το ίδιο το περίοστεο καταστρέφεται κατά την αποκόλληση του κρημνού και παύει να υφίσταται ως μικροσκοπικά διακριτός ιστός 24 ώρες μετά την αναπέταση του κρημνού<sup>13</sup>. Συνεπώς, είναι αδύνατο να λειτουργήσει το ίδιο ως μεμβράνη.

Ωστόσο, η εξ ορισμού απαραίτητη ιδιότητα των μεμβρανών της κυτταρικής απόφραξης θέτει έναν προβληματισμό, ο οποίος, εν μέρει τουλάχιστον, παραμένει αναπάντητος μέχρι και σήμερα. Ο προβληματισμός αυτός σχετίζεται με τη δυνατότητα ή μη, αλλά και την αναγκαιότητα ή μη μεταφοράς θρεπτικών στοιχείων διαμέσου της μεμβράνης. Σύμφωνα με πειραματική μελέτη των Hurley και συν.<sup>14</sup>, η χρήση μη πορώδους μεμβράνης (ελαστική σιλικόνη) οδήγησε σε αποτυχία την προσπάθεια οστικής αναγέννησης. Αντίθετα, η χρήση πορώδους μεμβράνης (οξική κυτταρίνη) συνοδεύτηκε από πλήρωση του ελλείμματος με οστίτη ιστό. Ποια δομή των μεμβρανών, όμως, είναι εκείνη που επιτρέπει τη διάχυση των κλινικά σημαντικών ουσιών, χωρίς να υπονομεύονται οι άλλες απαιτούμενες ιδιότητές τους; Προς ποια κατεύθυνση θα κινηθούν τα θρεπτικά στοιχεία; Μελέτες των Becker και συν.<sup>15</sup> και Wilson<sup>16</sup> αποδίδουν επιπλοκές στη διαδικασία της Κ.Ο.Α. σε ανεπαρκή μικροαγγειακή παροχή στο βλενογονοπερίοστεο κρημνό, λόγω του διαχωρισμού του τελευταίου από το τροφοδοτών οστικό υπόστρωμα, μετά την τοποθέτηση της μεμβράνης. Ποια συγκέντρωση θρεπτικών στοιχείων είναι αρκετή για να οδηγήσει σε διάχυση σημαντικών ποσοτήτων τους μέσω φυσικοχημικών δυνάμεων; Πρόκειται για ένα σύνολο σχετικών ερωτημάτων που αναμένουν απαντήσεις από την έρευνα.

### Διάκριση των μεμβρανών

Όταν, στα τέλη της δεκαετίας του '80, εμφανίστηκε η ιδέα της Κ.Ο.Α., οι μεμβράνες που χρησιμοποιούνταν για τον αποκλεισμό των μαλακών ιστών από την περιοχή των ιστικών ελλειμμάτων ήταν μη απορροφήσιμες. Το γεγονός αυτό είχε ως συνέπεια την ανάγκη

πραγματοποίησης δεύτερης επέμβασης στο μέλλον για την αφαίρεση των μεμβρανών αυτών, κάτι που οπωσδήποτε καθιστούσε λιγότερο ελκυστική την ιδέα της Κ.Ο.Α. τόσο στους οδοντιάτρους, αλλά κυρίως στους ασθενείς. Όπως ήταν φυσικό, η έρευνα στράφηκε στην προσπάθεια κατασκευής απορροφήσιμων μεμβρανών. Έτσι, το 1991 οι Balshi και συν.<sup>17</sup> παρουσίασαν μια αναφορά περιστατικού, όπου οστικό έλλειμμα αντιμετωπίστηκε με την χρήση απορροφήσιμου δικτύου Vicryl. Το 1992, οι Lundgren και συν.<sup>18</sup> πέτυχαν την πραγματοποίηση Κ.Ο.Α. σε κουνέλια με την χρήση μεμβρανών κολλαγόνου.

Δυο χρόνια αργότερα, διαπιστώθηκε, σε ασθενείς στους οποίους είχαν τοποθετηθεί εμφυτεύματα Branemark, η δυνατότητα των μεμβρανών κολλαγόνου να οδηγήσουν σε οστική κάλυψη εκτεθειμένων σπειρών με ή χωρίς τη χρήση οστικού μόσχευματος<sup>19</sup>. Με αυτές και μια σειρά παρόμοιων εργασιών<sup>20,21,22</sup>, τεκμηριώθηκε η δυνατότητα χρήσης απορροφήσιμων μεμβρανών στην Κ.Ο.Α. Συνεπώς, σήμερα πια, οι μεμβράνες διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις μη απορροφήσιμες και τις απορροφήσιμες.

### Μη απορροφήσιμες μεμβράνες

Οι μη απορροφήσιμες μεμβράνες διακρίνονται στις μεμβράνες του διαταθέντος πολυτετραφθοροαιθυλενίου (e-PTFE) και στις μεμβράνες τιτανίου.

Οι e-PTFE ήταν αυτές που αρχικά είχαν χρησιμοποιηθεί στην Κ.Ο.Α. και ήταν γνωστές με την εμπορική ονομασία Teflon. Σήμερα, πέρα από τις απλές e-PTFE μεμβράνες, κυκλοφορούν και εκείνες που διαθέτουν ενίσχυση δοκών τιτανίου και είναι γνωστές ως TR- e-PTFE (Titanium Reinforced).

Οι μεμβράνες τιτανίου, από την άλλη πλευρά, διακρίνονται σε δύο υποκατηγορίες, ανάλογα με τη μορφή τους. Έτσι, υπάρχουν τα φύλλα τιτανίου και τα πλέγματα. Και τα δύο είδη είναι κατασκευασμένα από καθαρό τιτάνιο.

### Μεμβράνες e-PTFE

Οι μεμβράνες e-PTFE είναι αυτές που είχαν χρησιμοποιηθεί αρχικά για τους σκοπούς της Κ.Ι.Α. στην περιοδοντολογία και κατόπιν στην Κ.Ο.Α. Το υλικό κατασκευής τους είναι το διαταθέν πολυτετραφθοροαιθυλένιο. Το συμπαγές PTFE και το e-PTFE (expanded) είναι χημικά ταυτόσημα, διαφέρουν όμως στη φυσική δομή και αντοχή. Το συμπαγές είναι μη πορώδες και δεν επιτρέπει την κυτταρική διείσδυση ή πρόσφυση. Αντίθετα, η μικροδομή του e-PTFE είναι πορώδης και επιτρέπει τη διείσδυση του κολλαγόνου. Η διαδικασία παραγωγής του επιτρέπει με κατάλληλες τροποποιήσεις την παραγωγή διάφορων μορφών (σχημάτων και μεγεθών) του υλικού, όπως ταινίες, ίνες και

σωληνίσκοι.

Το e-PTFE είναι υλικό βιοαδρανές και χρησιμοποιείται, ευρέως, στη χειρουργική των αγγείων, εδώ και σχεδόν δύο δεκαετίες<sup>23</sup>. Χρησιμοποιείται, επίσης, για την κατασκευή ειδικών ραμμάτων, αλλά και τεχνητών συνδέσμων στην ορθοπαιδική.

Τα επιτυχή αποτελέσματα της εκτεταμένης χρήσης των μεμβρανών αυτών σε ερευνητικό και κλινικό επίπεδο, καθιστούν αδιαμφισβήτητη τη βιοσυμβατότητα του υλικού.

Η πορώδης δομή του e-PTFE το καθιστά σχετικά μαλακό και εύκαμπτο και, άρα, εύχρηστο. Ειδικότερα, όμως, οι μεμβράνες e-PTFE που χρησιμοποιούνται στην Κ.Ο.Α. διαφέρουν από αυτές που χρησιμοποιούνται στην περιοδοντολογία για την αναγέννηση του περιριζίου (Κ.Ι.Α.). Αυτό οφείλεται, βέβαια, στο διαφορετικό ρόλο που έχουν να διαδραματίσουν από τις μεμβράνες της Κ.Ι.Α. Η σχεδίασή τους είναι τέτοια, ώστε να λειτουργούν ως εν τω βάθει παθητικά φράγματα, αποκλείοντας το συνδετικό ιστό των ούλων, επιτρέποντας αποκλειστικά οστική ανάπτυξη στον ελλειμματικό χώρο. Οι μεμβράνες e-PTFE, λοιπόν, που χρησιμοποιούνται στην Κ.Ο.Α. έχουν ένα κεντρικό τμήμα περισσότερο σκληρό, άκαμπτο και αδιαπερατό, ώστε να διευκολύνεται η δημιουργία – διατήρηση χώρου και η στεγανότητα για να ελαχιστοποιηθεί η κυτταρική διείσδυση. Η περιφέρεια αυτών των μεμβρανών είναι πιο εύκαμπτη και η μικροδομή της είναι πιο «ανοιχτή»- πορώδης. Έτσι, τα όρια της κοιλότητας ή του ελλείμματος καλύπτονται ομαλά, διευκολύνεται η διευθέτηση του κρημνού και ενσωματώνονται καλύτερα οι ιστοί στην περιφέρεια της μεμβράνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της σταθερότητας του τραύματος κατά την επουλωτική διαδικασία. Παράλληλα, ελαχιστοποιείται η πιθανότητα διείσδυσης συνδετικού ιστού μεταξύ της μεμβράνης και του οστού<sup>24</sup>. Επισημαίνεται, πάντως, ότι, σύμφωνα με τους Warrer και συν.<sup>25</sup>, δεν υπάρχει ποιοτική διαφορά ως προς την αναγεννητική ικανότητα μεταξύ του κεντρικού – αδιαπερατού και του περιφερικού – πορώδους τμήματος αυτών των μεμβρανών.

