

Aus dem CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Institut für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin

Leiter: Professor Dr. Bernd-Michael Kleber

Habilitationsschrift

**Aspekte der Augmentation und des Erhalts des Alveolarknochens
um dentale Implantate bei Parodontalerkrankten**

zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Parodontologie an der Charité

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. dent. Anton Friedmann

geboren am 14.06.1963 in Moskau

eingereicht: Juli 2007

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter 1. Prof. Dr. med. dent. Thomas Hoffmann

2. Prof. Dr. med. dent. Peter Eickholz

Meiner Frau Asisa,
meinen Eltern und Großeltern
in Liebe und Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	4
1.1. Anatomie und Physiologie des Parodonts	5
1.2. Pathogenese der Parodontitis.....	8
1.3. Der Alveolarknochen.....	11
1.3.1 Anatomie, Physiologie.....	11
1.3.2. Die Regeneration des Alveolarknochens	13
1.4. Dentale Implantate.....	15
1.4.1. Langzeitergebnisse der dentalen Implantate bei Parodontitispatienten	18
1.4.2. Pathogenese der Periimplantitis.....	19
1.4.3. Therapieansätze.....	20
2. EIGENE ARBEITEN	22
2.1. Ex-vivo-Studien zur Biofilmstruktur der subgingivalen Plaque	22
2.2. Dentale Implantate bei Patienten mit einer parodontalen Vorschädigung.....	22
2.3. Techniken der Alveolarkammaugmentation.....	22
2.4. Physiologische und immunologische Reaktionen an Zähnen und Implantaten	23
2.5. In-vitro-Versuche mit primären Osteoblasten und Zelllinien hinsichtlich der Adhäsion auf verschiedenen Materialien und ihrer Differenzierungscharakteristik.....	24
3. RELEVANTE ORIGINALARBEITEN	26
3.1. Klinische und histologische Beobachtungen an einer neuen Kollagenmembran bei 16 Patienten. Eine Fallserie.	26
3.2. Zytokompatibilität von Kollagen und e-PTFE-Membranen mit den Zellen der Osteoblastenzelllinie In-vitro-.....	27
3.3. Histologische Auswertung des unter Anwendung einer neuen Kollagenmembran gewonnenen Alveolarknochens – eingesetzt zum Schutz des partikulären Knochenersatzmaterials. Eine randomisierte klinische Studie.....	28
3.4. Calprotectin und N-terminale Telopeptide in der Sulkusflüssigkeit an natürlichen Zähnen und Implantaten.....	29

3.5.	Calprotectin und Myeloperoxidasespiegel im Therapieverlauf einer generalisierten aggressiven Parodontitis.	30
3.6.	Die Anhaftung von Osteoblasten an einer rauhen, kontaminierten und mit einem Er:YAG-Laser behandelten Titanoberfläche in-vitro.....	31
4.	DISKUSSION	32
4.1.	Klinische und histologische Beobachtungen an einer neuen Kollagenmembran bei 16 Patienten.	32
4.2.	Zytokompatibilität von Kollagen und e-PTFE-Membranen mit den Zellen der Osteoblastenzelllinie in-vitro.	34
4.3.	Histologische Auswertung des unter Anwendung einer neuen Kollagenmembran gewonnenen Alveolarknochens – eingesetzt zum Schutz des partikulären Knochenersatzmaterials. Eine randomisierte klinische Studie.	36
4.4.	Calprotectin und N-terminale Telopeptide in der Sulkusflüssigkeit an natürlichen Zähnen und Implantaten.....	39
4.5.	Calprotectin und Myeloperoxidasespiegel im Therapieverlauf einer generalisierten aggressiven Parodontitis.	42
4.6.	Die Anhaftung von Osteoblasten an einer rauhen, kontaminierten und mit einem Er:YAG-Laser behandelten Titanoberfläche In-vitro-.	44
5.	ZUSAMMENFASSUNG	47
6.	ABKÜRZUNGEN	51
7.	LITERATUR	52
8.	VOTUM DER ETHIKKOMMISSION.....	81
9.	DANKSAGUNGEN	82

1. Einleitung

Der Alveolarknochen des Ober- und des Unterkiefers bildet zusammen mit der natürlichen Bezahnung eine physiologische und funktionelle Einheit. Der Kieferknochen unterliegt – wie das gesamte Skelett – während des gesamten Lebens einem steten Umbau. Die Ursachen dafür liegen in der funktionellen Anpassung an die Druck- und Belastungsverhältnisse beim Kauen, Schlucken, Sprechen sowie in den irreversiblen entzündungsbedingten Destruktionsvorgängen. Der Verlust der bleibenden Zähne wird von erheblichen Veränderungen im Bereich des Alveolarknochens begleitet.

Die dentalen endossalen Implantate sind zu einem gut dokumentierten, in den Langzeitergebnissen abgesicherten Therapiemittel gereift. Eine vollständige und entzündungsfreie Integration in den Alveolarknochen vorausgesetzt, sind diese künstlichen Pfeiler über Jahrzehnte für eine adäquate Prothesenabstützung geeignet. Eine prognostisch abgesicherte Funktion erfordert aber ein Mindestvolumen an Knochen, das ein Implantat von entsprechender Größe aufnehmen kann. Häufig reicht das Knochenangebot dafür – erkrankungs- oder atrophiebedingt – nicht aus. In diesen Fällen können die Regenerationsmöglichkeiten des Alveolarknochens genutzt werden, um an den defizitären Stellen das notwendige Knochenvolumen wiederherzustellen. Die Langzeitergebnisse zum Knochenaufbau und zur Prognose der Implantatfunktion, die in diesem neu gewonnenen Knochen positioniert werden, sind dokumentiert. Die anatomischen Strukturen, die um ein endossal eingebrachtes Implantat entstehen und die physiologischen Vorgänge während der Funktion sind inzwischen erforscht. Die Funktionen des Knochens bleiben solange ohne einen Einfluss durch das Implantat, so lange in der periimplantären Umgebung eine klinische Entzündungsfreiheit vorherrscht. Entwickelt

sich eine Entzündung um ein Implantat, ist eine progressive Knochendestruktion, die zum Verlust des Implantates führen kann, die Folge.

1.1. Anatomie und Physiologie des Parodonts

Das Parodontium (grie. Par = um, lat. Dentis = Zahn) ist eine komplexe Einheit, die aus dem Wurzelzement des Zahnes, dem Alveolarknochen, den Kollagenfasern, den „Sharpeyschen“ Fasern und dem Weichgewebe der Gingiva und der Alveolarmukosa besteht (1). Die Gingiva bildet den Weichgewebsabschluss an der Durchtrittsstelle der Zähne in die Mundhöhle. Die Gingiva ist aus dem gingivalen Epithel, dem Verbindungsepithel (Saumepithel), dem subepithelialen Bindegewebe, den darin enthaltenen Blut- und Lymphgefäßen und den Nervenfasern zusammengesetzt. Das Saumepithel, bestehend lediglich aus dem Stratum basale und dem Stratum suprabasale, haftet über die Hemidesmosome am Zahn und über die Desmosome am Bindegewebe und dichtet den Zahnsulkus am Zahnhartgewebe ab. Zwischen dem Rand des Alveolarknochens und dem anhaftenden Epithel inserieren die dentoalveolären und die dento-gingivalen Kollagenfasern aus dem Weichgewebe im azellulär-fibrillären Wurzelzement. Der Gefäßplexus des Bindegewebes sorgt für die Zirkulation und die Ernährung. Die zu den Venolen parallel verlaufenden Lymphbahnen führen zu den Lymphknoten (2).

Das desmodontale Gewebe ist sehr stark vaskularisiert. Hierfür dienen Zuflüsse aus drei Quellen: 1. Die Äste der A. dentalis zweigen periapikal als Aa. periodontales longitudinales nach koronal ab und erreichen die zervikalen Abschnitte der Gingiva. 2. Die Äste der Aa. interalveolares und der Aa. interradicularis cribriformis versorgen das Desmodont (Rami perforantes alveolares). 3. Die Äste der supraperiostalen Arterien, die vestibulär und oral in der Schleimhaut der Alveolarfortsätze nach koronal ziehen, kommunizieren dort mit dem Desmodont.

Die Arteriolen und Venolen bilden ein korbartiges Geflecht um die Zahnwurzeln und verlaufen etwa in der Mitte des Parodontalspaltes. Die Hauptgefäße verlaufen palisadenartig in apikokoronarer Richtung. Die venösen Abflüsse folgen dem Arterienverlauf (Abb. 1) (3).

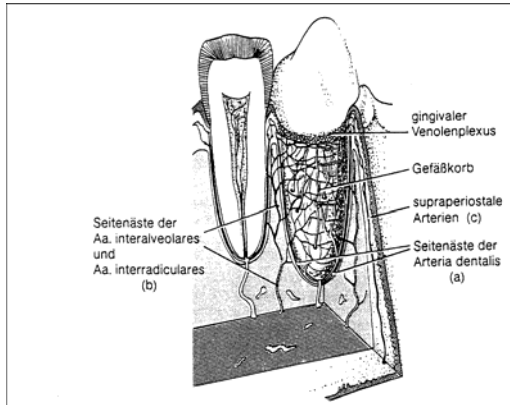


Abb. 1: Die Gefäßversorgung des Parodontalspaltes, des Zahnes und der Gingiva (Aus: H.U. Schröder, Orale Strukturbiologie (1))

Die kapilläre Endstrombahn bildet im Bereich des Saumepithels den subepithelialen Gefäßplexus, der vorwiegend aus anastomosierenden postkapillären Venolen mit einem Durchmesser von 7-40 μm besteht. Bereits bei einer geringfügigen mechanischen Reizung oder bei einer von kleinster Menge Antigen ausgelösten entzündlichen Reaktion erhöht sich die Permeabilität der zahlreichen Venolen des Plexus nachweisbar. Das Austreten eines Exsudats wird beobachtet und im Tierexperiment ist ein Zusammenhang mit dem Blutkreislauf nachgewiesen worden (4-6). Die Faktoren für die Entstehung eines Gradienten, die Entstehungsmechanismen und die Funktionen des Exsudats (im Folgenden Sulkusfluid (SF) genannt), sind in einer Reihe klinischer und experimenteller Studien bereits erforscht worden (2, 6-14). Die Analyse der einzelnen Bestandteile des SF ergibt eine weitgehende Übereinstimmung mit den Komponenten des Bluteserums (15-20). Der Anstieg der SF-Menge und die steigenden Konzentrationen der

enthaltenen Entzündungsmediatoren (z. B. Interleukine - IL, des Tissue Necrosis Factor- α (TNF- α)), können von Beginn an einer Exposition des Sulkus den Bakterien der oralen Flora gegenüber kontinuierlich verfolgt werden (21-25).

Die Steigerung der Gefäßwand- und der Gewebeporosität ist nur eine von vielen Etappen in einer ganzen Reihe von Immunreaktionen, die auf die Präsenz von Mikroorganismen im Sulkus folgen. Eine anhaltende Plaqueakkumulation und eine fortbestehende Entzündung lösen eine gingivale Reaktion aus, die von einer Steigerung der Sulkusfluidmenge begleitet wird (26). Die Akkumulation der oralen Mikroorganismen, deren Zusammensetzung und die Wirkung ihrer Präsenz auf den Entzündungszustand der Gingiva sind von Loe und Silness klinisch untersucht worden (27, 28). Sie konnten aufzeigen, wie das Bakterienspektrum innerhalb der Plaque eine Transformation von den überwiegend aeroben, grampositiven zur Dominanz von gramnegativen, anaeroben Spezies im Laufe des ungestörten Wachstums erfährt. Eine gingivale Entzündung wird als Gingivitis bezeichnet und durch die klassischen Symptome einer Entzündung charakterisiert: rubor, color, dolor, tumor und functia laesia.

Etwa 500 verschiedene bakterielle Spezies besiedeln die menschliche Mundhöhle (29). Eine Vielzahl dieser Spezies lässt sich konstant in der dentalen Plaque nachweisen (30); diese Plaque wird heute als ein mikrobieller „Biofilm“ verstanden (31). Die Biofilme werden als „in eine Matrix eingebettete bakterielle Population, die aneinander und/oder an Oberflächen/Grenzflächen angeheftet ist“, definiert (32). Die oralen Mikroorganismen, die zunächst an den Zahnoberflächen adhären werden, bilden unter Produktion einer extrazellulären Matrix eine 3-dimensionale Struktur aus, die ausmineralisieren kann und als Biofilm bezeichnet wird (33, 34). Die mikrobielle Besiedlung eines durchbrechenden oder frisch gereinigten Zahnes erfolgt rasch. Auf der Zahnoberfläche bildet sich innerhalb weniger Minuten eine Pellicel aus Proteinen

und Glykoproteinen, die aus dem Speichel und dem Sulkusfluid stammen und sich an die Hydroxylapatitkristalle des Zahnschmelzes binden (31, 35). Sowohl über spezifische Oberflächenstrukturen wie Adhäsine (Zuckermoleküle, Lectine) als auch über unspezifische Mechanismen wie die ionische Bindung der Teichonsäure der bakteriellen Zellmembran heften sich gramnegative aerobe Kokken an das Pellicel. Diese frühe Besiedlung erfolgt hauptsächlich durch *Streptococcus*-sp. und *Aktinomyzes*-sp., später auch durch gramnegative kapnophile *Capnocytophaga*-sp. und gramnegative Anaerobier wie *Fusobacterium nucleatum* (F.n.) (31, 35), wobei F.n. bei der weiteren Entwicklung des komplexen Biofilms eine Mediatorrolle zu spielen scheint (36). Räumlich breitet sich die supragingivale Plaque innerhalb etwa einer Woche lateral aus, bis die verfügbare Zahnoberfläche bedeckt ist (34). Während der Reifung der Plaque steigt neben der gesamten Keimzahl der Anteil gramnegativer Bakterien von etwa 15% der Gesamtflora an gesunden Stellen (37) auf ca. 50% bei etablierter Gingivitis an (37, 38). In mittlerweile klassischen Studien zu kurzzeitig bestehender, experimentell ausgelöster Gingivitis konnte gezeigt werden, dass die Symptome der gingivalen Entzündung wie Blutung, Rötung und Schwellung vollständig reversibel sind, wenn eine entsprechende Mundhygiene wieder aufgenommen wird (38, 39).

1.2. Pathogenese der Parodontitis

Die Parodontitis ist unter Erwachsenen eine häufige Erkrankung mit einer Prävalenz von 50%, wobei etwa 30% aller Patienten an einer schweren Form der Parodontitis leiden (40, 41). Trotz wesentlicher Unterschiede im klinischen Verlauf, die auf die multifaktorielle Ätiologie zurückzuführen sind, liegen der Gruppe der entzündlichen Parodontopathien gemeinsame pathogenetische Mechanismen zugrunde (42, 43). Neben der bakteriellen Infektion als Grundvoraussetzung der Erkrankung sind

Die Reaktionen, die ihren Ursprung in der Steigerung der Permeabilität des epithelialen Abschlusses am Zahn haben und die später zur Lockerung der kollagenen Strukturen des Weichgewebes beitragen, führen so zu einer sich ausbreitenden Infiltration mit einer erhöhten Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, gefolgt von den Matrixmetalloproteinasen (MMPs) (43, 49, 50), (Abb. 3).