Η ιδιότητα των e-PTFE μεμβρανών να μην απορροφώνται και η ανάγκη αφαίρεσής τους παρέχει το πλεονέκτημα της προβλέψιμης απομόνωσης της προστατευόμενης περιοχής, καθώς είναι εξασφαλισμένη η ακεραιότητα του φραγμού για όλο το χρονικό διάστημα που παραμένει στην περιοχή.

Τέλος, σύμφωνα με έρευνα in vitro των Sela και συν.<sup>26</sup>, το 1999, διαπιστώθηκε ότι οι μεμβράνες e-PTFE πλεονεκτούν σημαντικά των μεμβρανών κολλαγόνου ως προς την προσκόλληση περιοπαθογόνων βακτηρίων στην επιφάνειά τους. Αυτό το εύρημα προσδίδει ένα ιδιαίτερο πλεονέκτημα στις e-PTFE μεμβράνες, αφού, σε αντίθετη περίπτωση, η βακτηριακή επιμόλυνση των μεμβρανών, που χρησιμοποιούνται στην Κ.Ο.Α., μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία.

Ωστόσο, η χρήση των μη απορροφήσιμων μεμβρανών για τους σκοπούς της Κ.Ο.Α. παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα. Αυτός ήταν άλλωστε και ο λόγος που κατηύθυνε την έρευνα προς τις απορροφήσιμες μεμβράνες. Έτσι, κατ' αρχήν, είναι απαραίτητη μια δεύτερη επέμβαση στην περιοχή, όπου τοποθετήθηκε μια τέτοια μεμβράνη για την αφαίρεσή της. Κι εάν μιν η διαδικασία της Κ.Ο.Α. προηγείται της τοποθέτησης εμφυτευμάτων στην περιοχή, το μειονέκτημα αυτό εξουδετερώνεται, αφού, ούτως ή άλλως, θα διενεργηθεί δεύτερη επέμβαση για τη χειρουργική τοποθέτηση των εμφυτευμάτων<sup>27</sup>. Σε κάθε άλλη περίπτωση, όμως, η αναγκαία δεύτερη επέμβαση με αποκλειστικό σκοπό την αφαίρεση της μεμβράνης αποτελεί μειονέκτημα. Διότι έτσι, και το σχέδιο θεραπείας καθίσταται λιγότερο ελκυστικό για τον ασθενή, οπότε και δυσκολότερα το αποδέχεται, και το κόστος αυξάνεται, αλλά και τίθεται κι ένα, έστω και θεωρητικό, ζήτημα διατάραξης της διαδικασίας οστεοενσωμάτωσης, όταν έχουν τοποθετηθεί ταυτόχρονα εμφυτεύματα.

Ένα άλλο σημαντικό μειονέκτημα των μη απορροφήσιμων μεμβρανών είναι η αυξημένη, σε σχέση με τις απορροφήσιμες, συχνότητα πρόωρης αποκάλυψής τους. Ειδικά, σε περιπτώσεις άμεσων μετεξακτικών εμφυτευμάτων, τα ποσοστά πρόωρης έκθεσης των μεμβρανών παρουσιάζονται πολύ υψηλά. Το 1990, σε μια πολυκεντρική μελέτη, οι Becker W. και Becker B<sup>28</sup> αναφέρουν, ποσοστό αποκάλυψης 40,8% με άμεσο αντίκτυπο στην ποσότητα του νεοοσσηματισθέντος οστού. Το 1993, σε πειραματική εργασία σε σκύλους, οι Gottfredsen και συν.<sup>29</sup> κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα. Το 1994, οι Gher και συν.<sup>30</sup> αναφέρουν ποσοστό έκθεσης 62% με, επίσης, στατιστικά σημαντική απώλεια οστού. Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξε η ίδια ομάδα ερευνητών την ίδια χρονιά σε άλλο δείγμα<sup>31</sup>. Το 1995, οι Augthun και συν.<sup>32</sup> αναφέρουν ποσοστό πρόωρης έκθεσης 67% σε άμεσα και μεθύτερα εμφυτεύματα.

Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, το πρόβλημα που δημιουργείται, οφείλεται στη βακτηριακή επιμόλυνση της μεμβράνης. Το 1994, οι Simion και συν.<sup>33</sup> διερεύνησαν το θέμα αυτό στις e-PTFE μεμβράνες. Μετά από 2 έως 3 εβδομάδες από την αποκάλυψη, υπήρχε μερική διείσδυση βακτηρίων στις μεμβράνες. Μετά από 4 εβδομάδες, όμως, όλες οι μεμβράνες είχαν επιμολυνθεί. Η πειραματική αυτή εργασία έδειξε επιπλέον την ικανότητα των βακτηρίων της στοματικής κοιλότητας να μεταναστεύουν στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης. Το γεγονός αυτό καθιστά αναγκαία την αφαίρεση της μεμβράνης μετά από μια περίοδο τεσσάρων εβδομάδων από την αποκάλυψή της, για να αποφευχθεί η βακτηριακή επιμόλυνση των υποκείμενων ιστών, που αναγεννώνται. Πρόκειται για ένα επιπλέον μειονέκτημα των μη απορροφήσιμων μεμβρανών συγκριτικά με τις απορροφήσιμες, αφού οι τελευταίες, ακόμη κι αν

αποκαλυφθούν, δεν αφαιρούνται, όπως θα αναφερθεί παρακάτω. Επισημαίνεται, πάντως, ότι παρ' ότου η ιστολογική τεκμηρίωση στις περιπτώσεις έκθεσης των μεμβρανών καταδεικνύει σαφή υπονόμηση της Κ.Ο.Α., εντούτοις, κλινικά, δεν είναι βέβαιο ότι η αναγεννητική διαδικασία επηρεάζεται πάντα<sup>34</sup>. Απαραίτητη προϋπόθεση βέβαια είναι η τακτική παρακολούθηση του ασθενή και η επιμελημένη στοματική υγιεινή<sup>35</sup>. Το 1995, οι Simion και συν.<sup>36</sup> διαπίστωσαν ότι η τοπική χρήση χλωρεξιδίνης στην περιοχή συμβάλλει σημαντικά στη διατήρηση μιας σχετικά απλής μικροβιακής χλωρίδας. Αντίθετα, σαφώς πιο ώριμη και σύνθετη μικροβιακή πλάκα παρουσίαζαν τα δείγματα, χωρίς χρήση χλωρεξιδίνης. Σε μια άλλη κλινική – μικροβιολογική μελέτη των Nowzari και συν.<sup>37</sup> καταδείχθηκε ότι ο έλεγχος της περιοδοντικής νόσου, πριν την τοποθέτηση της μεμβράνης, οδηγεί σε λιγότερο σοβαρές επιπτώσεις στην Κ.Ο.Α. σε περίπτωση αποκάλυψης της μεμβράνης, λόγω ακριβώς της αποφυγής επιμόλυνσής της με ισχυρά λοιμογόνους μικροοργανισμούς (π.χ. *Porphyromonas gingivalis*, ή Α.α.).

Πάντως, σύμφωνα με τα αποτελέσματα ιστομετρικών μετρήσεων σε έρευνα των Lekholm και συν.<sup>38</sup>, είναι προτιμότερο, κατά την πρόωρη αφαίρεση μιας μη απορροφήσιμης μεμβράνης, να μη θίγονται οι υποκείμενοι μαλακοί ιστοί. Αντίθετα, όταν μαζί με τη μεμβράνη, αφαιρέθηκαν και οι ιστοί αυτοί, παρατηρήθηκε μικρότερη οστική αύξηση.

Επιπρόσθετα, *in vitro* έρευνα των Takata και συν.<sup>39</sup>, το 2001, διερευνώντας την ικανότητα των οστεοβλαστών να μεταναστεύουν στην επιφάνεια διαφόρων μεμβρανών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στις e-PTFE μεμβράνες υπάρχει πολύ μικρότερη δυνατότητα προσκόλλησης των οστεοβλαστών απ' ότου στις περισσότερες απορροφήσιμες μεμβράνες. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η διαδικασία της Κ.Ο.Α., *in vivo*, μπορεί να επηρεαστεί μέσω της επίδρασης των μεμβρανών στην προσκόλληση και μετανάστευση των οστεοβλαστών. Πάντως, οι συγκεκριμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι θα πρέπει να διερευνηθεί παραπέρα το αν η ιδιότητα αυτή των μεμβρανών e-PTFE αποτελεί μειονέκτημα μόνο ή πιθανώς και πλεονέκτημά τους.

Τέλος, μια ιστοχημική έρευνα σε ποντίκια των Ohnishi και συν.<sup>40</sup>, το 2000, έδειξε ότι η παραμονή της e-PTFE μεμβράνης, μετά την πλήρωση του ελλείμματος με οστίτη ιστό, προάγει την αύξηση της σπογγώδους μοίρας του αναγεννηθέντος οστού. Έτσι, οι ερευνητές αυτοί προτείνουν την αφαίρεση της μεμβράνης, μετά την πλήρωση του αρχικού ελλείμματος, ώστε να προαχθεί η ωρίμανση του οστού και ο περαιτέρω σχηματισμός της συμπαγούς φλοιώδους μοίρας του.