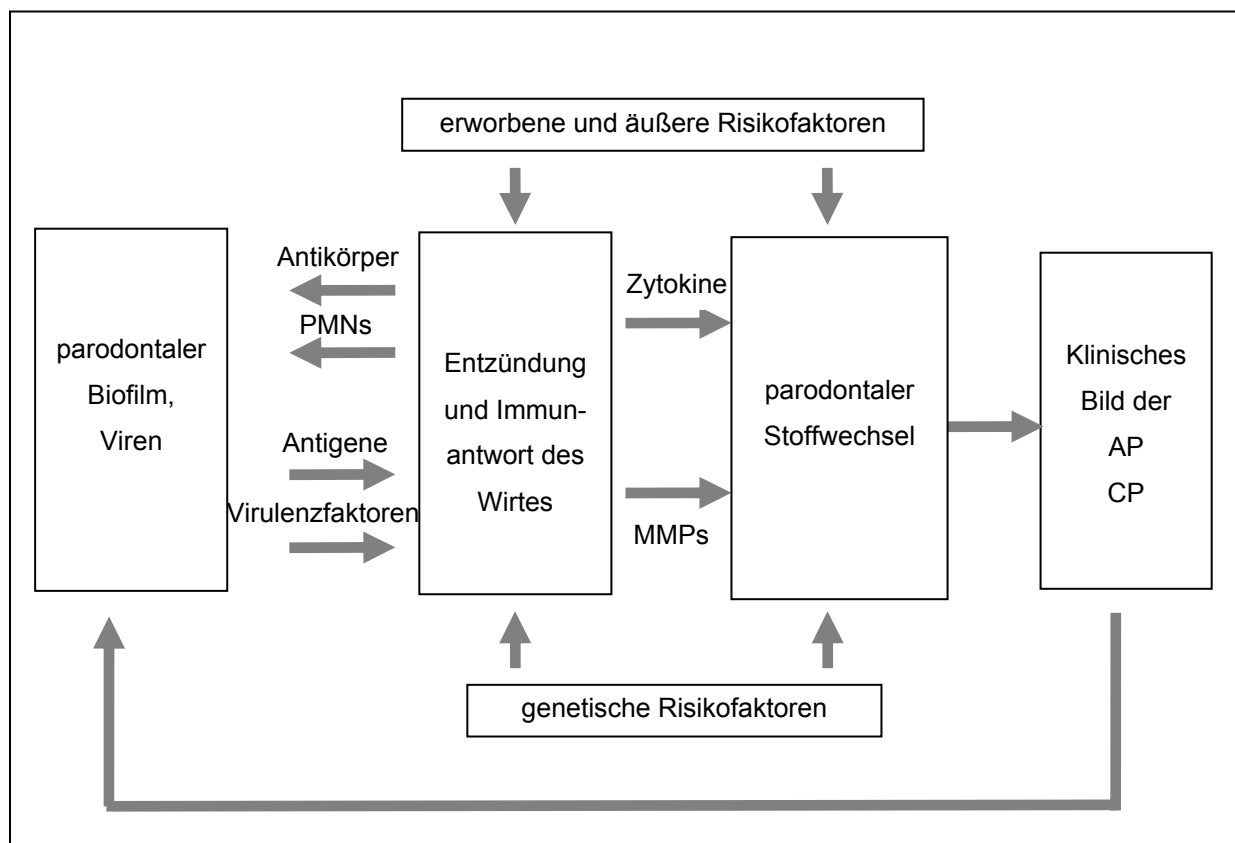


Abb. 3: Pathogenetisches Modell (modifiziert nach Page & Kornman, 1997 (43))

Die Progression einer Parodontitis ist durch einen fortschreitenden Verlust des marginalen Knochens an den betroffenen Zähnen charakterisiert; verantwortlich für diesen Verlust ist neben der enzymatischen Aktivität zahlreicher Proteasen eine zu Gunsten der Osteoklasten verschobene Aktivierungsbilanz der Knochenzellen (51). Die Steuerung der Osteoklastendifferenzierung findet über die entzündungsbedingte Aktivierung der T- und der B-Zellen statt. Diese Zellen sezernieren dann den

Rezeptoraktivator des nuklearen Faktor-kB Liganden (RANKL), der die Zahl der aktiven Osteoklasten gegenüber der der Osteoblasten heraufsetzt (52, 53).

Die aktuelle Nomenklatur unterscheidet hauptsächlich zwei Formen der Parodontitis, eine aggressive und eine chronische Parodontitis (54, 55). Die aggressive Form ist durch den in den Jahren nach der Pubertät bereits einsetzenden Attachmentverlust gekennzeichnet. Begleitet wird er von Entstehung tiefer vertikaler Knochendefekte weit vor dem 40. Lebensjahr (56). Das bakterielle Spektrum der beiden Parodontitisformen differiert nur unwesentlich, bei beiden dominieren die gramnegativen, anaeroben Keime wie *Porphyromonas gingivalis*, *Tanarella forsythia* und manchmal *Treponema denticola* die orale Flora vor einer Therapie.

1.3. Der Alveolarknochen

1.3.1 Anatomie, Physiologie

Der Alveolarknochen besteht aus der periostbedeckten Knochenkortikalis lingual/palatinal, dem Spongiosaanteil des trabekulären Knochens, der Laminae cribriformis, die das Zahnfach auskleiden und eine Fortsetzung der kortikalen Platte bedeuten. Strukturell lassen sich die Knochenzellen – Osteoblasten, Osteoklasten und die Osteozyten innerhalb einer mineralisierten Matrix finden. Die Osteozyten bilden Osteone, in denen die Haverschen Kanäle verlaufen, die für die Kommunikation zwischen den einzelnen Zellen sorgen. Die Laminae cribriformis sind an zahlreichen Stellen unterbrochen, die Foramina ermöglichen das Einstrahlen der desmodontalen Fasern in den Knochen bis in die Markräume hinein. Dieser Abschnitt des Alveolarknochens wird als der „Bündelknochen“ bezeichnet (1).

Das Skelett unterliegt nach dem Wachstumsabschluss einer permanenten Erneuerung, dem „Remodeling“ (57). Durch eine wechselseitig wirkende Aktivierung von Osteoklasten und Osteoblasten wird eine kontinuierliche Erneuerung des

mineralisierten Knochenanteils erreicht (58). Die Bilanz dieser Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität bleibt ausgeglichen, solange der Knochen beispielsweise durch den Muskelzug physiologisch belastet wird (58). Bleibt eine Belastung aus oder wird der Knochen unphysiologisch belastet, folgt eine Bilanzverschiebung zugunsten der Osteoklastentätigkeit und die knochenresorptiven Prozesse dominieren. Infolgedessen nimmt das Knochenvolumen kontinuierlich ab. Diesem Grundsatz folgen sowohl der enchondral gebildete Knochen als auch der auf eine mesenchymale embryonalgeschichtliche Entwicklung zurückgehende Knochen.

Der Alveolarknochen des Ober- und des Unterkiefers wird aus dem Ektomesenchym der Neuralleiste entwickelt (59). Bereits in den 60-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts bemerkte Atwood einen nach dem Zahnverlust einsetzenden Rückgang des Alveolarknochens (60, 61). Eine Reihe klinischer und tierexperimenteller Studien in der jüngsten Zeit hilft, die Resorptionsmechanismen, die nach einem Zahnverlust aktiviert werden, histologisch nachzuvollziehen (62-64). Dem Verlust der Desmodontalfasern kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu. Sie werden nach der Entfernung eines Zahnes in Ermangelung einer physiologischen Funktion resorbiert und der Knochenabschnitt, der der Verankerung dieser Fasern entlang der Zahnwurzel dient – der „Bündelknochen“ - wird durch einen Geflechtknochen ersetzt. Der Umbau der Zahnalveole bedeutet für die bereits dünn auslaufenden marginalen Abschnitte einen kompletten Masseverlust, da sie häufig ausschließlich aus einem solchen Bündelknochen bestehen. Eine Volumenreduktion des Alveolarknochens tritt nach dem Zahnverlust zwangsläufig ein, ganz unabhängig vom Entzündungsgrad der Umgebung vor dem Zahnverlust (65). Eine persistierende Entzündung führt unbedingt zu einer höheren Resorptionsrate mit einem nicht vorhersagbaren Knochenverlust.

1.3.2. Die Regeneration des Alveolarknochens

Aufgrund der ektomesodermalen Herkunft des Alveolarknochens ist eine knöcherne Ausheilung bzw. eine Regeneration der mit einem Zahnverlust assoziierten Defekte ohne eine Beteiligung des Periosts möglich (66, 67). Während die enchondrale Ossifikation das Periost als knochenbildendes Organ benötigt, kann bei der de novo Knochenbildung das Periost ausgeschlossen sein. Die Mesenchymzellen sind in der Lage, aus den Vorläuferzellen zu vollwertigen Osteoblasten zu differenzieren (68). Diese produzieren die extrazelluläre Matrix, um in einem nächsten Schritt den Mineralisationsvorgang zu initiieren. Die Vorläuferzellen der Osteoblasten kommen aus der Blutbahn und besiedeln die Wunde. In einem gut begrenzten Knochendefekt des Alveolarkammes entsteht aus einem Blutkoagulum ein neuer Knochen. Das Koagulum füllt einen 3-dimensionalen Defekt aus und wird von den aus den Knochenmarkräumen austretenden Endothelzellen auf dem Weg der Angiogenese durchwandert. Das Blutkoagulum durchläuft zunächst einen Schrumpfungsprozess, der, gefolgt von einem teilweise einsetzenden Zerfall, – je nach Defektgröße - die Menge des neuen Knochens reduziert (69, 70).

Die mechanische Einwirkung auf den Alveolarknochen ist dazu geeignet, eine höhere Dichte und ein zusätzliches Volumen zu erzeugen. Techniken, wie die Knochenkondensation, die Knochenspreizung und die Knochendistraktion, sind beschrieben und nachuntersucht (71). Die Knochendistraktion unterscheidet sich von den beiden anderen Verfahren, weil sie auf das von Ilizarov entwickelte Prinzip einer periostalen Ernährung eines sonst vom ortständigen Knochen dislozierten Segmentes zurückgeht (72-75).

Im Gegensatz dazu greift das Prinzip der gesteuerten Knochenregeneration (Guided Bone Regeneration – GBR) auf die Fähigkeit des mesenchymalen Gewebes zurück, eine mineralisationsfähige Matrix zu produzieren (76-78). Handelt es sich um einen

akuten, nicht kortikalisierten Knochendefekt, so werden die Vorläuferzellen der Osteoblasten mit der Einblutung den Defektraum besiedeln. Ist der Defekt chronisch und kortikalisiert, muss die Kortikalis durch Perforationen eröffnet werden. Um einen Knochendefekt effektiv nach außen abzugrenzen, kann entweder eine nicht resorbierbare oder eine resorbierbare Membran zwischen dem Weichgewebslappen und dem Defekt eingebracht werden. Eine solche Membran deckt den augmentierten Bereich ab und verhindert einen direkten Kontakt zwischen den Fibroblasten aus dem Weichgewebe und dem Defektinneren (67, 79). Die entscheidenden Membraneigenschaften für eine sichere Barrierefunktion sind die Biokompatibilität, die Zellokklusivität und die Permeabilität (80-82). Bei den resorbierbaren Materialien wird eine Degradationskinetik, die weitgehend ohne eine Aktivierung von Entzündungszellen – der neutrophilen Granulozyten oder der multikernigen Riesenzellen – auskommt, gefordert (83-85). Galt das e-PTFE-Material lange Zeit als der goldene Standard (86-90), so werden in den letzten 10 Jahren verstärkt die Kollagenmembranen als das Material der Wahl angesehen (91-93). Die Degradationsgeschwindigkeit und die Barriereigenschaften der resorbierbaren Materialien stehen seitdem im Fokus der experimentellen und der klinischen Forschung (85, 94-98).

Eine Stabilisierung des Koagulums in einem Knochendefekt wird durch die Anwendung von autologen, allogenen, xenogenen oder alloplastischen Materialien angestrebt (99-102). Solche Transplantate und Implantate stützen zusätzlich alle Membranen und verhindern einen Kollaps des Defektlumens (103). Die Knochenblocktransplantate, der partikulierte autologe Knochen, aber auch die Knochenersatzmaterialien verschiedener Progreienz finden Verwendung, um zusätzliches Knochenvolumen an einer defizitären Stelle des Alveolarkammes zu gewinnen. Die entscheidende Eigenschaft der geeigneten alloplastischen Materialien

ist – neben der biologischen Verträglichkeit – die Osteokonduktivität (104), während den autologen Knochentransplantaten die osteoinduktiven Möglichkeiten zugesprochen werden. Die Osteoinduktion bedeutet, dass das Fremdmaterial die Differenzierung der Zellen zu Osteoblasten in Geweben initiiert, die selbst keine knochenbildenden Zellen selbst produzieren. Die Osteokonduktion hingegen gibt lediglich ein biologisch weitgehend optimiertes Gerüst vor, das - im engen Kontakt mit einer exponierten Knochenoberfläche - von den Vorläuferzellen aus dem Knochenmark bewandert und besiedelt werden kann (105). Die induktive Qualität autologen Knochens bleibt umstritten (106, 107). Die Knochenersatzmaterialien werden grundsätzlich nach ihren resorbierbaren und nicht resorbierbaren Eigenschaften unterteilt (108, 109). In den histomorphometrischen Vergleichsuntersuchungen schneiden die langsam- bzw. nicht resorbierbaren Ersatzmaterialien hinsichtlich der prozentual neugebildeten Knochenmenge besser ab als die resorbierbaren Materialien (110-112).

1.4. Die dentalen Implantate

Die Anwendung von dentalen enossalen wurzelförmigen Implantaten konnte in den letzten 35 Jahren eine stete Verbreitung verzeichnen. Das Einheilungsprinzip geht auf eine ankylotische Verbindung – die „funktionelle Ankylose“ (113) bzw. die „Osseointegration“ (114) – zwischen der Implantatoberfläche und dem angrenzenden Knochen zurück. Dennoch ist eine sichere Funktion der Implantate unter Belastung – sind sie einmal „osseointegriert“ - anhand von tierexperimentellen Untersuchungen und der über Jahrzehnte währenden klinischen Erfahrung wissenschaftlich dokumentiert (115-117). Es wird angenommen, dass selbst ohne eine parodontale Faserstruktur die integrierten Implantate den umgebenden Knochen dauerhaft in einer Weise belasten, die den physiologischen Verhältnissen ähnelt (118). Die

Langzeitstabilität des marginalen Knochenabschlusses am Implantat ist über Jahrzehnte gewährleistet, wenn eine marginale Entzündung ausbleibt (119-121). Die Implantate tragen – unter gesunden Verhältnissen - direkt zur Aufrechterhaltung des Alveolarknochens bei. Die Lagerung des Zahnersatzes auf den Implantaten vermeidet weitgehend eine unphysiologische, unkontrollierbare Druckbelastung des Kieferknochens, die Lasteinleitung und –verteilung im Knochen unterstützen die metabolischen Prozesse im Knochen (122, 123).

Eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Implantatoberflächen hinsichtlich ihrer physikalischen und ihrer chemischen Eigenschaften hat eine Verkürzung der Einheilzeiten und eine Verbesserung der Erfolgsstatistiken in der Implantateinheilung zur Folge (124-126).

Die bisher erhältlichen Oberflächenmodifikationen der Titanimplantate haben keinen Einfluss auf die initiale Resorptionsrate des marginalen Knochens nach dem Zahnverlust (61, 62). Die Versuche, einem Verlust der marginalen Knochenanteile durch eine Sofortimplantation, bei der ein Implantat den Raum der gerade entfernten Zahnwurzel im Knochenfach einnimmt, entgegenzuwirken, haben weder in den klinischen (63), noch in den experimentellen Studien (127, 128) einen Erfolg gezeigt. Die Resorption des Bündelknochens kann durch eine Implantatoberfläche nicht aufgehalten werden.