### **TR - e-PTFE**

Η αναγκαιότητα διατήρησης του χώρου κάτω από τη μεμβράνη σε μη περιλαμβανόμενα οστικά ελλείμματα

(non-spacemaking defects) ήταν αυτή που, κυρίως, οδήγησε στην ανάπτυξη των TR μεμβρανών, των μεμβρανών δηλαδή με ενίσχυση δοκών τιτανίου. Οι Jovanovic και Nevins<sup>41</sup> το 1995 επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητά τους στην αποκατάσταση τέτοιων ελλειμμάτων τόσο πειραματικά όσο και κλινικά..

Στις μεμβράνες αυτές, το καθαρό τιτάριο είναι πλήρως περιλαμβανόμενο στο e-PTFE κι έτσι, οι ιδιότητες αυτού του υλικού δε μεταβάλλονται, παρά μόνο η ευκαμψία - σκληρότητά του. Οι μεμβράνες διατίθενται στα ίδια σχήματα και μεγέθη, όπως και οι απλές e-PTFE, λόγω όμως της ενίσχυσής τους διαθέτουν αυξημένη ικανότητα διαμόρφωσης και διατήρησης του σχήματός τους.

### **Μεμβράνες τιτανίου**

Τόσο τα φύλλα όσο και τα πλέγματα τιτανίου διατίθενται σε ποικιλία σχημάτων και μεγεθών. Η βιοσυμβατότητα αυτών των μεμβρανών θεωρείται δεδομένη, λόγω των πολλών και απόλυτα τεκμηριωμένων εφαρμογών του τιτανίου στο χώρο της ιατρικής γενικότερα. Διαμορφώνονται, εύκολα, ανάλογα με την ανατομία του ελλείμματος και, χάρη στη σκληρότητά τους, διατηρούν το σχήμα τους μετά την τοποθέτησή τους. Έτσι, προάγεται η κατά το δυνατόν αδιατάρακτη οστική αναγέννηση, ακόμη και σε μη περιλαμβανόμενα οστικά ελλείμματα, με ή χωρίς τη χρήση οστικού μοσχεύματος. Σύμφωνα με τους κατασκευαστές τους, η χρήση μοσχευμάτων σε συνδυασμό με μεμβράνες τιτανίου ενδείκνυται, αποκλειστικά και μόνο, για την επιτάχυνση της διαδικασίας οστικής αναγέννησης.

Εντούτοις, πέρα από τα γενικά μειονεκτήματα των μη απορροφήσιμων μεμβρανών, οι μεμβράνες τιτανίου παρουσιάζουν, επιπλέον, το μειονέκτημα της μειωμένης αισθητικής απόδοσης σε περιπτώσεις πολύ λεπτών βλεννογόνων, εξαιτίας του σκοτεινού χρώματος του μετάλλου, που υπόκειται. Σήμερα, πάντως, για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, υπάρχουν μεμβράνες τιτανίου κατάλληλα επεξεργασμένες σε κίτρινη απόχρωση.

### **Απορροφήσιμες μεμβράνες**

Οι απορροφήσιμες μεμβράνες διακρίνονται σε δύο υποκατηγορίες: Πρόκειται για τις μεμβράνες κολλαγόνου και τις συνθετικές μεμβράνες. Πρωτοχρησιμοποιήθηκαν και αυτές, όπως και οι μη απορροφήσιμες, για τις ανάγκες της Κ.Ι.Α.<sup>42</sup> και τα επιτυχημένα αποτελέσματα της εφαρμογής τους οδήγησαν στη διαμόρφωση και χρήση των απορροφήσιμων μεμβρανών για τις ανάγκες της Κ.Ο.Α.

### **Μεμβράνες κολλαγόνου**

Το κολλαγόνο είναι μια ινώδης πρωτεΐνη και υπάρ-

χει σε διάφορους τύπους. Στις μεμβράνες, ο τύπος Ι είναι, συνήθως, ο κυρίαρχος και προέρχεται από ζωικές πηγές (βόεια ή χοίρεια κατά κανόνα προέλευση / τένοντας, χόριο, δέρμα ή και συνδυασμός). Στα ζώα γίνεται κτηνιατρικός έλεγχος.

Οι μεμβράνες κολλαγόνου σχηματίζονται με ειδική επεξεργασία, ώστε να σχηματιστούν φύλλα από αυτό το υλικό<sup>43</sup>. Λαμβάνεται πρόνοια για τον περιορισμό της πιθανότητας βακτηριακής ή ιικής επιμόλυνσης με διάφορες διαδικασίες (π.χ. αλκαλική επεξεργασία). Στη συνέχεια, οι περισσότερες μεμβράνες υφίστανται μια άλλη επεξεργασία «διασταυρούμενου πολυμερισμού» (cross-linking), προκειμένου να μειωθεί η αντιγονικότητα, αλλά και να επιμηκυνθεί ο χρόνος απορρόφησης. Η επεξεργασία αυτή του κολλαγόνου διεξάγεται είτε με ακτινοβολήσή του κατά τη διάρκεια του πολυμερισμού του (υπεριώδης ή γάμμα ακτινοβολία) είτε με χημικές μεθόδους (π.χ. γλουταραλδεϋδη ή φορμαλδεϋδη). Η γλουταραλδεϋδη είναι το, πλέον, χρησιμοποιούμενο μέσο διασταυρούμενου πολυμερισμού του κολλαγόνου<sup>44</sup>. Οι Brunel και συν.<sup>45</sup> διαπίστωσαν αυξημένη οστική αναγέννηση σε βρεγματικά ελλείμματα σε ποντίκια, όταν χρησιμοποιήθηκαν «διασταυρωμένες» (cross-linked) μεμβράνες για Κ.Ο.Α.

Οι Dowell και συν.<sup>46</sup>, το 1995, διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της προσθήκης μετρονιδαζόλης σε μεμβράνες κολλαγόνου. Η συγκριτική μελέτη τους, με και χωρίς προσθήκη αντιβιοτικού, έδειξε μη, στατιστικά, σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων. Πάντως, η ιδέα της προσθήκης αντιμικροβιακών παραγόντων στις μεμβράνες κολλαγόνου έχει πιθανώς ξεχωριστή σημασία, καθώς μερικοί περιοπαθογόνοι μικροοργανισμοί (π.χ. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides melaninogenicus*) είναι γνωστό ότι παράγουν κολλαγενάση και άλλες πρωτεάσες, που μπορεί να αποδομήσουν το κολλαγόνο και, συνεπώς, να προκαλέσουν πρόωρη απώλεια της λειτουργίας της μεμβράνης<sup>47</sup>. Βέβαια, η πλήρης κάλυψη και απομόνωση της μεμβράνης από το στοματικό περιβάλλον κατά την Κ.Ο.Α., καθιστούν απίθανο ένα τέτοιου είδους σενάριο. Εξάφαιση αποτελεί η περίπτωση συνδυασμού Κ.Ο.Α. και μονοφασικών εμφυτευμάτων, όπου θεωρητικά είναι πιθανή κάποια επιμόλυνση της μεμβράνης μέσω της ουλοεμφυτευματικής σχισμής, όπως και στην Κ.Ι.Α.

Σήμερα, οι μεμβράνες κολλαγόνου χρησιμοποιούνται, ευρέως, στην οδοντιατρική πράξη. Ωστόσο, είναι γεγονός ότι πρωτεΐνες, όπως το κολλαγόνο, είναι πιθανό να προκαλέσουν ανοσολογικές ή φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες, ως προς την αντιγονικότητα, φαίνεται ότι είναι ο τύπος και η προέλευση του κολλαγόνου που χρησιμοποιείται στο συγκεκριμένο προϊόν. Το κολλαγόνο που προέρχεται από τένοντα έχει διερευνηθεί διεξοδικά και εμφανίζεται σχετικά αδρανές. Με άλλης προέλευσης κολλαγόνο έχουν αναφερθεί ιστικές αντιδράσεις. Οι Schlegel και

συν.<sup>48</sup> αξιολόγησαν την ανοσολογική απάντηση στις μεμβράνες κολλαγόνου Bio-Gide in vivo και σε μια πιλοτική μελέτη σε ανθρώπους. Καμία ειδική ανοσολογική αντίδραση στο κολλαγόνο δε βρέθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης (από την 8η έως την 65η ημέρα). Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν την απουσία αντιγονικότητας των μεμβρανών κολλαγόνου, όπως είχαν αναφέρει νωρίτερα οι Johus και συν.<sup>49</sup> και οι Wang και συν.<sup>50</sup>. Διευκρινίζεται ότι οι διάφορες μεμβράνες κολλαγόνου διαφοροποιούνται ελαφρώς μεταξύ τους ως προς τις ιδιότητές τους, ανάλογα με την προέλευσή τους, τα πιθανά πρόσθετα συστατικά τους (π.χ. θειική χονδροϊτίνη, υδροξυαπατίτης κ.α.) και τις μεθόδους διασταυρούμενου πολυμερισμού (cross-linking)<sup>51</sup>. Εντούτοις, για τους σκοπούς αυτής της ανασκόπησης, εξετάζονται συνολικά ως μεμβράνες κολλαγόνου, όπως και στις περισσότερες δημοσιευθείσες, σχετικές ανασκοπήσεις.

Αναμφισβήτητα, το κυρίαρχο πλεονέκτημα όλων των απορροφήσιμων μεμβρανών είναι η αποφυγή της δεύτερης επέμβασης για την αφαίρεσή τους, καθώς οι μεμβράνες απορροφώνται. Κατά συνέπεια, και το σχέδιο θεραπείας γίνεται ευκολότερα αποδεκτό από τον ασθενή, και το κόστος της Κ.Ο.Α. μειώνεται. Ταυτόχρονα, παρακάμπτεται και η πιθανότητα διατάραξης της διαδικασίας οστεοενσωμάτωσης σε περίπτωση που η χρήση της μεμβράνης συνδυάζεται με ταυτόχρονη τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Ειδικά για τις μεμβράνες κολλαγόνου, είναι πιθανό σε κάποιες περιπτώσεις να χρειαστεί αφαίρεση τμήματος της μεμβράνης με σαφώς μικρότερη, όμως, σε έκταση επέμβαση. Διότι οι υψηλά διασταυρωμένες (highly cross-linked) μεμβράνες κολλαγόνου που κυκλοφορούν, σήμερα, έχουν ιδιαίτερα επιμηκυσμένο χρόνο απορρόφησης (ολοκλήρωση της απορρόφησης σε 6 μήνες). Έτσι, εάν, πριν ολοκληρωθεί η απορρόφηση, μεσολαβήσει επέμβαση χειρουργικής τοποθέτησης εμφυτευμάτων για παράδειγμα στην περιοχή, το μη απορροφηθέν τμήμα της μεμβράνης μπορεί να αφαιρεθεί ή και οι μη απορροφήσιμες καρφίδες ακινητοποίησης, εφόσον έχουν χρησιμοποιηθεί.

Παράλληλα, οι απορροφήσιμες μεμβράνες γενικά, αλλά και ειδικότερα οι μεμβράνες κολλαγόνου πλεονεκτούν έναντι των μη απορροφήσιμων ως προς τη συχνότητα αποκάλυψής τους. Οι Zitzmann και συν.<sup>52</sup>, το 1998, διαπίστωσαν κατά τη διάρκεια αποκατάστασης 84 οστικών ελλειμμάτων σε 25 ασθενείς με μεμβράνες e-PTFE και κολλαγόνου, ποσοστό αποκάλυψης και, συνεπώς, ανάγκης αφαίρεσης των μεμβρανών e-PTFE 44%, ενώ οι μεμβράνες κολλαγόνου δεν παρουσίασαν σε καμία περίπτωση αυτή την επιπλοκή.

Εάν παρ' όλ' αυτά προκύψει πρόωρη αποκάλυψη της μεμβράνης κολλαγόνου, τότε προκαλείται πρόωρη αποδόμησή της στην εκτεθειμένη περιοχή<sup>53</sup>, με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα ελλιπούς πλήρωσης

του ελλείμματος από οστίτη ιστό, συγκριτικά με την περίοδο αδιατάρακτης επούλωσης. Οι ιδιότητες του κολλαγόνου είναι πιθανό να ευνοήσουν την ταχεία σύγκλειση του διανοιχθέντος τραύματος. Κλινική μελέτη των Parodi και συν.<sup>54</sup>, το 1998, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πρόωρη αποκάλυψη των μεμβρανών κολλαγόνου δε δείχνει να είναι σημαντική παράμετρος της διαδικασίας της Κ.Ο.Α., σε αντίθεση με τις μη απορροφήσιμες μεμβράνες. Σε όλες τις περιπτώσεις αποκάλυψης σ' αυτή τη μελέτη, η περιοχή διάνοιξης του τραύματος επιθηλιοποιήθηκε, χωρίς αφαίρεση της μεμβράνης και χωρίς συστηματική χορήγηση αντιβιοτικού. Στοματοπλύσεις με χλωρεξιδίνη 0,12% και τοπική εφαρμογή δερματολογικής αλοιφής με 1% μετρονιδαζόλη ήταν η αγωγή που ακολουθήθηκε. Η παραμονή των μεμβρανών κολλαγόνου, σε περίπτωση αποκάλυψής τους, αποτελεί οπωσδήποτε ένα, επιπλέον, συγκριτικό πλεονέκτημά τους, σε σχέση με τις μη απορροφήσιμες.

Η ευκολία στη χρήση και την τοποθέτηση, χάρη στην ευκαμψία του υλικού, αλλά και η ταχύτερη αιμόσταση, εξαιτίας του κολλαγόνου, θεωρούνται πρόσθετα πλεονεκτήματα αυτών των μεμβρανών<sup>51</sup>.

Ταυτόχρονα, σε πολλές μεμβράνες κολλαγόνου, όπως και στις συνθετικές, προάγεται η μετανάστευση οστεοβλαστών στην επιφάνειά τους, με πιθανά θετικά αποτελέσματα στη διαδικασία της Κ.Ο.Α. σε αντίθεση με τις e-PTFE μεμβράνες<sup>39</sup>, όπως προαναφέρθηκε. Αντίθετα, οι μεμβράνες κολλαγόνου με το ινώδες, πορώδες στρώμα προς το οστικό έλλειμμα (Bio-Gide) παρουσιάζουν μειωμένο ρυθμό μετανάστευσης οστεοβλαστών, πιθανώς, λόγω παγίδευσης των κυττάρων μεταξύ των ινών κολλαγόνου (ανώμαλη δομή).

Τέλος, συγκριτικά με τις συνθετικές απορροφήσιμες μεμβράνες, οι μεμβράνες κολλαγόνου πλεονεκτούν ως προς τα τελικά προϊόντα, που προκύπτουν μετά την απορρόφησή τους. Συγκεκριμένα, η απορρόφηση του κολλαγόνου ξεκινά με την επίδραση της κολλαγενάσης, που διασπά το μόριο του κολλαγόνου. Τα προκύπτοντα τεμάχια από το αρχικό μόριο αποδομούνται υπό την επίδραση της θερμοκρασίας (37° C) σε ζελατίνη. Κατόπιν, ζελατινάσες και πρωτεϊνάσες οδηγούν στο σχηματισμό ολιγοπεπτιδίων και φυσικών αμινοξέων. Αντίθετα, τα συνθετικά πολυμερή αποδομούνται με σχηματισμό γαλακτικού και γλυκολικού οξέος και στη συνέχεια ενεργοποιείται ο κύκλος του Krebs. Ο σχηματισμός αυτών των οξέων προκαλεί πτώση του pH στους περιβάλλοντες ιστούς με αδιευκρίνιστες, μέχρι σήμερα, συνέπειες στην Κ.Ο.Α.

Μεταξύ των ιδανικών ιδιοτήτων μιας μεμβράνης όμως στην Κ.Ο.Α. περιλαμβάνεται η ικανότητα δημιουργίας και διατήρησης χώρου. Οι μεμβράνες κολλαγόνου, λόγω της ευπλαστότητάς τους, υστερούν σ' αυτό τον τομέα, με αποτέλεσμα να καθίσταται συχνά απαραίτητη η συνδυασμένη χρήση των μεμβρανών αυτών, με οστικά μοσχεύματα. Σε αντίθεση, μάλιστα, με την Κ.Ι.Α.,

όπου κατεδείχθη ότι η συνδυασμένη χρήση μεμβράνης κολλαγόνου και οστικού μοσχεύματος (DFDBA) δεν παρέχει στατιστικά σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων της<sup>55</sup>, φαίνεται ότι στην Κ.Ο.Α. η προσθήκη μοσχευματικού υλικού κάτω από τη μεμβράνη τείνει να βελτιώσει τα αποτελέσματα<sup>52,56</sup>. Στις μεμβράνες αυτές είναι πολύ πιο συχνά αναγκαία απ' ό,τι στις μη απορροφήσιμες η χρήση καρφιδών ακινητοποίησης για την προσαρμογή και ακινητοποίησή τους γύρω από το οστικό έλλειμμα, ακριβώς, λόγω της ευπλαστότητάς τους. Πάντως, η χρήση υποστηρικτικών βιδών για τη διατήρηση του υποκείμενου χώρου, ως εναλλακτική λύση για τη χρήση οστικών μοσχευμάτων, δε θεωρείται ικανοποιητική μέθοδος, καθώς είναι πιθανή η κατάρρευση της μεμβράνης γύρω από τις βίδες αυτές. Ειδικά σε περιπτώσεις μη περιλαμβανομένων (non-spacemaking) οστικών ελλειμμάτων, όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κινητοποίησης της μεμβράνης και φόρτισης της περιοχής, προτείνεται η επιπρόσθετη χρησιμοποίηση πλέγματος τιτανίου, με αποτέλεσμα όμως να αναιρούνται, κατ' αυτόν τον τρόπο, τα πλεονεκτήματα της χρήσης του απορροφήσιμου υλικού. Σε τέτοιες περιπτώσεις, φαίνεται, τουλάχιστον προς το παρόν, ότι πλεονεκτεί ξεκάθαρα η χρήση μη απορροφήσιμων μεμβρανών.