Der Bereich der Weichgewebsanlagerung zeigt in den letzten Jahrzehnten eine kaum fortschreitende Entwicklungstendenz, die relativ glatte, maschinerte Oberfläche wird zur Zeit für die Fibroblasten als die geeignete Oberflächenkonfiguration angesehen (129). Der anatomische Vergleich der Austrittsstelle eines Implantats aus dem Knochen mit den parodontalen Strukturen besitzt einige Ähnlichkeit sowohl mit dem Saumepithelabschluss als auch im Bereich des kollagenen Faserapparates des Weichgewebes (130, 131). Eine dem natürlichen

Desmodont verwandte, an der Implantatoberfläche inserierende Faserstruktur entsteht allerdings nicht – da keine Zementschicht vorhanden ist. Die histologischen Beobachtungen beschreiben eine gefäßarme, kollagenreiche Region, die den implantatnahen Bereich des Weichgewebes charakterisiert und ihn als eine narbenähnliche Region ausweist (132, 133). Die aus der Anatomie der Gingiva bekannten Gefäßstrukturen sind jedoch auch im periimplantären Gewebe nachweisbar (134). Deshalb gleichen die immunrelevanten Vorgänge in der Schleimhaut um die in Funktion stehenden Implantate qualitativ denen an natürlichen Zähnen und unterscheiden sich von letzteren eher in ihrer quantitativen Ausprägung, die offenbar vom Reifegrad des Gewebes abhängig ist (135).

Nicht nur der immunhistochemische Nachweis der immunkompetenten Zellen im Gewebe sondern auch die Entstehung und die Zusammensetzung eines periimplantären Exsudats sind dokumentiert und analysiert (136-138). Die Übereinstimmung mit den Parametern, die aus dem Sulkusfluid bekannt sind, lässt die Bezeichnung ‚Periimplantäre Creviculäre Flüssigkeit‘ (PCF) zu (139, 140). Die Abwehr- und die Entzündungsmechanismen der periimplantären Schleimhaut entsprechen den genetisch angelegten Reaktionsmustern der natürlichen Gingiva. In Übereinstimmung mit der Parodontologie löst die mikrobielle Besiedelung der Implantate und der Suprakonstruktionen eine Entzündung aus (141, 142). Wie bei einer Parodontitis, hat eine solche Reaktion ihren Ursprung in der Akkumulation und einer anschließenden Transformation der Plaque, wie sie aus den klassischen Gingivitisexperimenten bekannt ist. So kommt bei der Entstehung einer periimplantären Entzündung der Persistenz oraler Mikroorganismen eine Schlüsselrolle zu (143, 144).

1.4.1. Die Langzeitergebnisse dentaler Implantate bei Parodontitispatienten

Eine Parodontitis stellt per se keine absolute Kontraindikation für das Einbringen von dentalen Implantaten in zahnlose Kieferabschnitte dar. Eine vorliegende Erkrankung muss allerdings erfolgreich therapiert und über einige Zeit nachverfolgt werden, um eine Rezidivierung der Entzündung auszuschließen.

Bei der Betrachtung von Langzeitergebnissen muss zwischen den Erfolgs- und Überlebensraten der Implantate und denen der implantatgetragenen prothetischen Konstruktionen differenziert werden. Die auf retrospektiven Daten basierenden Ergebnisse geben darüber Auskunft, ob ein Implantat oder eine Konstruktion zum Untersuchungszeitpunkt noch funktioniert (145, 146). Die prospektiv angelegten Untersuchungen ermöglichen eine Präzisierung der Aussage hinsichtlich der Erfolgsaussichten anhand der im Vorfeld festgelegten Erfolgskriterien.

Einige retrospektive Analysen zeigen, dass die Überlebensrate osseointegrierter Implantate bei ehemals an einer chronischen Form der Parodontitis Erkrankten unter der der parodontal Gesunden liegt (145, 147). Im Widerspruch dazu stehen die 5-Jahresbeobachtungen, die kaum Anzeichen für das Fortschreiten einer periimplantären Destruktion im Gegensatz zu einem anhaltenden parodontalen Abbau an den natürlichen Zähnen fanden (148). Die 10-jahres Überlebensrate für Implantate, die bei Parodontitispatienten nach einer chirurgischen Therapie der chronischen Parodontitis eingesetzt wurden, rangiert zwischen 97% und 78% in Abhängigkeit vom Implantattyp (149). Allerdings zeigt eine sowohl in der Beobachtungsdauer als auch in der Patientenzahl limitierte Studie ähnliche Überlebensraten der Implantate an Patienten, die unter einer generalisiert auftretenden Form der aggressiven Parodontitis litten (150).

Randomisierte prospektive Studien zum Erfolg dentaler Implantate sind bei parodontal geschädigten Patienten rar. Eine solche prospektive 10-Jahre-

Untersuchung gibt eine Prävalenzrate für das Entstehen von periimplantären Entzündungen in Fällen einer ehemaligen chronischen Parodontitis mit ca. 30% über den untersuchten Zeitraum hin an (151). Die generelle Aussage dieser Studien ist, dass an den Implantaten Knochenverluste entstehen, die den klinischen Verlaufszeichen nach Ähnlichkeit mit den Parodontalerkrankungen haben und individuell unterschiedlich im Grad ihrer Ausprägung und ihrem Verlauf sind (152). Durch die Vielfalt von Implantatsystemen, gepaart mit einer stetig zunehmenden Anwendungstendenz, nimmt die Häufigkeit der behandlungsbedürftigen periimplantären Erkrankungen auch in parodontal gesunden Patienten kontinuierlich zu.

1.4.2. Die Pathogenese der Periimplantitis

Die periimplantären Entzündungen werden in zwei Abschnitte unterteilt: in eine Mukositis und eine Periimplantitis (153). Die Parallelen zu den Parodontalerkrankungen sind nicht zufällig: ist bei einer Mukositis die Schleimhaut entzündet, dem Zustand einer Gingivitis vergleichbar, sind bei einer etablierten Periimplantitis die das Implantat umgebenden Knochenareale - einer Parodontitis ähnlich – betroffen (154). Der Verlauf beider Erkrankungen, für deren Entstehung die Wechselwirkung zwischen den Mikroorganismen und der Wirtsabwehr ursächlich ist, ist weitgehend analog (155, 156). Wie im Fall der Gingivitis tragen IL-1 β , TNF α sowie weitere Entzündungsmediatoren zur Entstehung einer Mukositis bei (157). Eine weiträumige Ausdehnung des Infiltrats bis weit in die Knochenmarkräume konnte während einer experimentell hervorgerufenen Periimplantitis am Hund beobachtet werden (158). Die Aktivierung der MMPs und die damit verbundene Aktivierung der Osteoklasten führen zu einem irreversiblen Verlust des periimplantären Knochens (159). Neuere Tierexperimente zeigen histologisch, dass bei einer über 12 Monate

anhaltenden periimplantären Entzündung in den meisten Fällen die Ausbildung einer Bindegewebsschicht zwischen dem apikalen Rand der Entzündung und dem gesunden Knochen folgt (160).

Eine häufig als Ursache für den Knochenverlust diskutierte Implantatüberbelastung manifestiert sich – wie in einigen Tierexperimenten aufgezeigt worden ist – ganz anders als eine mikrobiell hervorgerufene Entzündung. Isidor beobachtete eine vollständige Einkapselung solcher zunächst erfolgreich osseointegrierter und dann extrem belasteter Implantate Monate im Bindegewebe nach wenigen Monaten (161).

1.4.3. Die Therapieansätze

Die Therapieansätze bei der Behandlung periimplantärer Entzündungen zielen auf eine Prävention bzw. Früherkennung von Entzündungszuständen hin. Erneut, in Anlehnung an die Konzepte der Parodontologie, werden in der Langzeitbeobachtung Indizes, die die Entzündungsab- oder -anwesenheit dokumentieren, regelmäßig an Implantaten erhoben. Geht aus den erhobenen klinischen Befunden eine Behandlungsbedürftigkeit hervor, wird die Stelle lokal mechanisch behandelt (162) und, je nach dem Entzündungsgrad, adjuvant mit antiseptischen Lösungen bearbeitet (163-165). Die Prävention und auch der Zustand einer Mukositis sind für den Behandler beherrschbar, der Verlauf ist weitgehend vorhersagbar. Die Situation ändert sich, wenn ein Knochenverlust bereits manifest wird. Ein Konzept unterscheidet 4 Schweregrade der periimplantären Entzündung und teilt die Therapievorschläge den einzelnen Entzündungsstadien zu (166). Die antibakteriellen Behandlungsstrategien sind zu einem Teil erfolgreich (163, 164, 167, 168). Eine nicht chirurgische Therapie zusammen mit einer adjuvanten lokalen antibiotischen Behandlung zeigt eine Verbesserung des klinischen Zustandes während einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten (165).

Eine effiziente Bearbeitung der rauhen, mikrostrukturierten Implantatoberfläche, die zunächst der Osseointegration dient und infolge einer Entzündung durch die orale Flora kontaminiert und exponiert wird, ist technisch sehr anspruchsvoll. Eine komplette Entfernung aller Bakterien und ihrer Toxine von der Implantatoberfläche ist zwingend erforderlich, um eine Remission der Entzündung zu erzielen und darüber gar die Möglichkeit einer Re-Osseointegration zu erhalten (169, 170). Einige Behandlungsstrategien sehen eine Abtragung der kontaminierten Schicht und eine Glättung der strukturierten Oberfläche mit rotierenden Instrumenten vor oder eine Bearbeitung mit Pulver-Wasser-Strahl-Geräten (171, 172). Von diesen Methoden geht allerdings die Gefahr aus, dass die abgetragenen Partikel bzw. Toxine in der nächsten periimplantären Umgebung verstreut werden. Um den neuen Knochen nach einer Periimplantitis zu generieren, muss im Sinne der gesteuerten Knochenregeneration vorgegangen werden (173-176).

Der Einsatz eines Dentallasers verspricht eine an den unregelmäßig gestalteten, bakteriell kontaminierten Flächen der Implantate eine effizientere Alternative zu den oben genannten Methoden. Die Unterschiede einzelner Lasersysteme liegen in der Strahlenphysik begründet. Der Er:YAG-Laser hat eine Wirkung an der Oberfläche eines Objektes, während die Energie eines CO₂-Lasers eher in die Tiefe unter die Oberfläche eindringt. Der CO₂-Laser und der Er:YAG-Laser sind inzwischen experimentell zur Therapie der Periimplantitis eingesetzt worden (177, 178). Nach einem Lasereinsatz muss das Op-Gebiet mit augmentativen Verfahren weiterbehandelt werden, um den fehlenden Knochen wiederzugewinnen.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Ex-vivo-Studien zur Biofilmstruktur der subgingivalen Plaque

Die Plaqueakkumulation in der Mundhöhle führt zur Organisation von dreidimensionalen oralen Biofilmen. Die Strukturen der subgingivalen Plaque sind an parodontal geschädigten und deshalb extrahierten Zähnen ultrastrukturell untersucht worden (35, 179). Wir wandten ein Verfahren an, das ein Studium der verschiedenen Etappen einer subgingivalen Biofilmentstehung ex-vivo ermöglicht. Die Anwendung unterschiedlicher Materialien, die in einer Parodontaltasche der Besiedelung durch Oralpathogene ausgesetzt werden, erlaubt nach Abschluss der Inkubationszeit die Analyse unter Zuhilfenahme von diversen bildgebenden Verfahren wie der Elektronenmikroskopie (TEM, SEM) oder der confocalen Laserscanningmikroskopie (cLSM) (34). In einem Fallbericht werden die Ergebnisse eines kommerziellen Keimtests an den oral gewonnenen mikrobiologischen Proben den Ergebnissen aus der bildgebenden Analyse der Biofilmproben, die an den gleichen Entnahmestellen gesammelt wurden, gegenübergestellt (Kaner & Friedmann 2007, zur Veröffentlichung angenommen in: Int J Periodontics & Rest Dent, Februar 2007).

2.2. Dentale Implantate bei Patienten mit einer parodontalen Vorschädigung

Den Erfolg einer Parodontalbehandlung, die den Erhalt der meisten vorhandenen Zähne im fortgeschrittenen Stadium einer chronischen Parodontitis zum Ziel hat, in Kombination mit der Anwendung von Sofortimplantaten im ortständigen Oberkieferknochen dokumentiert ein weiterer Fallbericht (180).

2.3. Techniken der Alveolarkammaugmentation

Das Einbringen von Implantaten in den ortständigen Knochen ohne zusätzliche Knochen erweiternde Maßnahmen ist bei Parodontitispatienten selten möglich. Die Vor- und die Nachteile unterschiedlicher mechanischer Verfahren – dem internen Sinuslift sowie der Knochenkondensation – sind klinisch untersucht worden und gingen in einigen Teilen in eine retrospektive Untersuchung von Strietzel et al. ein (71).

Die Suche nach optimierten Materialien, die die Ergebnisse der GBR-Technik sicher und vorhersagbar in Parodontitispatienten gestalten lassen, führte zur klinischen Erprobung einer neuen Kollagenmembran. Klinische und histologische Beobachtungen der Gewebereinheilung dieser kreuzvernetzten Kollagenmembran sind in einer Fallserie publiziert (181). Die Durchlässigkeit dieser Membran für die Nährstoffe aus dem Medium für Zellen, die oberhalb der Membran positioniert werden, wurde mit der anderer gebräuchlicher Produkte in einem In-vitro-Versuch verglichen (182). Eine histologische und eine histomorphometrische Auswertung des Augmentates nach Abschluss der Knochenheilung, die unter Anwendung dieser neuen Test- oder der nicht resorbierbaren e-PTFE Kontrollmembran erfolgte, wurde an Humanbiopsien durchgeführt (183).

2.4. Physiologische und immunologische Reaktionen an Zähnen und an Implantaten

Die Literatur enthält zahlreiche Studien zu den Techniken der Knochenregeneration, hingegen sind die Langzeitprognosen, die Stabilität und das Remodelingverhalten eines neu generierten Knochens nur selten zum Gegenstand von Untersuchungen geworden. Die Kollagenumsatzrate und die Spiegel des Entzündungsmarkers für polymorphkernige Granulozyten in den Sulkusfluidproben natürlicher Zähne und an Implantaten, die in einen vorher augmentierten Knochen eingebracht wurden, zeigen

hinsichtlich der physiologischen Abläufe in beiden Kompartimenten bei den Patienten aus vorangegangenen Studien keine Unterschiede (184). Die Korrelation des Markers Calprotectin und der Myeloperoxidase, einem mit der Aktivität der polymorphkernigen Granulozyten assoziierten Enzym, bestätigt die Herkunft des Markers in den Sulkusfluidproben, die in Parodontitispatienten gewonnen werden (185).

2.5. In-vitro-Versuche mit primären Osteoblasten und den Zelllinien hinsichtlich der Adhäsion auf verschiedenen Materialien und ihrer Differenzierungscharakteristik

Ein praxisnahes Konzept für die Behandlung einer etablierten Periimplantitis ist bisher nicht aufgestellt. In vielen tierexperimentellen Studien werden unterschiedliche Methoden der Oberflächenbearbeitung kontaminierter Implantate hinsichtlich der Möglichkeiten einer späteren Regeneration der entstandenen Defekte untersucht. Eine Re-Osseointegration der exponierten Titanflächen ist selbst am Tier ein seltener Erfolg. Ein In-vitro-Test zur möglichen Wiederherstellung einer bioakzeptablen Titanoberfläche wurde unter Anwendung eines Er:YAG-Laser an den vorab mit einem typischen Vertreter der parodontalpathogenen Flora kontaminierten Oberflächen durchgeführt (186).