Βέβαια, η αδυναμία διατήρησης του χώρου κάτω από τις μεμβράνες κολλαγόνου δε σχετίζεται αποκλειστικά και μόνο με την ευπλαστότητά τους. Η ταχύτητα απορρόφησής τους αποτελεί ένα επιπλέον ζήτημα, καθώς είναι αναγκαία η διατήρηση της φυσικής ακεραιότητας του φραγμού για κάποιο χρονικό διάστημα, προκειμένου να αποκλειστεί η διείσδυση «ανεπιθύμητων» κυττάρων στον προστατευόμενο χώρο. Αυτός ήταν και ο λόγος που οδήγησε στην ανάπτυξη των διαφόρων τεχνικών διασταυρούμενου πολυμερισμού (cross-linking), όπως προαναφέρθηκε, ώστε να επιμηκυνθεί ο χρόνος απορρόφησης. Μελέτη, εξάλλου, σε κουνέλια των Aaboe και συν.<sup>57</sup>, το 2000, με συνδυασμό χρήσης μεμβράνης κολλαγόνου (Bio Gide) και βόειου οστικού μοσχεύματος (Bio-Oss) έδειξε ότι, κάτω από την απορροφήσιμη μεμβράνη, υπήρχαν σημάδια απορρόφησης της επιφάνειας του νεοσχηματιζόμενου οστού. Οι αιτίες της απορρόφησης δεν εξακριβώθηκαν, ενώ κάτι αντίστοιχο δεν παρουσιάστηκε, όταν χρησιμοποιήθηκαν μεμβράνες e-PTFE. Δυστυχώς, πάντως, μέχρι σήμερα, καμία μελέτη δεν έχει ορίσει με απόλυτη σαφήνεια τον απαιτούμενο χρόνο για τις μεμβράνες στην Κ.Ο.Α.<sup>51</sup> Οι Iglhaut και συν.<sup>58</sup> ανέφεραν ότι, κατά τη διάρκεια της Κ.Ι.Α., τα οστικά κύτταρα επιτυγχάνουν το μέγιστο ρυθμό μετανάστευσης σε 2 έως 7 ημέρες μετά το χειρουργείο. Κατόπιν, μέχρι το τέλος της τρίτης εβδομάδας, παρατηρείται μία μείωση της μιτωτικής δραστηριότητας σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα. Αυτός ο συλλογισμός υποδηλώνει ότι τα κύτταρα, που χρειάζονται για την Κ.Ι.Α., φτάνουν στην ελλειμματική περιοχή σε περίπου 3-4 εβδομάδες. Άρα, και η χρονική

περίοδος που απαιτείται να διατηρηθεί η φυσική ακεραιότητα της μεμβράνης κολλαγόνου, σ' αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να είναι ανάλογη. Κι ενώ στην Κ.Ι.Α. θεωρούνται αρκετές 4 εβδομάδες, στην Κ.Ο.Α. φαίνεται πιο πιθανό το χρονικό διάστημα να είναι μεγαλύτερο. Σε μελέτη σε σκύλους με μεγάλα οστικά ελλείματα, αποδείχθηκε ότι η διαδικασία της Κ.Ο.Α. μέχρι το σχηματισμό της αδράς ινώδους ή δικτυωτής (woven) μορφής του οστού συνεχίστηκε για 2 περίπου μήνες<sup>59</sup>. Σήμερα, σύμφωνα με ανασκόπηση των Bunyaratavej και Wang<sup>51</sup>, ο ρυθμός απορρόφησης των μεμβρανών κολλαγόνου, που κυκλοφορούν στο εμπόριο, φτάνει ή και ξεπερνά τις 8 εβδομάδες. Εντούτοις, το γεγονός, ότι όλες οι διαθέσιμες πληροφορίες για τις μεμβράνες αυτές προέρχονται από μελέτες της δεκαετίας του '90, καθιστά δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Μακροχρόνιες μελέτες απαιτούνται για να βεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης τους.

### Συνθετικές μεμβράνες

Τα απορροφούμενα πολυμερή συγκροτούν τη δεύτερη υποκατηγορία των απορροφήσιμων μεμβρανών, που χρησιμοποιούνται, σήμερα, στην κλινική πράξη. Αυτά τα πολυμερή συντίθενται από συμπολυμερισμό αλειφατικών πολυεστέρων, και συγκεκριμένα από συμπολυμερισμό διαφορετικών μορφών πολυγαλακτικού οξέος (polylactic acid/ PLA), πολυγλυκολικού οξέος (polyglycolic acid/ PGA) ή μιγμάτων πολυγαλακτικού και πολυγλυκολικού οξέος<sup>43</sup>. Και τα δύο αυτά πολυμερή έχουν μακρά ιστορία ασφαλείας και βιοσυμβατότητας, καθώς έχουν χρησιμοποιηθεί ως ράμματα, χειρουργικά δίκτυα και εμφυτεύσιμες συσκευές στην ορθοπαιδική. Μακροπρόθεσμες χρόνιες φλεγμονώδεις ή ανοσολογικές αντιδράσεις δεν αναφέρονται<sup>60</sup>. Παράλληλα, η συνθετική φύση του υλικού εξαλείφει τον κίνδυνο επιμόλυνσης του δέκτη, σε αντίθεση με το κολλαγόνο, στο οποίο ο κίνδυνος αυτός, θεωρητικά, ευτυχώς, μέχρι σήμερα, υφίσταται λόγω της ζωικής του προέλευσης.

Οι συνθετικές μεμβράνες κυκλοφορούν σε διάφορα σχήματα και μεγέθη, ώστε να προσαρμόζονται στην ανατομία του οστικού ελλείματος που πρόκειται να αποκατασταθεί. Υπάρχουν, ωστόσο, και διάφοροι τύποι. Έτσι, οι μεμβράνες Vicryl είναι κατασκευασμένες από το ίδιο συμπολυμερές γλυκολικού και γαλακτικού οξέος που χρησιμοποιείται στα ράμματα Vicryl και διατίθενται σε δύο είδη, το αδρό και το λεπτό δίκτυο. Οι μεμβράνες Guidor αποτελούνται από δύο στρώματα υδροφοβικού υλικού, ένα εξωτερικό με μεγαλύτερη διάμετρο πόρων (400-500 πόροι/ cm<sup>2</sup>) κι ένα εσωτερικό με μικρότερη (4000-5000 πόροι/ cm<sup>2</sup>). Αντίθετα, οι μεμβράνες EriGuide είναι υδροφιλικές και σχηματίζονται από τις D και L μορφές του PLA. Διαθέτουν εσωτερικούς κενούς χώρους, ώστε να προάγουν το σχηματι-

σμό του αιματικού θρόμβου. Οι μεμβράνες Resolut είναι συμπολυμερή PLA και PGA και σχετικά πρόσφατα κυκλοφόρησαν και οι Resolut Adapt από PGA και ανθρακικό τριμεθυλένιο (trimethylene carbonate/ TMC). Οι μεμβράνες PBPB (συμπολυμερή PLA και PGA) έχουν ίδια σύνθεση με τις Resolut, αλλά το σχήμα τους είναι ωοειδές με ένα κεντρικό τμήμα σκληρότερο και ένα περιφερικό πιο εύπλαστο. Έτσι, το μεν κεντρικό τμήμα της μεμβράνης παρέχει τον απαραίτητο αποκλεισμό των ανεπιθύμητων κυττάρων και μια σχετικά αυξημένη προστασία του τραύματος σε περίπτωση πρόωρης διάνοιξης του. Το δε περιφερικό εύπλαστο τμήμα διευκολύνει τους κλινικούς χειρισμούς και την προσαρμογή της μεμβράνης στο έλλειμμα<sup>61</sup>. Είναι φανερό η προσπάθεια διαμόρφωσης της μεμβράνης, όμοια με τις μεμβράνες e-PTFE. Συμπολυμερή PLA, PGA και TMC είναι και οι μεμβράνες Ossequest. Πάντως, παρά τη μεγάλη ποικιλία σύνθεσης και μορφών των συνθετικών μεμβρανών και τα πλεονεκτήματα που οι κατασκευαστές της καθεμιάς ισχυρίζονται ότι διαθέτουν, όπως προκύπτει από πολυκεντρικές μελέτες, η σύγκριση ακόμα και αντίθετων ιδιοτήτων μεμβρανών (Guidor και EriGuide, υδροφοβικές και υδροφιλικές αντίστοιχα) καταλήγει σε παρόμοια αποτελέσματα στην αναγέννηση των ιστών<sup>62,63</sup>.

Βέβαια, πέρα από τα κοινά πλεονεκτήματα όλων των απορροφήσιμων μεμβρανών (αποφυγή δεύτερης επέμβασης, σχέδιο θεραπείας ευκολότερα αποδεκτό από τον ασθενή, μείωση κόστους, μειωμένη πιθανότητα διατάραξης διαδικασίας οστεοενσωμάτωσης), οι συνθετικές μεμβράνες διαθέτουν κάποια ξεχωριστά πλεονεκτήματα.

Αρχικά, η επιπλοκή της πρόωρης έκθεσης στις συνθετικές μεμβράνες αναφέρεται ιδιαίτερα σπάνια. Σε πληθώρα εργασιών<sup>19,61,64,65,66</sup>, η επούλωση των τραυμάτων μετά την τοποθέτηση τέτοιων μεμβρανών εξελίχθηκε αδιατάρακτα. Σε περίπτωση που προκύψει, πάντως, αποκάλυψη της συνθετικής μεμβράνης, ακολουθεί η ίδια αγωγή, όπως και στις μεμβράνες κολλαγόνου (στοματοπλύσεις με χλωρεξιδίνη 0,12%, τακτικοί επανέλεγχοι της περιοχής).