In einer weiteren In-vitro-Untersuchung wurde die Einflussnahme der Diffusion auf das Differenzierungsmuster der Zellen einer Osteoblastenzelllinie in einem Organoidmodell evaluiert. Drei für die GBR erhältliche Membranen bildeten eine Kontaktsperre zu dem Medium, so dass die Zellernährung lediglich per Diffusion stattfinden konnte. Die Anhaftung auf der Membranoberfläche wurde mikroskopisch beurteilt und die Expression knochenspezifischer Marker mittels quantitativer Echtzeit-Polymerase-Ketten-Reaktion (RT-PCR) bestimmt (Friedmann et al., zur

Veröffentlichung in Journal of Biomedical Material Research Part A am 11.07.07
angenommen).

3. Relevante Originalarbeiten

Im Folgenden sind die wichtigsten, relevanten Originalarbeiten aufgeführt.

3.1. Klinische und histologische Beobachtungen an einer neuen Kollagenmembran bei 16 Patientenfällen. Eine Fallserie.

Friedmann A, Strietzel FP, Marezki B, Pitaru S, Bernimoulin J-P.

Observations on a new collagen barrier membrane in 16 consecutively treated patients. Clinical and histological findings. J. Periodontol. 72 (Issue 11), 2001; 1616-1623; DOI: 10.1902/jop.2001.72.11.1616.

3.2. Zytokompatibilität von Kollagen und e-PTFE Membranen mit den Zellen der Osteoblastenzelllinie In-vitro-.

Friedmann A, Dehnhardt J, Kleber B-M and Bernimoulin J-P:

Cytobiocompatibility of collagen and e-PTFE membranes on osteoblast-like cells In-vitro.

Journal of Biomedical Materials Research Part A, Dec. 2007 EPUB;

DOI: 10.1002/jbm.a.31646

- 3.3. Histologische Auswertung des unter Anwendung einer neuen Kollagenmembran – eingesetzt zum Schutz des partikulären Knochenersatzmaterials - gewonnenen Alveolarknochens. Eine randomisierte klinische Studie.**

Friedmann , Strietzel FP, Marezki B, Pitaru S, Bernimoulin J-P.

Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. A randomized clinical trial. Clin. Oral Implant. Res. 13 (Issue 6), 2002; 587-594;

DOI: 10.1034/j.1600-0501.2002.130603.x

3.4. Calprotectin und N-terminale Telopeptide in Sulkusflüssigkeit an den natürlichen Zähnen und an Implantaten.

Friedmann A, Friedrichs M, Kaner D, Kleber B-M, Bernimoulin J-P.

Calprotectin and cross-linked N-terminal telopeptides in peri-implant and gingival crevicular fluid. Clin. Oral Impl. Res. 17 (Issue 5), 2006; 527–532;

DOI: 10.1111/j.1600-0501.2006.01251.x

3.5. Calprotectin und Myeloperoxidasespiegel im Therapieverlauf einer generalisierten aggressiven Parodontitis.

**Kaner D, Bernimoulin J-P, Kleber B-M, Heizman WR, Friedmann A:
Gingival crevicular fluid levels of calprotectin and myeloperoxidase
during therapy for generalized aggressive periodontitis. J. Periodont.
Res. 41 (Issue 2), 2006; 132–139;
DOI: 10.1111/j.1600-0765.2005.00849.x.**

3.6. Die Anhaftung von Osteoblasten an einer rauhen, kontaminierten und mit einem Er:YAG-Laser behandelten Titanoberfläche In-vitro-.

Friedmann A, Antic L, Bernimoulin J-P, Purucker P.

In-vitro- attachment of osteoblasts on contaminated rough titanium surfaces treated by Er:YAG laser. J. Biomed. Mat. Res. 79A (Issue 1), 2006; 53-60; DOI: 10.1002/jbm.a.30699.

4. Diskussion

4.1. Klinische und histologische Beobachtungen an einer neuen Kollagenmembran in 16 Patientenfällen.

In der vorliegenden Studie ist die Barrierequalität einer neuen kreuzvernetzten Kollagenmembran klinisch getestet worden. Die Heilungsvorgänge hinsichtlich der Weichgewebsreaktion sind dokumentiert. Die nach 7 Monaten Augmentationszeit verbliebenen Membranreste wurden während des nachfolgenden chirurgischen Schrittes eingesammelt und histologisch untersucht. Im Ergebnis ist die Barrierequalität der Membran über 7 Monate klinisch und histologisch belegt, die Funktionsfähigkeit der Membran bleibt über diesen Zeitraum erhalten. Eine Dehizensenzbildung im Weichgewebe, die zu einer Exposition der Membran führt, bedeutet keinen vorzeitigen Verlust der Membranintegrität, vielmehr erlaubt die Standfestigkeit des Materials gegenüber der Kollagenaseaktivität den Erhalt der Barrierequalität während der sekundären Gingivaheilung. Diese Eigenschaft wird mehrfach bestätigt. Sie trägt dazu bei, die Komplikationsrate herabzusetzen und verbessert das Ergebnis einer augmentativen Massnahme hinsichtlich der Volumenausdehnung.

Die Auswahl einer geeigneten Membran für die Knochenaugmentation kann für den Erfolg entscheidend sein. Die nicht resorbierbaren e-PTFE- oder PTFE-Membranen sind kompliziert in der Anwendung. Das Weichgewebsmanagement für die Deckung dieser Membranen ist anspruchsvoll. Bei den resorbierbaren Membranen ist die Materialauswahl aufgrund der Degradationskinetik wichtig (187). Die polylaktid-polyglykolid Polymere kommen wegen ihrer erhöhten Azidität im Gewebe (84) und der Aktivierung von Fremdkörperriesenzellen nicht zur Anwendung (83, 85). Deshalb

sind die enzymatisch aufzusplittenden Kollagene porciner oder boviner Herkunft die aktuell bevorzugten Materialien.

Die Dehiszenzentstehung im Bereich des Lappenverschlusses wird bei den regenerativen Maßnahmen mit einer Häufigkeit angegeben, die – je nach Autor – zwischen 10% und nahezu 50% liegt. Die einer Dehiszenz folgende Exposition der Membranoberfläche setzt das Material den verschiedenen Reizen in der Mundhöhle aus. Aus Studien an nicht resorbierbaren Membranen ist bekannt, dass deren Oberfläche ein günstiges Substrat für Bakterienakkumulation und -penetration bietet (188-191). Die Anwendung dieser Membranen ist mit dem Risiko verbunden, das Augmentat im Fall einer Exposition aufgrund von Plaqueakkumulation und einer anschließenden Infektion komplett zu verlieren (192-194). Die Kollagenmembranen lassen auch im Fall einer Exposition gegenüber den oralen Mikroorganismen eine Besiedelung durch die Fibroblasten und die Epithelzellen auf der Oberfläche zu und bieten eine Möglichkeit der Sekundärheilung (195). Die Integration der Kollagenmembran in das Weichgewebe des Lappens ist bei Anwendung von nicht vernetztem Material schneller und vollständiger als bei den kreuzvernetzten Membranen. Die transmembranöse Kapillareinsprossung ist bei dem nativen Kollagen ebenfalls besser, andererseits ist das Material wenig kollagenaseresistent und unterliegt einer raschen Degradation im Fall einer Exposition (93, 97). Während bei einer In-vitro-Versuchsanordnung oder in einer tierexperimentellen Untersuchung diverse Materialeigenschaften zu unterschiedlichen Zeitpunkten getestet werden, können bei einer klinischen Anwendungsbeobachtung nur einige Parameter erfasst werden. In einem Hunderversuch zeigte der Vergleich zwischen einer nicht vernetzten Kollagenmembran und einer aus Polymeren hergestellten, dass unter beiden Membranen neuer Knochen gebildet - unter der Kollagenmembran aber signifikant mehr Weichgewebe gefunden wird (196). In der Studie wird angegeben, keine

Entzündungsreaktionen an den Membranen beobachtet zu haben. In der Literatur finden sich keine Berichte über eine klinische Anwendung einer solchen Polymermembran. Ein Vergleich von zwei resorbierbaren Membranen (Polyglaktin und nicht vernetztes Kollagen) mit der e-PTFE-Membran zeigt Nachteile für die Knochenneubildung an dem Knochenersatzmaterial unter der schnell resorbierenden Polyglaktin 910 Membran (95). Der Vergleich einer nicht vernetzten Kollagenmembran mit einer durch Aldehydzusätze vernetzten Membran zeigt in einem Hundexperiment keine Vorzüge der einen Membran gegenüber der anderen (92).

Rothamel und Mitarbeiter testeten die Anhaftung von Osteoblasten an verschiedenen resorbierbaren Membranen im Vergleich zu der am Kunststoff der Zellflasche. Die besten Werte erreichte die Kontrolle, die schlechtesten eine mit Hilfe eines Aldehydzusatzes vernetzte Kollagenmembran (197).

Eine neue Perspektive gibt die Anwendung von Polyethylenglykol als neues polymere Membranmaterial. Die ersten Studien zeigten positive Ergebnisse, weitere Studien müssen zeigen, ob die Materialeigenschaften diejenigen der Kollagenmembranen übertreffen können (198, 199).

4.2. Zytokompatibilität von Kollagen und e-PTFE Membranen mit den Zellen der Osteoblastenzelllinie In-vitro-.

Wir imitierten eine membranabgedeckte Defektsituation In-vitro- dadurch, dass die Substratzufuhr aus dem Medium für die Osteoblasten auf einer Membran ausschließlich durch die Diffusionskräfte zugelassen wurde. Als Testmembranen dienten die nicht vernetzte Kollagenmembran, die vernetzte Kollagenmembran und die e-PTFE Membran. Als Zielparameter wurde die Expression der osteoblastenspezifischen genetischen Differenzierungsmarker ausgewählt. Nach 7

und nach 21 Tagen der Kultivierung wurden die Zellen eingesammelt und deren Zelleistung durch Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion quantitativ analysiert. Die Osteoblasten aus der SAOS-2-Zelllinie zeigten in ihrer Differenzierung nach 7 und nach 21 Tagen keine Unterschiede hinsichtlich der Expression von alkalischer Phosphatase (ALP), cbfa-1 (RUNX-2), Knochensialoprotein (BSP-2) und Osteocalcin. Die Unterschiede in den Materialeigenschaften einzelner Membranen und in den Kontrollbedingungen haben keinen messbaren Einfluss auf die Expression der Zielgene demonstriert. Wir schlussfolgern, dass die Diffusionsernährung unter allen Versuchsbedingungen gleichwertig ist und die Vitalität der Zellen und ihre Zelleistung vergleichbar bleiben. Die lichtmikroskopische Untersuchung der Oberflächen zeigte mehrere Zellhaufen, die nach 21 Tagen der Kultivierung auf den beim Versuch verwendeten Kollagenmembranen haften geblieben waren. Obwohl das Sammeln der Zellen mit einem Schaber durchgeführt worden ist, ist die Anhaftung einzelner Zellen an der Membranoberfläche nicht zerstört worden.

Es gibt vergleichsweise wenig In-vitro-Untersuchungen zu den Diffusionseigenschaften einzelner gebräuchlicher Membranen. Die Gruppe um Wang hatte die frühe Anhaftung der Osteoblasten auf verschiedenen Membranen in den ersten Stunden der Kultivierung bzw. die Proliferation der PDL-Fibroblasten studiert (200, 201). In diesen ultrastrukturellen Studien wurde u.a. festgehalten, dass die Anhaftung an den e-PTFE Membranen sehr schwach war, selten wurden einzelne nach der Präparation verbliebene Zellen entdeckt. Eine andere Gruppe verglich verschiedene Kollagenmembranen mit dem Kunststoff der Kulturflasche hinsichtlich der Zellanhaftung und fand eine geringe Menge adhärenter Zellen auf den Membranen gegenüber einer großen Menge an Zellen, die in den Kulturflaschen anhafteten (197).

Die Auswahl der Zielparameter in unserer Studie stützt sich auf die Erkenntnis, dass eine Differenzierung von Osteoblasten mit der Expression der genetischen Information zur Produktion einzelner Proteine in zeitlicher Abfolge einhergeht (202, 203). In unserem Versuch wurden die Mengen der an das Medium abgegebenen Proteine nicht untersucht, die Expression der Gene in den Zellen lässt keine Schlussfolgerungen über die Unterschiede im Differenzierungsstadium der Zellen unter einzelnen Versuchsbedingungen zu.

4.3. Histologische Auswertung des unter Anwendung einer neuen Kollagenmembran – eingesetzt zum Schutz des partikulären Knochenersatzmaterials - gewonnenen Alveolarknochens. Eine randomisierte klinische Studie.

Diese klinisch-histologische Studie vergleicht die Augmentationsergebnisse unter einer als Goldstandard bezeichneten e-PTFE-Membran mit den Ergebnissen unter einer neuen kreuzvernetzten Kollagenmembran. Die histomorphometrische Auswertung wurde an Stanzbiopsien durchgeführt, die während des Zweiteingriffs für die Implantatpositionierung gewonnen wurden. Die Analyse definiert den Umfang des neu entstandenen Knochens an den Resten eines partikulären xenogenen Knochenersatzmaterials in der Experimentalgruppe unter der neuen Kollagenmembran im Vergleich zu dem in der Kontrollgruppe unter einer e-PTFE-Membran gebildeten Knochen. Die Flächenanteile des Knochens, der Markräume und der Reste des Ersatzmaterials in den Biopsien unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Dieses Ergebnis zusammen mit der lang anhaltenden Barrierequalität der neuen Kollagenmembran lassen den Schluss zu, dass die hier getestete Kombination aus dem bovinen deproteinierten Knochenmineral als Knochenersatzmaterial und einer kreuzvernetzten Kollagenmembran klinisch

gleichwertig ist zu der als Goldstandard bekannten Kombination aus Knochenersatzmaterial mit einem Anteil von autologem Knochen und einer e-PTFE Membran. Unter Berücksichtigung der prognostischen Unsicherheit, die von einer Exposition des Ersatzmaterials ausgeht, bietet die Kollagenmembran allerdings einige Vorteile.

Die Vorteile einer Membranabdeckung für die Menge neugebildeten Knochens bei Verwendung eines Knochenersatzmaterials zeigt eine tierexperimentelle Studie von Jung et al. aus dem Jahr 2006 (199). Eine Standardkombination sieht eine Transplantation eines autologen Knochenblocks in den Defektbereich, eine Fixation und die Abdeckung mit der e-PTFE-Membran vor (87, 103). Dadurch soll vorhersagbar eine laterale Augmentation erreicht werden. Die Alternativen sowohl im Bereich der Knochenersatzmaterialien als auch in der Membranauswahl sind vielfältig. Das deproteinierte bovine Knochenmineral (,DBBM') zählt zu den am besten dokumentierten Knochenersatzmaterialien (109, 158, 204, 205). Die Knochenapposition und -integration um das partikuläre Präparat sind so gut, dass es als geeignetes alleiniges Material für z.B. das Auffüllen der Sinuskavität bei einer Sinusbodenelevation vorgeschlagen wurde (206-208). Eine Resorption dieses Knochenersatzmaterials findet kaum statt, obwohl vereinzelte Osteoklasten auf der Oberfläche gefunden wurden (204). Ein möglicher Kontakt zwischen einem Rest des Knochenersatzmaterials und der Implantatoberfläche ist – vor allem beim zweizeitigen Herangehen – nicht kontrollierbar, er entsteht, wenn überhaupt, nur kurzfristig. Valentini et al. zeigten histologisch an einem explantierten Implantat, dass es zu einer vollständigen Umscheidung der Implantatoberfläche durch den Knochen kommt, der die Partikel des ,DBBM' abgrenzt (209).

Im Zusammenhang mit einer lateralen Augmentation werden Knochenersatzmaterialien regelmäßig in Kombination mit Anteilen vom autologen

Knochen eingesetzt. Die Arbeitsgruppe aus Amsterdam demonstrierte anhand von klinischen und histologischen Beobachtungen, dass autologe Knochentransplantate zwar einen optimalen körpereigenen Platzhalter bieten, die transplantierten Knochenzellen aber überwiegend verloren gehen und nicht dazu geeignet sind, osteoinduktive Impulse an die Umgebung auszusenden (107). Zitzmann und Mitarbeiter verwendeten BioOss allein für die Augmentation kleinerer Restdefekte an exponierten Implantatwänden und deckten sie wahlweise mit nicht vernetzten Kollagenmembranen oder den e-PTFE Membranen ab (93).

In unserer Studie wurde das BioOss-Material entweder mit der Gore-Tex-Membran oder mit der neuen kreuzvernetzten Kollagenmembran abgedeckt, um einen Kontakt der Zellen aus dem Weichgewebe mit dem Augmentat zu verhindern. Ein ähnliches Design zeigt die Studie von Norton und Mitarbeitern, die ebenfalls das BioOss als deproteiniertes bovines Mineral verwendeten und dazu eine nicht vernetzte Kollagenmembran einbrachten. Allerdings handelte es sich dort um das Augmentieren von Extraktionsalveolen, während in unserer Studie die Zahl der chronischen Defekte deutlich dominiert (210). Norton et al. verzichteten zwar auf eine Vergleichsgruppe; die histologische Auswertung zeigte auch in dieser Studie ein gutes appositionelles Knochenwachstum an den Knochenersatzpartikeln.

Die osteoinduktive Wirkung des rekombinant hergestellten Bone Morphogenetic Protein - 2 (BMP-2) oder eines BMP-7 wurden in zahlreichen Tierexperimenten bestätigt (211, 212). Die ersten klinischen Studien mit rekombinantem BMP-2 sind viel versprechend (213, 214) dennoch bleiben die Fragen nach einer korrekten Dosierung und einer tatsächlichen Wirkungsdauer offen. Trotz der Zulassung für die klinische Anwendung bei bestimmten orthopädischen Indikationen ist BMP-2 für die klinischen Zwecke in der Zahnmedizin erst kürzlich zugelassen worden.

Eine weitere Option bietet eine präzise dosierte lokale Applikation des Parathormons (PTH), die die Lebenszeit der aktiven Osteoblasten zu verlängern hilft (215). Der gegenwärtige Forschungsschwerpunkt liegt in der Entwicklung von Trägermaterialien, die eine steuerbare Aufnahme und eine kontinuierliche Abgabe unter einer konstanten Konzentration der Wirksubstanz ermöglichen (198, 216).

4.4. Calprotectin und N-terminales Telopeptid in der Sulkusflüssigkeit natürlicher Zähne und an Implantaten.

Diese Untersuchung überprüfte die Beständigkeit eines mit Hilfe von BioOss unter einer Membranabdeckung gebildeten Alveolarknochens. Die klinischen und die paraklinischen Parameter wurden an Implantaten und an natürlichen Zähnen erhoben und verglichen. Die Bestimmung des Calprotectinspiegels in der Sulkusflüssigkeit beider Kompartimente diente der Beurteilung des Entzündungszustandes; die Menge des N-terminalen Telopeptids gibt Auskunft über den aktuellen Grad des Kollagenumsatzes. Es wurden die Implantate nachuntersucht, deren Implantationsstelle in der vorangegangenen Studie (siehe Friedmann et al., 183) für die Biopsieentnahme ausgewählt wurde.

In einer Untersuchung an Morbus-Paget-Erkrankten bestätigten Clemens und Mitarbeiter 1997, dass das N-terminale Telopeptid (NTx) ein geeigneter Marker für eine lokale Erhöhung der Kollagenabbaurate durch Osteoklasten ist (217). Der Marker wird u.a. eingesetzt, um die Kollagenumsatzraten von postmenopausalen osteoporotischen Frauen, die unter einer Alendronattherapie stehen, zu bestimmen (217). Männliche Probanden weisen schwankende Werte für NTx/Kreatinin in Abhängigkeit von ihrer Alterstufe auf (218). Der Marker wurde als ein sensitiver Indikator für lokale Umbauvorgänge im Bereich des marginalen Knochens bei der Parodontitis eingeführt (219). Die Bestimmung des zweiten Kollagenabbauprodukts,

der CrossLaps vom C-terminalen Ende der Kollagenfaser zeigte keine Unterschiede zwischen dem gingivalen und dem periimplantären crevikulären Fluid (GCF / PCF) (220).

Calprotectin ist als ein verlässlicher Entzündungsmarker aus der Darmdiagnostik bekannt (221, 222) und wird regelmässig in der Sulkussflüssigkeit oder in den aktivierten Keratinozyten nachgewiesen (223-226). Die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten während einer etablierten Gingivitis und einer Parodontitis geht mit einer Erhöhung der gemessenen Calprotectinmengen im Sulkusfluid einher (227, 228). Die In-vitro-Stimulation der humanen Epithelzellen, der aus der peripheren Blutbahn isolierten Monozyten und der neutrophilen Granulozyten durch die parodontalpathogenen Keime wie *Porphyromonas gingivalis* oder *Fusobacterium nucleatum* resultierte in einer Steigerung der von diesen Zellen sezernierten Calprotectinmenge (229-231).

Die klinischen und die radiographischen Parameter zeigten stabile periimplantäre Verhältnisse während der ersten drei Jahre der Implantatfunktion an allen untersuchten Implantaten unserer Studie. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem einer prospektiv angelegten Studie von Christensens et al., in der eine Stabilität der klinischen Parameter im gleichen Untersuchungszeitraum nur bei 70% der Implantate erreicht wurde. Da diese Studie sowohl die zweiphasige als auch die einphasige Augmentations-Implantationsmethode berücksichtigte, können diese methodischen Abweichungen die Begründung für das nachteilige Ergebnis sein (232). In einer über fünf Jahre angelegten retrospektiven Untersuchung wurden die Erfolgs- und die Überlebensraten für die in augmentierten Knochen und für die in den körpereigenen Knochen eingebrachten Implantate gleich hoch angegeben (233). Die klinische Stabilität des Augmentationsergebnisses wird auch in den Nachuntersuchungen der Gruppe von Zitzmann und Fugazzotto berichtet (234, 235).

Die ähnlich hohen Erfolgs- und Überlebensstatistiken – zwischen 98 und 95% – aus diesen Studien dürfen nicht über die deutlichen Unterschiede in den Augmentationsprotokollen hinwegtäuschen. Auch in Hinsicht auf die verwendeten Materialien und die Implantationszeitpunkte sind diese beiden Nachuntersuchungen weitgehend heterogen.

Obwohl die klinischen Parameter stabil bleiben, stiegen die NTx-Werte zwischen dem 1. und dem 2. Nachuntersuchungszeitpunkt. Der Anstieg lag ähnlich hoch in der PCF wie in der GCF. Der Widerspruch zwischen der Reduktion der Blutungsneigung um die Implantate als klinischer Entzündungsparameter und bei einem gleichzeitigen Anstieg des NTx-Spiegels in der PCF kann nicht geklärt werden, da die Erhebung sich nur auf die Messungen in der Sulkusflüssigkeit beschränkt. Die Bestimmung der allgemeinen Umsatzrate des NTx erfordert die Auswertung von Urinproben, um die Clearance rate des NTx zu erfassen.

Die Daten aus den Studien an Parodontitis- und an Gingivitispatienten lassen erkennen, dass mit der Abnahme der Entzündungsintensität und der damit einhergehenden Reduktion der Sulkusflüssigkeit die Calprotectinbestimmung zu höheren Schwankungen neigt (228, 236). Die Calprotectinmengen zeigten im Beobachtungszeitraum einen inhomogenen Verlauf. Die Kontinuität der meisten klinischen Parameter signalisiert weitgehend gesunde Verhältnisse an den für die Sulkusfluidanalyse ausgewählten Stellen. Die Häufigkeit der Sondierungsblutung ging an den Zähnen zwischen der 1. und der 2. Messung deutlich zurück – eine Verbesserung, die an den Implantaten allerdings ausblieb. Dennoch ergaben die Werte für Calprotectin und andere Parameter keine statistisch signifikante Korrelation. Die prognostische Aussage der in der GCF und in der PCF vorgefundenen Menge an Calprotectin hinsichtlich einer Entzündungspräsenz ist in

dieser Studie als kritisch zu bewerten – eine mögliche Folge der hohen Standardabweichung und einer geringen Probandenzahl.

Einen weiteren Hinweis auf den Zusammenhang zwischen der messbaren Aktivität der neutrophilen Granulozyten und der Progression einer periimplantären Entzündung liefert die Studie von Liskmann und Mitarbeitern (139).

Von weiteren Studien zur Überprüfung einer Assoziation zwischen dem NTx-Umsatz und der Entwicklung klinischer Parameter ist aufgrund erheblicher Lieferschwierigkeiten für diesen Test abgesehen worden.

4.5. Calprotectin- und Myeloperoxidasespiegel im Therapieverlauf einer generalisierten aggressiven Parodontitis.

In dieser Studie sollte das Verhältnis zwischen der in der Sulkusflüssigkeit bestimmten Myeloperoxidasekonzentration (MPO-Konzentration) und der gemessenen Menge des Calprotectins longitudinal während und bis zu 6 Monaten nach einer Therapie bei Patienten mit einer aggressiven Form der Parodontitis ermittelt werden.

Cao und Smith fanden eine Abhängigkeit der im Sulkusfluid gemessenen Myeloperoxidasemenge vom Grad der vorherrschenden gingivalen oder parodontalen Entzündung (237). Die Gruppe von Buchmann und Mitarbeitern fand bei Patienten aller Parodontitisformen vor der Therapie eine deutlich erhöhte Myeloperoxidasemenge, die sich während der Ausheilung signifikant rückläufig war (238-240). Die Beziehung zwischen der lokalen Leukozytenaktivität und der Myeloperoxidase in der Sulkusflüssigkeit vor, während und nach einer Parodontistherapie bei Patienten mit einer chronischen Parodontitis stellten ebenfalls Buchmann und Mitarbeiter her (239). Liskmann und Mitarbeiter fanden ähnliche Reaktionsmuster in den parodontalen und periimplantären Geweben

hinsichtlich der Myeloperoxidaseaktivität und bestätigten eine Korrelation mit der Aktivität der neutrophilen Granulozyten (139).

Das Calprotectin wird von den oralen Keratinozyten, den Epithelzellen, den neutrophilen Granulozyten und Makrophagen sezerniert und in den Faecis, dem Zahnstein und dem Sulkusfluid vorgefunden (222, 224, 231, 241, 242). Die Mengenangaben des Calprotectins im Sulkusfluid beziehen sich in vielen Fällen auf Werte, die im Rahmen von Querschnittsuntersuchungen bestimmt wurden (226, 228). Die ersten Longitudinaldaten zum Calprotectingehalt im Sulkusfluid lieferte eine Studie mit experimentell ausgelösten Gingivitis (236).

In der vorliegenden Untersuchung ist der Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Parametern am Anfang und kurz nach der Therapie in den an tiefen Stellen gewonnenen Proben hoch signifikant. In den Proben, die an Stellen gesammelt wurden, die keine erhöhte Sondierungstiefe aufwiesen, fehlt eine solche Signifikanz. Unter Berücksichtigung einer ähnlichen Entwicklung der MPO-Werte in der posttherapeutischen Verlaufskontrolle der chronischen Parodontitis gehen wir in erster Linie von einer durch die entzündungsbedingte Aktivierung der neutrophilen Granulozyten verursachten Erhöhung der Calprotectinmenge im Sulkusfluid aus.

Die prognostischen Parameter für eine Rezidivfreiheit in der Parodontologie sind sehr unzuverlässig. Die Blutung nach einer Sondierung ist das Kriterium für eine Therapieentscheidung während einer Recall-Kontroll Sitzung. Dieser Parameter besitzt allerdings eine geringe Sensitivität (243). Die hohe Spezifität der Blutung nach Sondierung aber lässt bei der Abwesenheit einer Blutung eine gesunde Situation erwarten (244). Ein Schnelltest, der einen sensitiv reagierenden paraklinischen Parameter im Sulkusfluid bestimmt, bringt erhebliche Vorteile in der Verlaufskontrolle und in der Prognosestellung für die betroffenen Parodontitis- und Periimplantitispatienten.

In Gastroenterologie ist die Schnelldiagnostik der Darmrezidive anhand der Calprotectinbestimmung in den Stuhlproben etabliert. Die Validierung eines ähnlichen Schnelltests für Sulkusfluidproben in Korrelation zu den Ergebnissen aus den ELISA-Messungen sowohl im Sulkusfluid als auch im Serum innerhalb einer groß angelegten Longitudinalstudie kann helfen, einen tatsächlich prädiktiv aussagekräftigen Parameter für die Früherkennung eines parodontalen oder eines periimplantären Rezidivs zu entwickeln.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die klinisch evidente Verbesserung des Entzündungszustandes und der Sondierungstiefen innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapieabschluss bei Patienten der chronischen Parodontitisgruppe. Das longitudinale Erfassen der paraklinischen Daten liefert die Möglichkeit eines Abgleichs mit den Daten, die in anderen Parodontitisformen bzw. anderen Patientengruppen zu den gleichen Zeitpunkten gewonnen wurden.

4.6. Die Anhaftung von Osteoblasten an einer rauhen, kontaminierten und mit einem Er:YAG-Laser behandelten Titanoberfläche In-vitro-.

Das Ziel dieser Untersuchung ist die Wiederherstellung einer biologisch akzeptablen Implantatoberfläche nach einer bakteriellen Kontamination.

Die Bearbeitung einer Titanoberfläche mit einem Er:YAG-Laser löst kaum messbare Oberflächenveränderungen aus (245). Die Autoren fanden die gleiche Anzahl anhaftender Osteoblasten auf der laserbestrahlten Titanoberfläche wie auf einer unbearbeiteten. Yamaguchi und Mitarbeiter demonstrierten die Effektivität des Er:YAG-Lasers an kontaminierten Zahnwurzeloberflächen (246), während in der Therapie der Periimplantitis zunächst der CO₂-Laser experimentell zum Einsatz kam (177, 247). Die Bioakzeptanz einer bereits kontaminierten Implantatwand hinsichtlich einer Wiederanhaftung von Knochenzellen ist – zumindest im Tierexperiment – von

der Oberflächentopographie des Implantats abhängig. Schou et al. demonstrierten eine erfolgreiche Behandlung durch das Abwischen der Oberfläche mit einem Gazestreifen, der mit Chlorhexidin oder mit einer sterilen Kochsalzlösung getränkt wurde (172). Die Kombination einer solchen Dekontamination mit der Applikation von autologem Knochen und einer Membranabdeckung ergibt die beste Re-Osseointegration in einem Periimplantitismodell am Affen (174-176). Eine effektive Dekontamination zeigte auch die Gruppe von Persson in einem Periimplantitismodell am Hund (173), obwohl die gleiche Gruppe in einer Untersuchung mit verschiedenen Bearbeitungsprotokollen aus dem Jahr 1999 keine Reintegration an der Titanoberfläche vorfand (169).