Οι συνθετικές μεμβράνες θεωρούνται εύκολες στους κλινικούς χειρισμούς, αν και είναι, κάπως, λιγότερο εύκαμπτες από τις μεμβράνες κολλαγόνου σε συνθήκες περιβάλλοντος. Στη θερμοκρασία του σώματος, όμως, η ακαμψία τους ελαττώνεται, παραμένει ωστόσο ικανοποιητική για να εξασφαλίσει αρχικά τη διατήρηση του χώρου κάτω από τη μεμβράνη για σχετικά, μικρού μεγέθους, μη περιλαμβανόμενα οστικά ελλείματα<sup>66</sup>.

Βέβαια, η διατήρηση αυτού του χώρου, όπως προαναφέρθηκε, σχετίζεται και με το χρόνο διατήρησης της φυσικής ακεραιότητας των μεμβρανών. Οι συνθετικές μεμβράνες που κυκλοφορούν σήμερα για την Κ.Ο.Α. υπόσχονται, σύμφωνα με τις κατασκευάστριες εταιρεί-



ες, διατήρηση της λειτουργίας τους για 8-10 εβδομάδες, ενώ υπάρχουν και κάποιες που αναφέρουν 6 μήνες λειτουργίας.

Φαίνεται, πάντως, να είναι σημαντική για τις ιδιότητες των μεμβρανών αυτών η τοπογραφία της επιφάνειάς τους και η δομή τους, όπως και οι τροποποιητές που χρησιμοποιούνται στη χημική τους σύνθεση (π.χ. ακετυλικός τριβουτυλεστέρας, γλυκολιδικό πολυμερές κ.α.). Διότι σ' αυτούς τους παράγοντες αποδόθηκε η αρκετά διαφορετική ικανότητα μετανάστευσης των οστεοβλαστών στην επιφάνεια διαφορετικών συνθετικών μεμβρανών. Σε κάθε περίπτωση, όμως, οι συνθετικές μεμβράνες προσέλακσαν *in vitro* στατιστικώς σημαντικά περισσότερους οστεοβλάστες από τις e-PTFE μεμβράνες<sup>39</sup>.

Από την άλλη πλευρά, το βασικό μειονέκτημα των συνθετικών μεμβρανών, όπως και των μεμβρανών κολλαγόνου, στην Κ.Ο.Α. σε σύγκριση με τις μη απορροφήσιμες, είναι η αδυναμία δημιουργίας και, κυρίως, διατήρησης του υποκείμενου χώρου. Συνεπώς, γίνεται αναγκαία η χρήση κάποιου οστικού μοσχεύματος για την αποφυγή της κατάρρευσής τους, ιδιαίτερα, σε μη περιλαμβανόμενα οστικά ελλείμματα<sup>19,67</sup>. Η λειτουργική απαίτηση για διατήρηση του χώρου κάτω από τη μεμβράνη καθιστά απαραίτητο ένα μεγαλύτερο βαθμό ακαμψίας της μεμβράνης. Το μειονέκτημα που προκύπτει σ' αυτή την περίπτωση είναι η μειωμένη δυνατότητα προσαρμογής της μεμβράνης και η αυξημένη πιθανότητα διατάραξης της επούλωσης των μαλακών ιστών. Οι Hardwick και συν.<sup>68</sup> διαπίστωσαν ότι όσο πιο άκαμπτη είναι η μεμβράνη τόσο πιο αργά απορροφάται.

Παράλληλα, ένα επιπλέον μειονέκτημα των συνθετικών μεμβρανών σε σύγκριση με τις μεμβράνες κολλαγόνου είναι, όπως προαναφέρθηκε, η πτώση του pH, που προκαλείται από τα προϊόντα αποδόμησης αυτών των μεμβρανών. Οι κατασκευαστές τους υποστηρίζουν, ότι μετά την υδρόλυση των πολυμερών στα μονομερή γαλακτικό και γλυκολικό οξύ, μέσω του κύκλου του Krebs, προκύπτει διοξείδιο του άνθρακα και νερό, χωρίς να προκαλείται κάποιο πρόβλημα, αφού τόσο το γαλακτικό όσο και το γλυκολικό οξύ απαντώνται φυσιολογικά στο ανθρώπινο σώμα. Ωστόσο, η προκύπτουσα πτώση του pH στην περιοχή αποδόμησης της μεμβράνης έχει κινήσει τελευταία κάποιες υποψίες σχετικά με τη βιοσυμβατότητα αυτών των πολυμερών. Έρευνα των Agrawal και Athanasiou<sup>69</sup>, το 1997, έδειξε πτώση του pH στο 3, μέσα σε 9 εβδομάδες από την τοποθέτηση τέτοιων πολυμερών. Το γεγονός αυτό οδήγησε τους ερευνητές στην ιδέα της προσθήκης αλάτων ανθρακικού ασβεστίου, με τη βοήθεια των οποίων το pH στην περιοχή παρέμεινε μεταξύ 7,4 και 6,3 κατά τη διαδικασία αποδόμησης. Για τον ίδιο σκοπό χρησιμοποιήθηκαν, επίσης, άλατα υδροξυαπατίτη και διττανθρακικού νατρίου, με παρόμοια αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι η πτώση του pH στην

περιοχή γύρω από τα πολυμερή PLA και PGA μπορεί να αποφευχθεί με την ενσωμάτωση βασικών αλάτων. Πάντως, στις μεμβράνες που χρησιμοποιούνται στην Κ.Ο.Α., αλλά και στην Κ.Ι.Α., αυτή η ιδέα δεν έχει βρει εφαρμογή προς το παρόν.

Τέλος, ένα επιπλέον μειονέκτημα των συνθετικών μεμβρανών σχετίζεται με έρευνα *in vitro* των Urbanι και συν.<sup>70</sup>, το 1997, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο ρυθμός απορρόφησης των συνθετικών μεμβρανών επηρεάζεται σημαντικά από την επαφή των μεμβρανών αυτών με τα βακτηριακά ένζυμα του σάλιου. Όταν οι μεμβράνες βρίσκονται σε επαφή με σάλιο στειρο μικροοργανισμών, ο ρυθμός απορρόφησης τους παρέμεινε αμετάβλητος. Αντίθετα, η επαφή τους με σάλιο μη στειρο οδηγούσε σε απορρόφηση σε διάστημα 7-9 ημερών. Η έρευνα αυτή υπογραμμίζει τη σημασία των προσεκτικών χειρισμών, κατά την τοποθέτηση αυτών των μεμβρανών, ώστε να αποφευχθεί κατά το δυνατό η επαφή με το σάλιο του ασθενούς, αλλά και της πλήρους σύγκλεισης του τραύματος, για τον ίδιο λόγο.

## Συζήτηση

Μια σειρά πειραματικών μελετών<sup>3,71-73</sup> απέδειξε ότι ο οστίτης ιστός διαθέτει το βιολογικό δυναμικό για αναγέννηση, υπό την προϋπόθεση, ότι του παρέχεται το κατάλληλο περιβάλλον κατά την επούλωση. Ο ουσιαστικός στόχος της Κ.Ο.Α. είναι να χρησιμοποιηθεί ένα *προσωρινό μέσο* για τη δημιουργία του απαραίτητου περιβάλλοντος, ώστε να επιτραπεί στον οργανισμό να χρησιμοποιήσει το δυναμικό του και να αναγεννήσει τον χαμένο οστίτη ιστό. Σήμερα, οι μεμβράνες, απορροφήσιμες ή μη, καλούνται να διαδραματίσουν ακριβώς το ρόλο του προσωρινού μέσου.

Ωστόσο, μία μεμβράνη, ειδικά σχεδιασμένη για να λειτουργήσει σε αποδεκτό κλινικό επίπεδο στη διαδικασία της Κ.Ο.Α. στην φατνιακή ακρολοφία, οφείλει να διαθέτει ένα σύνολο βιολογικών, μηχανικών και κλινικών χαρακτηριστικών, σε συνδυασμό με την ιδιότητα της κυτταρικής απόφραξης. Αυτά τα χαρακτηριστικά αναπτύχθηκαν μετά από εκτεταμένους ελέγχους των υλικών και κλινικές δοκιμασίες. Βέβαια, σύμφωνα με τους Bartee και συν.<sup>74</sup>, τα ιδανικά χαρακτηριστικά μιας μεμβράνης (όπως μέγεθος πόρων, τύπος πολυμερούς) εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη χρήση για την οποία προορίζεται και δεν είναι παγιωμένα κριτήρια, που θα έπρεπε να εφαρμόζονται σε όλες τις μεμβράνες.