Die Effektivität des Er:YAG-Lasers in der Behandlung periimplantärer Defekte im Vergleich zur mechanischen und antiseptischen Behandlung in der Kontrollgruppe wurde von Schwarz et al. klinisch anhand der Veränderungen der Sondierungstiefen und der Blutungsneigung geprüft (178). Die Reduktion der Sondierungstiefe in beiden Gruppen fiel klinisch gering und statistisch nicht signifikant aus, die Blutungshäufigkeit war in der Testgruppe signifikant rückläufig. Die Gruppe um Schwarz setzte den Er:YAG-Laser in einem nicht-chirurgischen Modus ein; es wurde ohne eine Lappenbildung behandelt. Ein optimaler Zugang des Laserstrahls in einem 90° Winkel zu der kontaminierten Implantatoberfläche ist so kaum realisierbar.

Unser Ergebnis demonstriert, dass nach einer kompletten Bestrahlung aller kontaminierten Flächen eine erneute Anhaftung der Osteoblasten an der Titanoberfläche In-vitro- möglich ist. Die Qualität der wiederanhaftenden Zellen wurde dabei durch die Vitalitätsprüfung und durch den PCR-Nachweis von RUNX-2 bestätigt. Die Expression dieses Markers ist der entscheidende Schritt in der Differenzierung der Vorläuferzellen zu reifen Osteoblasten (202, 203).

Das Verfahren der Oberflächenbearbeitung mit dem Er:YAG-Laser zeigt erste Erfolge in der klinischen Anwendung; die Defektmorphologie stellt den entscheidenden Faktor für die Effizienz dieser Behandlungsmaßnahme dar.

5. Summery

Dental osseous implants achieve survival and success rates exceeding 90% over a period of more than 15 years of observation. High predictability in combination with high safety standards of the treatment concept allow continuous extension of the list with indications. Various local and also systemic disorders which had been considered as absolute contraindications a decade ago are meanwhile widely accepted being temporary. Cases sufferring from severe loss of alveolar bone without any possibility of an implant installation will be now regularly augmented in deficient areas by means of Guided Bone Regeneration, autogenous bone transplantation, etc. for creating a adaqueate recipient site for an implant placement. These extended treatment modalities gave raise to a whole research branch investigating bone cell biology and bone matabolism. Die regenerative Ausheilung eines Knochendefektes im Bereich des Alveolarknochens ist unter Anwendung unterschiedlicher Materialien möglich. Entscheidend ist, eine Auswahl und die weitgehend optimale Kombination der verfügbaren Materialien zu treffen, um die Zuverlässigkeit des Verfahrens und die Prognose der enossalen Implantate zu gewährleisten. Wir untersuchten klinisch und histologisch eine kreuzvernetzte Kollagenmembran in Kombination mit einem Knochenersatzmaterial bovinen Ursprungs bei der präimplantologischen Augmentation zahnloser Kieferabschnitte. Die klinischen Beobachtungen zeigten eine komplikationsarme Einheilung der Weichgewebe in den Operationsgebieten. Die verwendete Kollagenmembran erwies sich als eine sichere Barriere und führte selbst im Falle einer Freilegung nicht zu einer spürbaren Entzündungsreaktion. In keinem dieser Fälle kam es zu einer vorzeitigen Intervention, vielmehr haben sich alle exponierten Bereiche durch eine Heilung per sekundam geschlossen. Die Gewebeakzeptanz einer Kollagenmembran wird charakterisiert durch die Einlagerungsfähigkeit des Kollagens in das

Weichgewebe; unseren In-vitro-Beobachtungen nach ist diese Eigenschaft für die Membranfunktion nachrangig. In-vitro zeigten die Osteoblasten, die auf verschiedenen Membranen positioniert und dabei lediglich durch die Diffusion ernährt wurden, ähnliche Differenzierungsmuster nach 21 Tagen der Kultivierung, wie die Zellen im Kontrollmedium. Der neu generierte Knochen, der an den Knochenersatzmaterialpartikeln appositionell entstanden ist, ist sowohl unter der neuen Testmembran als auch unter einer als Goldstandard bekannten e-PTFE-Membran in ähnlich hoher Menge entstanden. Die e-PTFE-Membran zeichnet sich im Fall einer Exposition dadurch aus, dass eine Entzündungsreaktion aufgrund der Plaqueadhärenz das ganze Regenerationsergebnis in Frage stellen kann. Die von uns vorgeschlagene Kombination verzichtet auf den Zusatz autologen Knochens, da die osteokonduktiven Eigenschaften des Knochenersatzmaterials als ausreichend angesehen werden und das augmentative Vorgehen insgesamt vereinfacht werden soll.

Neben einer verlässlichen Qualität ist die räumliche Stabilität des Augmentationsergebnisses für das Einbringen eines Implantates bei einem zweiphasigen Verfahren wichtig. Wird an einem eingesetzten Implantat ein Knochendefizit einzeitig aufgefüllt, sollte die Vorhersagbarkeit der knöchernen Integration der exponierten Implantatfläche gewährleistet sein. Erst der Umbau des Augmentats in der Remodeling-Phase während der Implantatfunktion unter Belastung gibt die endgültige Auskunft über die Stabilität der erreichten Verhältnisse. Wir haben die Knochenumbau- bzw. -abbauvorgänge anhand von klinischen Daten sowie der Parameter des Knochenmetabolismus und der Entzündung an den in einen augmentierten Knochen eingebrachten Implantaten und – im Vergleich – an natürlichen Zähnen nachverfolgt. Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede in der Entwicklung der erhobenen Verlaufparameter zwischen den eigenen Zähnen und

den Implantaten, die bis zu drei Jahre unter Belastung in einem vorher augmentierten Knochen in 22 Patienten funktionieren. Diese Patienten gehören zu der Gruppe ehemals an einer Parodontitis erkrankter Patienten, die nach der Therapie dank eines regelmäßigen Kontroll- und Nachsorgesystems über Jahre als parodontal stabil anzusehen sind. Die klinischen Entzündungsparameter für die Beurteilung der Zahnfleisch- und der Taschensituation sind nicht sensitiv genug, um ein Frühstadium der Entzündungsreaktion zu identifizieren. Die Analyse der paraklinischen Parameter aus dem Sulkusfluid bietet mit der Auswahl des Calprotectins die Möglichkeit, die Aktivität neutrophiler Granulozyten zu erfassen. Da diese Zellen als erste in der Abwehrkette ihre Aktivität steigern und im Bereich des Zahnsulkus in großer Menge vorhanden sind, kann die Schwankung der Calprotectinmenge als Marker für eine frühe Entzündungsstufe verwendet werden.

Das Verhältnis zwischen dem im Sulkusfluid enthaltenen Calprotectin und der Aktivität der Myeloperoxidase, einem für die neutrophilen Granulozyten charakteristischen Enzym, ist von uns in einer Longitudinalbeobachtung untersucht worden. Die gefundenen Korrelationen lassen die Schlussfolgerung zu, dass es sich bei dem im Sulkusfluid gemessenen Calprotectin um ein von Granulozyten, die durch die Zytokineinwirkung aktiviert werden, freigesetztes Protein handelt.

Künftige Studien müssen an großen Patientengruppen die Zuverlässigkeit dieses Parameters longitudinal bestätigen. Neben einem Schnelltest für die Calprotectinbestimmung in den Stuhlproben für die z.B. an einem Morbus *Crohn* Erkrankten, der eine Schnelldiagnostik hinsichtlich einer Rezidiventwicklung ermöglicht, kann über seine Validierung für das Sulkusfluid nachgedacht werden.

Das Risiko der Entstehung einer Periimplantitis steigt proportional zu der jährlich wachsenden Zahl der inserierten Implantate. Wenn auch der augmentierte Knochen – solange weitgehend die Entzündungsfreiheit vorherrscht – stabil bleibt, leiden im

Falle einer persistierenden Entzündung nicht allein die augmentierten, sondern auch die ortständig vorhandenen periimplantären Gewebe unter Destruktionserscheinungen. Eine solche Entzündung führt zu einer mikrobiellen Kontamination der periimplantären Umgebung und der exponierten Implantatoberfläche. Diese Oberfläche lässt sich mit nur wenig Effizienz dekontaminieren oder reinigen. Dabei ist erst eine Wiederherstellung der entzündungsbedingt zerstörten Knochen-Implantatkontakte ein definitives Therapieergebnis. Hier zeigen die Tierexperimente der letzten Jahre erste Therapieerfolge. Die größten Schwierigkeiten für einen vorhersagbaren Therapieerfolg stellen Unregelmäßigkeiten rauher Implantatoberflächen dar. Die Bearbeitung mit Hilfe eines Er:YAG-Lasers bietet die größten Vorteile vor vielen anderen Alternativen. Die Energie des Lasers lässt die Kühlflüssigkeit an der Oberfläche verdampfen, die bearbeitete Oberfläche bleibt nahezu unberührt. Die Wiederanhaftung der vitalen Osteoblasten demonstriert, dass die Implantatoberfläche nicht nur frei von Bakterien sondern auch effektiv von den Toxinen befreit wird, wenn unter optimalen Bedingungen gearbeitet werden kann. Die optimalen Bedingungen bedeuten einen Zugang zur Implantatoberfläche in einem 90° Winkel. In der klinischen Anwendung ist ein solcher Zugang zu den tiefen kraterförmigen Knochendefekten an runden Implantatoberflächen selten möglich. Die klinische Erprobung erbrachte zwar einige positive Resultate, sofern die Defektmorphologie günstig war, eine klinische Fallserie oder eine kontrollierte Studie stehen allerdings noch aus. Die weitere Entwicklung sowohl auf dem Knochenersatzmaterialsektor als auch im Bereich der resorbierbaren Trägermaterialien, die die Bindungswerten für die Kopplung von aktiven Molekülen vorhalten, kann die Forschungsaktivitäten sowohl auf dem Gebiet der Knochenaugmentations als auch der Therapie der Folgen einer periimplantären Entzündung in nächster Zukunft wesentlich beeinflussen.

6. Abkürzungen

DBBM:	Deproteinisiertes bovines Knochenmineral (BioOss®)
β-TCP:	β-Tricalciumphosphat
e-PTFE:	expandiertes Polytetrafluorethylen
Er:YAG-Laser:	Erbium-YAG-Laser
CO ₂ -Laser:	Kohlendioxid-Laser
MPO:	Myeloperoxidase

7. Literatur

1. Schroeder HE. *Orale Strukturbiologie*. 2 ed. Stuttgart: Thieme; 1982.
2. Egelberg J. The topography and permeability of vessels at the dento-gingival junction in dogs. *J Periodontal Res*. 1967;1:1-39.
3. Lindhe J, Karring ES. *Anatomy of the Periodontium*. In: Lindhe J, Karring ES, Lang NP, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3 ed. Copenhagen: Munksgaard; 1998. p. 19-68.
4. Brill N, Krasse H. Effect of mechanical stimulation on flow of tissue fluid through gingival pocket epithelium. *Acta Odontol Scand*. 1959;17:115-30.
5. Brill N, Krasse H. The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontol Scand*. 1958;16:233-245.
6. Egelberg J. Diffusion of histamine into the gingival crevice and through the crevicular epithelium. *Acta Odontol Scand*. 1963; 21:271-82.
7. Brill H, Björn H. Passage of tissue fluid into human gingival pockets. . *Acta Odontol Scand* 1959;17:11-21.
8. Brill N. Removal of particles and bacteria from gingival pockets by tissue fluids. *Acta Odontol Scand* 1959;17:431-40.
9. Egelberg J. The blood vessels of the dento-gingival junction. *J Periodontal Res*. 1966;1:163-79.
10. Egelberg J. Permeability of the dento-gingival blood vessels. 1. Application of the vascular labelling method and gingival fluid measurements. *J Periodontal Res*. 1966;1:180-191.
11. Egelberg J. Permeability of the dento-gingival blood vessels. II. Clinically healthy gingivae. *J Periodontal Res*. 1966;1:276-286.

12. Egelberg J. Permeability of the dento-gingival blood vessels. IV. Effect of histamine on vessels in clinically healthy and chronically inflamed gingivae. *J Periodontal Res.* 1966;1:297-302.
13. Egelberg J. Permeability of the dento-gingival blood vessels. 3. Chronically inflamed gingivae. *J Periodontal Res.* 1966;1:287-96.
14. Bowles D, Mühlemann HR. Effects on gingival fluid of periodontal ligament trauma. *Helv Odontol Acta.* 1971;15:58-60.
15. Cimasoni G. Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci.* 1983;12:III-VII, 1-152.
16. Curtis MA, Griffiths GS, Price SJ, Coulthurst SK, Johnson NW. The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation. *J Clin Periodontol.* 1988;15:628-32.
17. Curtis MA, Sterne JA, Price SJ, Griffiths GS, Coulthurst SK, Wilton JM, et al. The protein composition of gingival crevicular fluid sampled from male adolescents with no destructive periodontitis: baseline data of a longitudinal study. *J Periodontal Res.* 1990;25:6-16.
18. Egelberg J. Cellular elements in gingival pocket fluid. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:283-287.
19. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000.* 2003;31:43-54.
20. Bang JS, Cimasoni G. Total protein in human crevicular fluid. *J Dent Res.* 1971; 1683.
21. Bijl P, Dreyer WP, Grobler SR. The periotron gingival crevicular fluid meter. An assessment of three different instruments. *J Periodont Res.* 1986;21:39 - 44.
22. Chapple IL, Cross IA, Glenwright HD, Matthews JB. Calibration and reliability of the Periotron 6000 for individual gingival crevicular fluid samples. *J Periodontal Res.* 1995;30:73-9.

23. Egelberg J. Gingival exudate measurements for evaluation of inflammatory changes of the gingivae. *Odont Revy.* 1964;15:381-398.
24. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003;31:32-42.
25. Griffiths GS, Sterne JA, Wilton JM, Eaton KA, Johnson NW. Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *J Clin Periodontol.* 1992;19:464-470.
26. Hancock EB, Cray RJ, O'Leary TJ. The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation. A clinical and histologic study. *J Periodontol.* 1979;50:13-19.
27. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-551.
28. Silness J, Løe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.
29. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol.* 2001;183:3770-3783.
30. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997;14:12-32.
31. Marsh PD, Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol.* 1995;15:169-175.
32. Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, Caldwell D, Korber D, James G. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol.* 1994;176:2137-2142.
33. Bernimoulin JP. Recent concepts in plaque formation. *J Clin Periodontol.* 2003;30:7-9.

34. Wecke J, Kersten T, Madela K, Moter A, Gbel U, Friedmann A, et al. A novel technique for monitoring the development of bacterial biofilms in human periodontal pockets. *FEMS Microbiology Letters*. 2000;191:95-101.
35. Listgarten MA. The structure of dental plaque. *Periodontology* 2000. 1994;5:52-65.
36. Weiss EI, Shanitzki B, Dotan M, Ganeshkumar N, Kolenbrander PE, Metzger Z. Attachment of *Fusobacterium nucleatum* PK1594 to mammalian cells and its coaggregation with periodontopathogenic bacteria are mediated by the same galactose-binding adhesin. *Oral Microbiol Immunol*. 2000;15:371-377.
37. Tanner A, Kent R, Maiden MF, Taubman MA. Clinical, microbiological and immunological profile of healthy, gingivitis and putative active periodontal subjects. *J Periodontal Res*. 1996; 31:195-204.
38. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Le H. Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res*. 1966;1:1-13.
39. Le H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in Man. *J Periodontol*. 1965;36:177-87.
40. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1993;2:57-71.
41. Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Köln: Deutscher Zahnrzte Verlag; 2006.
42. Page RC. Milestones in periodontal research and the remaining critical issues. *J Periodontal Res*. 1999;34:331-339.
43. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997;14:9-11.

44. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997;14:173-201.
45. Dzink JL, Tanner ACR, Haffajee AD, Socransky SS. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. *J Clin Periodontol*. 1985;12:648-659.
46. Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T, Haffajee A, Socransky SS. Longitudinal changes in periodontal disease in untreated subjects. *J Clin Periodontol*. 1989;16:662-670.
47. Schatzle M, L oe H, Lang NP, Heitz-Mayfield LJ, Burgin W, Anerud A, et al. Clinical course of chronic periodontitis. III. Patterns, variations and risks of attachment loss. *J Clin Periodontol*. 2003;30:909-918.
48. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:134-144.
49. Listgarten MA. Nature of periodontal diseases: Pathogenic mechanisms. *J Periodont Res*. 1987;22:172-178.
50. Zee van der E, Everts V, Beertsen W. Cytocines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*. 1997;24:297-305.
51. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone* 1999;25:255-259.
52. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol*. 2006;169:987-998.

53. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol.* 2005;76(11 Suppl):2033-2041.
54. Parameters of Care. American Academy of Periodontology. *J Periodontol.* 2000;71(5 Suppl):i-ii, 847-883.
55. Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6.
56. Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandestein GE, Dahlberg WH, Williams BL, et al. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol.* 1983;54:197-209.
57. Hock JM, Krishnan V, Onyia JE, Bidwell JP, Milas J, Stanislaus D. Osteoblast apoptosis and bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2001;16:975-984.
58. Frost HM. Wolff's law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod.* 1994;64:175-188.
59. Ten Cate AR. Hard Tissue Formation and Destruction. In: Ten Cate AR, editor. *Oral Histology: development, structure and function.* 5 ed. Toronto: Mosby; 1996. p. 69-78.
60. Atwood DA. Reduction of residual ridges: a major oral disease entity. *J Prosthet Dent.* 1971;26:266-279.
61. Atwood DA, Coy WA. Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges. *J Prosthet Dent.* 1971;26:280-295.
62. Araujo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005;32:212-218.
63. Araujo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005;32:645-652.

64. Botticelli D, Berglundh T, Persson LG, Lindhe J. Bone regeneration at implants with turned or rough surfaces in self-contained defects. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005;32:448-455.
65. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003;23:313-323.
66. Hammerle CH, Karring T. Guided bone regeneration at oral implant sites. *Periodontol 2000.* 1998;17:151-175.
67. Schmid J, Hammerle CH, Olah AJ, Lang NP. Membrane permeability is unnecessary for guided generation of new bone. An experimental study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res.* 1994;5:125-130.
68. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284:143-147.
69. Hammerle CH, Schmid J, Olah AJ, Lang NP. A novel model system for the study of experimental guided bone formation in humans. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7:38-47.
70. Schmid J, Hammerle CH, Fluckiger L, Winkler JR, Olah AJ, Gogolewski S, et al. Blood-filled spaces with and without filler materials in guided bone regeneration. A comparative experimental study in the rabbit using bioresorbable membranes. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8:75-81.
71. Strietzel FP, Nowak M, Kuchler I, Friedmann A. Peri-implant alveolar bone loss with respect to bone quality after use of the osteotome technique: results of a retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13:508-513.
72. Ilizarov GA. [Basic principles of transosseous compression and distraction osteosynthesis]. *Ortop Travmatol Protez.* 1971;32:7-15.

73. McAllister BS. Histologic and radiographic evidence of vertical ridge augmentation utilizing distraction osteogenesis: 10 consecutively placed distractors. *J Periodontol.* 2001;72:1767-1779.
74. Raghoobar GM, Liem RS, Vissink A. Vertical distraction of the severely resorbed edentulous mandible. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13:558-565.
75. Zaffe D, Bertoldi C, Palumbo C, Consolo U. Morphofunctional and clinical study on mandibular alveolar distraction osteogenesis. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13:550-557.
76. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1988;81:672-676.
77. Kostopoulos L, Karring T. Augmentation of the rat mandible using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 1994;5:75-82.
78. Nevins M, Mellonig JT, Clem DS, 3rd, Reiser GM, Buser DA. Implants in regenerated bone: long-term survival. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1998;18:34-45.
79. 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;4:19-25.
80. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Alveolar ridge augmentation using a resorbable copolymer membrane and autogenous bone grafts. An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13:203-213.
81. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Alveolar ridge augmentation by combining autogenous mandibular bone grafts and non-resorbable membranes. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13:185-191.
82. Lundgren AK, Lundgren D, Sennerby L, Taylor A, Gottlow J, Nyman S. Augmentation of skull bone using a bioresorbable barrier supported by autologous

bone grafts. An intra-individual study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8:90-95.

83. Hürzeler MB, Zuhr O, Schenk G, Schoberer U, Wachtel H, Bolz W. Distraction osteogenesis: a treatment tool to improve baseline conditions for esthetic restorations on immediately placed dental implants--a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2002;22:451-461.

84. Hutmacher D, Hürzeler MB, Schliephake H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR Applications. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11:667-678.

85. von Arx T, Broggin N, Jensen SS, Bornstein MM, Schenk RK, Buser D. Membrane durability and tissue response of different bioresorbable barrier membranes: a histologic study in the rabbit calvarium. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20:843-853.

86. Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1993;13:29-45.

87. Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk R. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54:420-32.

88. Simion M, Fontana F, Rasperini G, Maiorana C. Long-term evaluation of osseointegrated implants placed in sites augmented with sinus floor elevation associated with vertical ridge augmentation: a retrospective study of 38 consecutive implants with 1- to 7-year follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2004;24:208-221.

89. Simion M, Jovanovic SA, Tinti C, Benfenati SP. Long-term evaluation of osseointegrated implants inserted at the time or after vertical ridge augmentation. A

retrospective study on 123 implants with 1-5 year follow-up. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:35-45.

90. von Arx T, Kurt B. Implant placement and simultaneous ridge augmentation using autogenous bone and a micro titanium mesh: a prospective clinical study with 20 implants. *Clin Oral Impl Res.* 1999;10:24-33.

91. Carpio L, Loza J, Lynch S, Genco R. Guided bone regeneration around endosseous implants with anorganic bovine bone mineral. A randomized controlled trial comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers. *J Periodontol.* 2000;71:1743-1749.

92. Oh TJ, Meraw SJ, Lee EJ, Giannobile WV, Wang HL. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:80-90.

93. 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;12:844-852.

94. Aaboe M, Pinholt EM, Schou S, Hjorting-Hansen E. Incomplete bone regeneration of rabbit calvarial defects using different membranes. *Clin Oral Implants Res.* 1998;9:313-320.

95. 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;11:51-58.

96. Busenlechner D, Kantor M, Tangl S, Tepper G, Zechner W, Haas R, et al. Alveolar ridge augmentation with a prototype trilayer membrane and various bone grafts: a histomorphometric study in baboons. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16:220-227.

-
97. Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16:210-219.
98. Simion M, Misitano U, Gionso L, Salvato A. Treatment of Dehiscences and Fenestrations Around Dental Implants Using Resorbable and Nonresorbable Membranes Associated With Bone Autografts: A Comparative Clinical Study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12:159-167.
99. Hockers T, Abendsur D, Valentini P, Legrand R, Hämmerle CHF. The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. A study in beagle dogs. *Clin Oral Impl Res.* 1999;10:487-498.
100. Merkx MA, Maltha JC, Freihofer HP, Kuijpers-Jagtman AM. Incorporation of particulated bone implants in the facial skeleton. Incorporation of three types of bone block implants in the facial skeleton. *Biomaterials.* 1999;20:2029-2035.
101. Merkx MA, Maltha JC, Freihofer HP, Kuijpers-Jagtman AM. Incorporation of three types of bone block implants in the facial skeleton. *Biomaterials.* 1999;20:639-645.
102. von Arx T, Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Buser D. Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic and histomorphometric pilot study in the canine mandible. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:260-269.
103. von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:359-366.

-
104. Ouhayoun J-P. Bone grafts and biomaterials used as bone graft substitutes. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J, editors. Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology. Berlin: Quintessenz Verlag; 1997. p. 313-358.
105. Schwartz Z, Weesner T, van Dijk S, Cochran DL, Mellonig JT, Lohmann CH, et al. Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation. *J Periodontol.* 2000;71:1258-1269.
106. Donos N, Kostopoulos L, Karring T. Augmentation of the mandible with GTR and onlay cortical bone grafting. An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13:175-184.
107. Zerbo IR, de Lange GL, Joldersma M, Bronckers AL, Burger EH. Fate of monocortical bone blocks grafted in the human maxilla: a histological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:759-766.
108. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11:55-66.
109. Jensen SS, Broggin N, Hjorting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:237-243.
110. Artzi Z, Kozlovsky A, Nemcovsky CE, 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.* 2005;32:193-199.
111. Groeneveld EH, van den Bergh JP, Holzmann P, ten Bruggenkate CM, Tuinzing DB, Burger EH. Mineralization processes in demineralized bone matrix

grafts in human maxillary sinus floor elevations. *J Biomed Mater Res.* 1999;48:393-402.

112. Zerbo IR, Zijdeveld SA, de Boer A, Bronckers AL, de Lange G, ten Bruggenkate CM, et al. Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: a prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15:724-732.

113. Schroeder A. [Biology of the implant as foreign body]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 1985;95:841-846.

114. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intraosseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3:81-100.

115. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, Branemark P-I, Jemt T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1990;5:347-359.

116. Albrektsson T, Albrektsson B. Osseointegration of bone implants. A review of an alternative mode of fixation. *Acta Orthop Scand.* 1987;58:567-577.

117. Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Hirt HP, Belser UC, et al. Long-Term Evaluation of Non-Submerged ITI-Implants Part I: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Impl Res.* 1997;8:161-172.

118. Lekholm U, Steenberghe van D., Herrmann I, Bolender C, Folmer T, Gunne J, et al. Osseointegrated Implants in the Treatment of Partially Edentulous Jaws: A Prospective 5-Year Multicenter Study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994;9:627-635.

119. Buser D, Mericske-Stern R, Dula K, Lang NP. Clinical experience with one-stage, non-submerged dental implants. *Adv Dent Res.* 1999;13:153-161.

-
120. Heitz-Mayfield LJ, Schmid B, Weigel C, Gerber S, Bosshardt DD, Jonsson J, et al. Does excessive occlusal load affect osseointegration? An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15:259-268.
121. Lang NP, Berglundh T, Heitz-Mayfield LJ, Pjetursson BE, Salvi GE, Sanz M. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(Suppl):150-154.
122. Mericske-Stern R, Zarb GA. In vivo measurements of some functional aspects with mandibular fixed prostheses supported by implants. *Clin Oral Impl Res.* 1996;7:153-161.
123. Wennström J, Zurdo J, Karlsson S, Ekestubbe A, Grondahl K, Lindhe J. Bone level change at implant-supported fixed partial dentures with and without cantilever extension after 5 years in function. *J Clin Periodontol.* 2004;31:1077-1083.
124. Buser D, Brogini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res.* 2004;83:529-533.
125. Cochran DL, Nummikaski PV, Higginbottom FL, Hermann JS, Makins SR, Buser D. Evaluation of an endosseous titanium implant with a sandblasted and acid-etched surface in the canine mandible: radiographic results. *Clin Oral Impl Res.* 1996;7:240-252.
126. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA((R)) titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007; 30.
127. Araujo MG, Sukekava F, Wennstrom JL, Lindhe J. Tissue modeling following implant placement in fresh extraction sockets. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:615-624.

-
128. Araujo MG, Wennstrom JL, Lindhe J. Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:606-614.
129. Abrahamsson I, Zitzmann NU, Berglundh T, Linder E, Wennerberg A, Lindhe J. The mucosal attachment to titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2002;29:448-455.
130. Abrahamsson I, Berglundh T, Moon I-S, Lindhe J. Peri-implant tissues at submerged and non-submerged titanium implants. *J Clin Periodontol.* 1999;26:600-607.
131. Moon I-S, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. *J Clin Periodontol.* 1999;26:658-63.
132. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennström J, Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7:212-219.
133. Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implanto-gingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. *J Periodontol.* 1997;68:186-198.
134. Tonetti MS, Gerber L, Lang NP. Vascular adhesion molecules and initial development of inflammation in clinically healthy human keratinized mucosa around teeth and osseointegrated implants. *J Periodontal Res.* 1994;29:386-392.
135. Liljenberg B, Gualini F, Berglundh T, Tonetti M, Lindhe J. Composition of plaque-associated lesions in the gingiva and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. *J Clin Periodontol.* 1997;24:119-123.

-
136. Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA. Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: A comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *J Periodont Res.* 1989;24:96-105.
137. Fartash B, Hultin M, Gustafsson A, Äsman B, Arvidson K. Markers of inflammation in crevicular fluid from peri-implant mucosa surrounding single crystal sapphire implants. *Clin Oral Impl Res.* 1997;8:32-38.
138. Kleber B-M, Dörfling P, Schatz S. Die parodontale Sulkusflüssigkeit als diagnostisches Hilfsmittel bei marginaler Parodontitis und Periimplantitis. *Parodontologie.* 1995;6:7-17.
139. Liskmann S, Zilmer M, Vihalemm T, Salum O, Fischer K. Correlation of peri-implant health and myeloperoxidase levels: a cross-sectional clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15:546-552.
140. Panagakos FS, Aboyoussef H, Dondero R, Jandinski JJ. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11:794-799.
141. Lee KH, Maiden MFJ, Tanner ACR, Weber HP. Microbiota of Successful Osseointegrated Dental Implants. *J Periodontol.* 1999;70:131-138.
142. Mombelli A, Buser D, Lang NP. Colonization of osseointegrated titanium implants in edentulous patients. Early results. *Oral Micro Immunol.* 1988;3:113 - 20.
143. Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikström M, Dahlen G. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Imp Res.* 1993;4:113-120.
144. van Winkelhoff AJ, Goene RJ, Benschop C, Folmer T. Early colonization of dental implants by putative periodontal pathogens in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11:511-520.

-
145. Ellegaard B, Baelum V, Karring T. Implant therapy in periodontally compromised patients. *Clin Oral Impl Res.* 1997;8:180-188.
146. Ellegaard B, Kolsen-Petersen J, Baelum V. Implant therapy involving maxillary sinus lift in periodontally compromised patients. *Clin Oral Impl Res.* 1997;8:305-315.
147. Naert I, Koutsikakis G, Duyck J, Quirynen M, Jacobs R, van Steenberghe D. Biologic outcome of implant-supported restorations in the treatment of partial edentulism. part I: a longitudinal clinical evaluation. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13:381-389.
148. Quirynen M, Peeters W, Naert I, Coucke W, van Steenberghe D. Peri-implant health around screw-shaped c.p. titanium machined implants in partially edentulous patients with or without ongoing periodontitis. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:589-594.
149. Baelum V, Ellegaard B. Implant survival in periodontally compromised patients. *J Periodontol.* 2004;75:1404-1412.
150. Mengel R, Schroder T, Flores-de-Jacoby L. Osseointegrated implants in patients treated for generalized chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis: 3- and 5-year results of a prospective long-term study. *J Periodontol.* 2001;72:977-89.
151. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Bragger U, Hammerle CH, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:329-339.
152. Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1995;22:124-130.