Σήμερα, οι μη απορροφήσιμες μεμβράνες e-PTFE είναι, αναμφισβήτητα, το καλύτερα αξιολογημένο πειραματικά υλικό, που χρησιμοποιείται για τους σκοπούς της οστικής αναγέννησης<sup>75</sup>. Σύμφωνα με τους Becker και Becker<sup>76</sup>, οι μεμβράνες αυτές αποτελούν τη χρυσή σταθερά, με την οποία συγκρίνονται όλα τα άλλα υλικά. Οι Mellonig και Nevins<sup>77</sup>, ήδη από το 1995, μετά από

ενδεδεχρή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με έμφαση στην επιστημονική τεκμηρίωση, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας της Κ.Ο.Α., με τη χρήση e-PTFE μεμβρανών. Ελλείμματα τύπου ανοίγματος (dehiscence) ή παραθύρου (fenestration), άμεση μετεξακτική τοποθέτηση εμφυτευμάτων, εντοπισμένη αύξηση της φατνιακής ακρολοφίας είναι καταστάσεις αντιμετώπισιμες με τις μεμβράνες αυτές σε συνδυασμό ή όχι με οστικά μοσχεύματα. Η οστική αναγέννηση των περιλαμβανόμενων ελλειμμάτων, κατά κανόνα, είναι εφικτή μόνο με τη χρήση μεμβράνης. Αντίθετα, στα μη περιλαμβανόμενα οστικά ελλείμματα, απαιτείται η χρήση μοσχευματικού υλικού για την προαγωγή της πλήρωσής τους με οστίτη ιστό και την αποφυγή κατάρρευσης της μεμβράνης. Σύμφωνα με την ανασκόπηση των ίδιων ερευνητών, κατά σειρά επιτυχίας, κατάλληλα μοσχευματικά υλικά θεωρούνται τα αλλομοσχεύματα, στη συνέχεια το αυτομόσχευμα και, τέλος, τα αλλοπλαστικά υλικά.

Εντούτοις, η χρήση μη απορροφήσιμων μεμβρανών καθιστά αναγκαία μια δεύτερη επέμβαση για την αφαίρεσή τους. Οι Wang και MacNeil<sup>43</sup> χαρακτηρίζουν το e-PTFE σαν πρώτης γενιάς υλικό στην Κ.Ο.Α., ενώ οι απορροφήσιμες μεμβράνες συγκροτούν τη δεύτερη γενιά. Ασφαλώς, η μεγάλη ποικιλία απορροφήσιμων υλικών που διερευνώνται και διατίθενται για τις ανάγκες τόσο της Κ.Ι.Α. όσο και της Κ.Ο.Α., υπογραμμίζει το ξεχωριστό ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας γι' αυτά τα υλικά. Από την άλλη πλευρά, όλες οι μελέτες για τις μεμβράνες κολλαγόνου και τις συνθετικές μεμβράνες προέρχονται από τη δεκαετία του '90. Συνεπώς, η εξαγωγή συμπερασμάτων κρίνεται αρκετά επισφαλής. Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα, πάντως, σε περιλαμβανόμενα ελλείμματα δείχνουν συγκρίσιμους δείκτες επιτυχίας των μεμβρανών αυτών με τις e-PTFE<sup>43,51</sup>. Σε μη περιλαμβανόμενα ελλείμματα, υπερέρχει η χρήση του e-PTFE<sup>57</sup>. Είναι πιθανόν η περαιτέρω έρευνα να βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα<sup>51</sup>.

Η επίτευξη αυξημένης προβλεψιμότητας, όμως, στις επεμβάσεις της Κ.Ο.Α. είναι εφικτή μέσα από την καλύτερη κατανόηση των παραγόντων της αναγεννητικής διαδικασίας. Μακροχρόνιες έρευνες, επίσης, απαιτούνται για επιβεβαίωση της επιτυχίας εμφυτευμάτων τοποθετημένων σε αναγεννημένο οστό. Οι Schenk και συν.<sup>59</sup> κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει διαφορά στην επιτυχία των εμφυτευμάτων, όταν αυτά τοποθετηθούν σε αναγεννημένο ή μη οστό. Αντίθετα, οι Augthen και συν.<sup>35</sup> μόνο σε ποσοστό 20% διαπίστωσαν γνήσια οστική αναγέννηση, ενώ στο υπόλοιπο 80% σχηματίστηκε συνδυασμός συνδετικού και οστίτη ιστού, αποκλειστικά ινώδης ιστός ή και φλεγμονώδεις κοκκιωματώδεις ιστοί. Οι Khoury και Buchmann<sup>78</sup> εφιστούν την προσοχή στη χρήση των μεμβρανών, παρ' ότι αναγνωρίζουν τη συμβολή τους στην αντιμετώπιση

συγκεκριμένων κλινικών προβλημάτων.

Φαίνεται, πάντως, ότι σύντομα ο ρόλος των μεμβρανών θα διευρυνθεί. Η διανομή βιοενεργών παραγόντων (π.χ. αντιβιοτικά, αυξητικοί παράγοντες, χημειοτακτικοί παράγοντες, παράγοντες προσκόλλησης) στην περιοχή του τραύματος θα έχει στόχο την ενορχήστρωση και κατεύθυνση της φυσιολογικής επούλωσης<sup>79</sup>. Με άλλα λόγια, πέρα από φραγμοί, οι μεμβράνες θα δρουν και ως συσκευές διανομής συγκεκριμένων παραγόντων, με βάση τις ανάγκες ή και το χρονικό σημείο της επούλωσης. Ίσως, τελικά, η μηχανική των ιστών οδηγήσει στην τρίτη γενιά των μεμβρανών, η οποία θα αντικαταστήσει τα υπάρχοντα υλικά<sup>43</sup>. Η μεταφορά γονιδίων, πρωτεϊνών ή κυττάρων είναι πιθανό να ενσωματωθεί στη διαδικασία της Κ.Ο.Α., μέσω των μεμβρανών.

### Βιβλιογραφία

1. Malmquist JP. Successful implant restoration with the use of barrier membranes. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57:1114-6.
2. Schenk RK. Bone Regeneration: Biologic Basis. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK (eds). *Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry*. Chicago: Quintessence, 1994; 49-100.
3. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982; 9(3):257-65.
4. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81(5):672-6.
5. Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989; 4(1):19-25.
6. Buser D, Bragger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1990; 1(1):22-32.
7. Dahlin C. Scientific Background of Guided Bone Regeneration. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK (eds). *Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry*. Chicago: Quintessence, 1994; 31-48.
8. Gottfredsen K, Warrer K, Hjorting-Hansen, Karring T. Effect of membranes and porous hydroxyapatite on healing in bone defects around titanium dental implants. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res* 1991; 2(4):172-8.
9. Jensen OT, Greer RO Jr, Johnson L, Kassebaum D. Vertical guided bone-graft augmentation in a new canine mandibular model. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10(3):335-44.
10. Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(4):420-32.
11. Τσίρλης Α., Παρίσης Ν. Χειρουργική Οδοντικών Εμφυτευμάτων. Θεσσαλονίκη. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2001; 121.

12. Ten Bruggenkate, Kraaijenhagen HA, Van Der Kwast WAM, et al. Autogenous maxillary bone grafts in conjunction with placement of ITI endosseous implants: A preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21:81.
13. Harrison JW, Jurosky KA. Wound healing in the tissues of the periodontium following periradicular surgery. II. The dissectional wound. *Journal of Endodontics* 1991; 17(11):544-52.
14. Hurley LA, Stinchfield FE, Bassett CAL, Lyon WH. The role of soft tissues in osteogenesis. *J Bone Joint Surg* 1959; 41:1243.
15. Becker W, Becker BE, Handelsman M, et al. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets: A study in dogs. *J Periodontol* 1991; 62:703.
16. Wilson TG. Guided tissue regeneration around dental implants in immediate and recent extraction sites: Initial observations. *Int J Periodont Rest Dent* 1992; 12:185.
17. Balshi T, Hernandez R, Cutler R, Hertzog C. Treatment of osseous defects using Vicryl mesh (Polyglactin 910) and the Branemark implant: A case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991; 6:87-91.
18. Lundgren D, Nyman S, Mathissen T, Isaksson S, Klinge B. Guided bone regeneration of cranial defects, using biodegradable barriers: An experimental pilot study in the rabbit. *J Craniomaxillofac Surg* 1992; 20:257-60.
19. Lundgren D, Sennerby L, Falk H, Friberg B, Nyman S. The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case reports. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5(3):177-84.
20. Sevor JJ, Meffert RM, Cassingham RJ. Regeneration of dehisced alveolar bone adjacent to endosseous dental implants utilizing a resorbable collagen membrane. Clinical and histologic results. *Int J Periodont Rest Dent* 1993; 13:71-83.
21. Lang NP, Bragger U, Walther D, Beamer B, Kornman KS. Ligature-induced peri-implant infection in cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. *Clin Oral Implants Res* 1993; 4:2-11.
22. Sandberg E, Dahlin C, Linde A. Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: An experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51:1106-14.
23. Μήτσης Φ.Ι. Περιοδοντολογία. 2<sup>η</sup> έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1996; 497.
24. Buser D, Dahlin C, Schenk RK. Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry. 1st ed. Hong Kong: Quintessence, 1994; 124.
25. Warrer K, Gotfredsen K, Hjorting- Hansen E, Karring T. Guided tissue regeneration ensures osseointegration of dental implants placed into extraction sockets. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Impl Res* 1991; 2:166.
26. Sela MN, Steinberg D, Klinger A, Krausz AA, Kohavi D. Adherence of periodontopathic bacteria to bioabsorbable and non-absorbable barrier membranes in vitro. *Clin Oral Impl Res* 1999; 10(6):445-52.
27. Nevins M, Mellonig JT. Implant Therapy. Clinical approaches and evidence of success. Volume 2. Chicago: Quintessence, 1998; 53-81.
28. Becker W, Becker B. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences: Surgical techniques and case reports. *Int J Periodont Rest Dent* 1990; 10:377-391.
29. Gotfredsen K, Nimb L, Buser D, Hjorting-Hansen E. Evaluation of guided bone generation around implants placed into fresh extraction sockets: an experimental study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51(8):879-84.
30. Gher ME, Quintero G, Sandifer JB, Tabacco M, Richardson AC. Combined dental implant and guided tissue regeneration therapy in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14(4):332-47.
31. Gher ME, Quintero G, Assad D, Monaco E, Richardson AC. Bone grafting and guided bone regeneration for immediate dental implants in humans. *J Periodontol* 1994; 65(9):881-91.
32. Augthun M, Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S. Healing of bone defects in combination with immediate implants using the membrane technique. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10(4):421-8.
33. Simion M, Trisi P, Maglione M, Piattelli A. A preliminary report on a method for studying the permeability of expanded polytetrafluoroethylene membrane to bacteria in vitro: a scanning electron microscopic and histological study. *J Periodontol* 1994; 65(8):755-61.
34. Mellonig JT, Triplett RG. Guided tissue regeneration and endosseous dental implants. *Int J Periodont Rest Dent* 1993; 13:109-19.
35. Shanaman RH. A retrospective study of 237 sites treated consecutively with guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14(4):292-301.
36. Simion M, Trisi P, Maglione M, Piattelli A. Bacterial penetration in vitro through a GTAM membrane with and without topical chlorhexidine application. *J Clin Periodontol* 1995; 22:321-31.
37. Nowzari H, Slots J. Microbiologic and clinical study of polytetrafluoroethylene membranes for guided bone regeneration around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10(1):67-73.
38. Lekholm U, Becker W, Dahlin C, Becker B, Donath K, Morrison E. The role of early versus late removal of GTAM membranes on bone formation at oral implants placed into immediate extraction sockets. An experimental study in dogs. *Clin Oral Impl Res* 1993; 4(3):121-9.
39. Takata T, Wang H-L, Miyauchi M. Migration of osteoblastic cells on various guided bone regeneration membranes. *Clin Oral Impl Res* 2001; 12:332-8.
40. Ohnishi H, Fujii N, Futami T, Taguchi N, Kusakari H, Maeda T. A histochemical investigation of the bone formation process by guided bone regeneration in rat jaws. Effect of PTFE membrane application periods on newly formed bone. *J Periodontol* 2000; 71(3):341-52.
41. Jovanovic SA, Nevins M. Bone formation utilizing titanium-reinforced barrier membranes. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995; 15(1):56-69.
42. Yaffe A, Shoshan S. Re-attachment of periodontal ligament by collagen in experimentally-induced alveolar bone dehiscence in dogs. *Arch Oral Biol* 1987; 32:69.
43. Wang H-L, MacNeil RL. Guided Tissue Regeneration.

- Absorbable Barriers. *Dent Clin North America* 1998; 42(3):505-22.
44. Fujisato T, Tomihata K, Tabata Y, et al. Cross-linking of amniotic membranes. *J Biomater Sci Polymer Ed.* 1999; 10(11):1171-81.
  45. Brunel G, Piantoni P, Elharar F, et al. Regeneration of rat calvarial defects using a bioabsorbable membrane technique: Influence of collagen cross-linking. *J Periodontol* 1996; 67:1342.
  46. Dowell P, al-Arrayed F, Adam S, et al. A comparative clinical study: The use of human type I collagen with and without the addition of metronidazole in the GTR method of treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1995; 22:543.
  47. Mayrand D, Grenier D. Detection of collagenase activity in oral bacteria. *Can J Microbiol* 1985; 31:134.
  48. Schlegel AK, Mohler H, Busch F, Mehl A. Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Gide). *Biomaterials* 1997; 18:535-8.
  49. Johns LP, Meritt K, Agarwal S, Ceravolo FJ. Immunogenicity of a bovine collagen membrane in guided tissue regeneration. *J Dent Res* 1992; 71:298.
  50. Wang H-L, O'Neal RB, Thomas CL, Shyr Y, MacNeil RL. Evaluation of an absorbable collagen membrane in treating class II furcation defects. *J Periodontol* 1994; 65:1029-36.
  51. Bunyaratavej P, Wang H-L. Collagen Membranes: A Review. *J Periodontol* 2001; 72(2):215-29.
  52. Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12(6):844-52.
  53. Nencovsky CE, Artzi Z. Comparative study of buccal dehiscence defects in immediate, delayed and late maxillary implant placement with collagen membranes: Clinical healing between placement and second-stage surgery. *J Periodontol* 2002; 73(7):754-61.
  54. Parodi R, Carusi G, Santarelli G, Nanni F. Implant placement in large edentulous ridges expanded by GBR using a bioresorbable collagen membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998; 18(3):266-75.
  55. Chen CC, Wang H-L, Smith F, Glickman GN, Shyr Y, O'Neal RB. Evaluation of a collagen membrane with and without bone grafts in treating periodontal intrabony defects. *J Periodontol* 1995; 66:838-47.
  56. Hurzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandi J, et al. Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads: An experimental study in the monkey. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27:315-20.
  57. Aaboe M, Schou S, Hjorting-Hansen E, Helbo M, Vikjaer D. Osseointegration of subperiosteal implants using bovine bone substitute and various membranes. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11(1):51-8.
  58. glhaut J, Aukhil I, Simpson DM, Johnston MC, Kock G. Progenitor cell kinetics during guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds. *J Periodont Res* 1998; 23:107-17.
  59. Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 9(1):13-29.
  60. Lewis DH. Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymers. In: Chasin M, Langer R (eds). *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*. New York: Marcel Dekker, 1990:1-41.
  61. Mellonig JT, Nevins M, Sanchez R. Evaluation of a bioabsorbable physical barrier for guided bone regeneration. Part I. Material alone. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998; 18(2):129-137.
  62. Vernino AR, Ringeisen TA, Wang H-L, et al. The use of biodegradable polylactic acid materials in the treatment of grade II periodontal furcation defects in humans: Part I. A multicenter investigative clinical study. *Int J Periodont Restor Dent* 1998; 18(6):573-85.
  63. Vernino AR, Wang H-L, Rapley J, et al. The use of biodegradable polylactic acid materials in the treatment of grade II periodontal furcation defects in humans: Part II. A multicenter investigative clinical study. *Int J Periodont Restor Dent* 1999; 19(1): 57-65.
  64. Rosen PS, Reynolds MA. Guided bone regeneration for dehiscence and fenestration defects on implants using an absorbable polymer barrier. *J Periodontol* 2001; 72(2):250-6.
  65. Mayfield L, Nobreus N, Attstrom R, Linde A. Guided bone regeneration in dental implant treatment using a bioabsorbable membrane. *Clin Oral Implants Res* 1997; 8(1):10-7.
  66. Simion M, Scarano A, Gionso L, Piatelli A. Guided bone regeneration using resorbable and nonresorbable membranes: a comparative study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11(6):735-42.
  67. Mellonig JT, Nevins M, Sanchez R. Evaluation of a bioabsorbable physical barrier for guided bone regeneration. Part II. Material and a bone replacement graft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1998; 18(2):139-149.
  68. Hardwick R, Hayes BK, Flynn C. Devices for dentoalveolar regeneration: An up-to-date literature review. *J Periodontol* 1995; 66:495-505.
  69. Agrawal CM, Athanasiou KA. Technique to control pH in vicinity of biodegrading PLA-PGA implants. *J Biomed Mater Res* 1997; 38(2):105-14.
  70. Urbani G, Canepari P, Lombardo G, Salgarelli C, Santi E. Effect of saliva on resorption time of some resorbable membranes. *Minerva Stomatol* 1997; 46(11):569-77.
  71. Dahlin C. Osteopromotion: Regeneration of Bone by a Membrane Technique [thesis]. Gothenburg, Sweden, 1993; 44-52
  72. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique. An experimental study in monkeys. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1990; 24:13.
  73. Linde A, Thoren C, Dahlin C, Sanberg E. Creation of new bone by an osteopromotive membrane technique. An experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51(8):892-7.
  74. Barteek BK. Evaluation of a new polytetrafluoroethylene guided tissue regeneration membrane in healing extraction sites. *Compend Contin Educ Dent* 1998; 19(12):1256-64.

75. Buser D, Dahlin C, Schenk RK. Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry. 1st ed. Hong Kong: Quintessence, 1994; 46.
76. Becker W, Becker BE. Bone Promotion Around e-PTFE-Augmented Implants Placed in Immediate Extraction Sockets. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK. Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry. 1st ed. Hong Kong: Quintessence, 1994; 137-54.
77. Mellonig JT, Nevins M. Guided Bone Regeneration of Bone Defects Associated With Implants: An Evidence-Based Outcome Assessment. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995; 15(2):169-85.
78. Khoury F, Buchmann R. Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol* 2001; 72(11):1498-508.
79. Athanasiou KA, Niederauer GG, Agrawal CM. Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/ polyglycolic acid copolymers. *Biomaterials* 1996; 17(2):93-102.