-
153. Ericsson I, Persson L, Berglundh T, Marinello C, Lindhe J, Klinge B. Different types of inflammatory reactions in peri-implant soft tissues. *J Clin Periodontol.* 1995;22:255-261.
154. Berglundh T, Gislason O, Lekholm U, Sennerby L, Lindhe J. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol.* 2004;31:341-347.
155. Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res.* 1999;10:339-345.
156. Rutar A, Lang NP, Buser D, Burgin W, Mombelli A. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue conditions. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:189-195.
157. Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15:393-400.
158. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Impl Res.* 1997;8:117-124.
159. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, et al. The Clinical, Microbial, and Host Response Characteristics of the Failing Implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12:32-42.
160. Zitzmann NU, Berglundh T, Ericsson I, Lindhe J. Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis. *J Clin Periodontol.* 2004;31:845-849.
161. Isidor F. Histological evaluation of peri-implant bone at implants subjected to occlusal overload or plaque accumulation. *Clin Oral Impl Res.* 1997;8:1-9.
162. Matarasso S, Quaremba G, Coraggio F, Vaia E, Cafiero C, Lang NP. Maintenance of implants: an In-vitro- study of titanium implant surface modifications subsequent to the application of different prophylaxis procedures. *Clin Oral Impl Res.* 1996;7:64-72.

-
163. Ericsson I, Persson LG, Berglundh T, Edlund T, Lindhe J. The Effect of antimicrobial therapy on periimplantitis lesions. *Clin Oral Impl Res.* 1996;7:320-328.
164. Mombelli A, Feloutzis A, Bragger U, Lang NP. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:287-294.
165. Salvi GE, Persson GR, Heitz-Mayfield LJ, Frei M, Lang NP. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18:281-285.
166. Lang NP, Wilson TG, Corbet EF. Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11 Suppl 1:146-155.
167. Persson GR, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Antimicrobial therapy using a local drug delivery system (Arestin) in the treatment of peri-implantitis. I: Microbiological outcomes. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:386-393.
168. Renvert S, Lessem J, Dahlen G, Lindahl C, Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2006;33:362-369.
169. Persson L, Araujo M, Berglundh T, Gründahl K, Lindhe J. Resolution of peri-implantitis following treatment. An experimental study in the dog. *Clin Oral Impl Res.* 1999;10:195-203.
170. Wetzel AC, Vlassis J, Caffesse RG, Hammerle CH, Lang NP. Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 1999;10:111-119.
171. Schou S, Berglundh T, Lang NP. Surgical treatment of peri-implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(Suppl):140-149.

-
172. Schou S, Holmstrup P, Jorgensen T, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, et al. Implant surface preparation in the surgical treatment of experimental peri-implantitis with autogenous bone graft and ePTFE membrane in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:412-422.
173. Persson LG, Berglundh T, Lindhe J, Sennerby L. Re-osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:595-603.
174. Schou S, Holmstrup P, Jorgensen T, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, et al. Anorganic porous bovine-derived bone mineral (Bio-Oss) and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:535-547.
175. Schou S, Holmstrup P, Jorgensen T, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Wenzel A. Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. I. Clinical and radiographic observations in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:391-403.
176. Schou S, Holmstrup P, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Gundersen HJ. Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. II. Stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:404-411.
177. Deppe H, Horch H-H, Donath K, Hiermer T, Henke J. Experimentelle Untersuchungen zur Laser-assistierten Periimplantitistherapie. *Z Zahnärztl Implantol.* 1999;15:97 -104.
178. Schwarz F, Sculean A, Rothamel D, Schwenzer K, Georg T, Becker J. Clinical evaluation of an Er:YAG laser for nonsurgical treatment of peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16:44-52.

-
179. Vrahopoulos TP, Barber PM, Newman HN. The apical border plaque in severe periodontitis. An ultrastructural study. *J Periodontol.* 1995;66:113-124.
180. Friedmann A, Kaner D, Leonhardt J, Bernimoulin JP. Immediate substitution of central incisors with an unusual enamel paraplasia by a newly developed titanium implant: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2005;25:393-399.
181. Friedmann A, Strietzel FP, Marezki B, Pitaru S, Bernimoulin J-P. Observations on a new collagen barrier membrane in 16 consecutively treated patients. Clinical and histological findings. *J Periodontol.* 2001;72:1616-1624.
182. Friedmann A, Dehnhardt J., Kleber B.-M., Bernimoulin J.-P. Cytobiocompatibility of collagen and e-PTFE membranes on osteoblast-like cells in vitro. *J Biomed Mater Res.* 2007;in press.
183. Friedmann A, Strietzel FP, Marezki B, Pitaru S, Bernimoulin JP. Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13:587-594.
184. Friedmann A, Friedrichs M, Kaner D, Kleber BM, Bernimoulin JP. Calprotectin and cross-linked N-terminal telopeptides in peri-implant and gingival crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:527-532.
185. Kaner D, Bernimoulin JP, Kleber BM, Heizmann WR, Friedmann A. Gingival crevicular fluid levels of calprotectin and myeloperoxidase during therapy for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2006 Apr;41:132-9.
186. Friedmann A, Antic L, Bernimoulin JP, Purucker P. In vitro attachment of osteoblasts on contaminated rough titanium surfaces treated by Er:YAG laser. *J Biomed Mater Res A.* 2006;79:53-60.

-
187. Wiltfang J, Merten H-A, Peters J-H. Comparative study of guided bone regeneration using absorbable and permanent barrier membranes: A histologic report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998;13:416-421.
188. Chen YT, Wang HL, Lopatin DE, O'Neal R, MacNeil RL. Bacterial adherence to guided tissue regeneration barrier membranes exposed to the oral environment. *J Periodontol*. 1997;68:172-179.
189. Sela MN, Steinberg D, Klinger A, Krausz A, Kohavi D. Adherence of periodontopathic bacteria to bioabsorbable and non-absorbable barrier membranes *in vitro*. *Clin Oral Impl Res*. 1999;10:445-452.
190. Wecke J, Wolf V, Fath S, Bernimoulin J-P. The occurrence of treponemes and their spherical bodies on polytetrafluoroethylene membranes. *Oral Microbiol Immunol*. 1995;10:278-283.
191. Nowzari H, MacDonald ES, Flynn J, London RM, Morrison JL, Slots J. The dynamics of microbial colonization of barrier membranes for guided tissue regeneration. *J Periodontol*. 1996;67:694-702.
192. Lang NP, Hammerle CH, Bragger U, Lehmann B, Nyman SR. Guided tissue regeneration in jawbone defects prior to implant placement. *Clin Oral Implants Res*. 1994;5:92-97.
193. Nowzari H, Slots J. Microbiologic and clinical study of polytetrafluoroethylene membranes for guided bone regeneration around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995;10:67-73.
194. Simion M, Baldoni M, Rossi P, Zaffe D. A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1994;14:166-180.

-
195. Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Herten M, Sculean A, Becker J. Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16:369-378.
196. Stavropoulos A, Karring ES, Kostopoulos L, Karring T. Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2003;30:486-495.
197. Rothamel D, Schwarz F, Sculean A, Herten M, Scherbaum W, Becker J. Biocompatibility of various collagen membranes in cultures of human PDL fibroblasts and human osteoblast-like cells. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15:443-449.
198. Jung RE, Hammerle CH, Kokovic V, Weber FE. Bone regeneration using a synthetic matrix containing a parathyroid hormone peptide combined with a grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22:258-266.
199. Jung RE, Zwahlen R, Weber FE, Molenberg A, van Lenthe GH, Hammerle CH. Evaluation of an in situ formed synthetic hydrogel as a biodegradable membrane for guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:426-433.
200. Wang HL, Miyauchi M, Takata T. Initial attachment of osteoblasts to various guided bone regeneration membranes: an in vitro study. *J Periodontal Res.* 2002;37:340-344.
201. Takata T, Wang HL, Miyauchi M. Attachment, proliferation and differentiation of periodontal ligament cells on various guided tissue regeneration membranes. *J Periodontal Res.* 2001;36:322-327.
202. Ducy P. Cbfa1: a molecular switch in osteoblast biology. *Dev Dyn.* 2000;219:461-471.
203. Moradian-Oldak J, Wen HB, Schneider GB, Stanford CM. Tissue engineering strategies for the future generation of dental implants. *Periodontol* 2000. 2006;41:157-176.

-
204. Carmagnola D, Berglundh T, Araujo M, Albrektsson T, Lindhe J. Bone healing around implants placed in a jaw defect augmented with BioOss. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2000;27:799-805.
205. Jensen SS, Brogini N, Weibrich G, Hjorting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone regeneration in standardized bone defects with autografts or bone substitutes in combination with platelet concentrate: a histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20:703-712.
206. Valentini P, Abensur D. Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone (Bio-Oss): a clinical study of 20 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1997;17:232-241.
207. Valentini P, Abensur D, Wenz B, Peetz M, Schenk R. Sinus grafting with porous bone mineral (Bio-Oss) for implant placement: a 5-year study on 15 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000;20:245-253.
208. Valentini P, Abensur DJ. Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: a clinical report of long-term results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003;18:556-560.
209. Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN, Hammerle C. Histological evaluation of Bio-Oss in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure. A human case report. *Clin Oral Implants Res.* 1998;9:59-64.
210. Norton MR, Odell EW, Thompson ID, Cook RJ. Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: a human histologic study. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:775-783.
211. Hunt DR, Jovanovic SA, Wikesjo UM, Wozney JM, Bernard GW. Hyaluronan supports recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone reconstruction of advanced alveolar ridge defects in dogs. A pilot study. *J Periodontol.* 2001;72:651-658.

-
212. Miranda DA, Blumenthal NM, Sorensen RG, Wozney JM, Wikesjo UM. Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the repair of alveolar ridge defects in baboons. *J Periodontol.* 2005;76:210-220.
213. Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hammerle CH, Sailer HF, Weber FE. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:556-568.
214. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1693-1707.
215. Hock JM. Anabolic actions of PTH in the skeletons of animals. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2001;2:33-47.
216. Jung RE, Cochran DL, Domken O, Seibl R, Jones AA, Buser D, et al. The effect of matrix bound parathyroid hormone on bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18:319-325.
217. Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, Eyre DR. Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem.* 1997;43:2058-2063.
218. Orwoll ES, Bell NH, Nanes MS, Flessland KA, Pettinger MB, Mallinak NJ, et al. Collagen N-telopeptide excretion in men: the effects of age and intrasubject variability. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3930-5.
219. Wilson AN, Schmid MJ, Marx DB, Reinhardt RA. Bone turnover markers in serum and periodontal microenvironments. *J Periodontal Res.* 2003;38:355-61.
220. Schubert U, Kleber B-M, Strietzel FP, Dörfling P. Crosslaps and beta-glucuronidase in peri-implant and gingival crevicular fluid. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;16:252-258.

-
221. Brandtzaeg P, Dale I, Gabrielsen TO. The leucocyte protein L1 (calprotectin): usefulness as an immunohistochemical marker antigen and putative biological function. *Histopathology*. 1992;21:191-196.
222. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the Neutrophil Dominating Protein Calprotectin in Feces. A Methodologic Study. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:793-798.
223. Cuida M, Brun JG, Tynning T, Jonsson R. Calprotectin levels in oral fluids: the importance of collection site. *Eur J Oral Sci*. 1995;103:8-10.
224. Eversole LR, Miyasaki KT, Christensen RE. The Distribution Of The Antimicrobial Protein, Calprotectin, In Normal Oral Keratinocytes. *Arch oral Biol*. 1992;37:963-8.
225. Eversole LR, Miyasaki KT, Christensen RE. Keratinocyte expression of calprotectin in oral inflammatory mucosal diseases. *J Oral Pathol Med*. 1993;22:303-7.
226. Kido J, Nakamura T, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M, et al. Calprotectin in gingival crevicular fluid correlates with clinical and biochemical markers of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1999;26:653-657.
227. Kojima T, Andersen E, Sanchez JC, Wilkins MR, Hochstrasser DF, Pralong WF, et al. Human gingival crevicular fluid contains MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9), two calcium-binding proteins of the S100 family. *J Dent Res*. 2000;79:740-747.
228. Nakamura T, Kido J, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M, et al. The association of calprotectin level in gingival crevicular fluid with gingival index and the activities of collagenase and aspartate aminotransferase in adult periodontitis patients. *J Periodontol*. 2000;71:361-367.

229. Kido J, Hayashi N, Kataoka M, Nagata T. Calprotectin expression in human monocytes: induction by porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1beta. *J Periodontol.* 2005;76:437-442.
230. Kido J, Kido R, Suryono, Kataoka M, Fagerhol MK, Nagata T. Calprotectin release from human neutrophils is induced by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide via the CD-14-Toll-like receptor-nuclear factor kappaB pathway. *J Periodontal Res.* 2003;38:557-563.
231. Nisapakultorn K, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin expression in vitro by oral epithelial cells confers resistance to infection by Porphyromonas gingivalis. *Infect Immun.* 2001;69:4242-4247.
232. Christensen DK, Karoussis IK, Joss A, Hammerle CH, Lang NP. Simultaneous or staged installation with guided bone augmentation of transmucosal titanium implants. A 3-year prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:680-686.
233. Buser D, Ingimarsson S, Dula K, Lussi A, Hirt HP, Belser UC. Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2002;22:109-117.
234. Fugazzotto PA. Success and failure rates of osseointegrated implants in function in regenerated bone for 6 to 51 months: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12:17-24.
235. Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. Long-term results of implants treated with guided bone regeneration: a 5-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;16:355-366.

236. Que ML, Andersen E, Mombelli A. Myeloid-related protein (MRP)8/14 (calprotectin) and its subunits MRP8 and MRP14 in plaque-induced early gingival inflammation. *J Clin Periodontol.* 2004;31:978-984.
237. Cao CF, Smith QT. Crevicular fluid myeloperoxidase at healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Clin Periodontol.* 1989;16:17-20.
238. Buchmann R, Hasilik A, Nunn ME, van Dyke TE, Lange DE. PMN responses in chronic periodontal disease: evaluation by gingival crevicular fluid enzymes and elastase-alpha-1-proteinase inhibitor complex. *J Clin Periodontol.* 2002;29:563-572.
239. Buchmann R, Hasilik A, van Dyke TE, Lange DE. Resolution of crevicular fluid leukocyte activity in patients treated for aggressive periodontal disease. *J Periodontol.* 2002;73:995-1002.
240. Buchmann R, Hasilik A, van Dyke TE, Lange DE. Amplified crevicular leukocyte activity in aggressive periodontal disease. *J Dent Res.* 2002;81:716-721.
241. Kido J, Nishikawa S, Ishida H, Yamashita K, Kitamura S, Kohri K, et al. Identification of calprotectin, a calcium binding leukocyte protein, in human dental calculus matrix. *J Periodontal Res.* 1997;32:355-361.
242. Rugtveit J, Brandtzaeg P, Halstensen TS, Fausa O, Scott H. Increased macrophage subset in inflammatory bowel disease: apparent recruitment from peripheral blood monocytes. *Gut.* 1994;35:669-674.
243. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol.* 1986;13:590-596.
244. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol.* 1990;17:714-721.
245. Schwarz F, Rothamel D, Sculean A, Georg T, Scherbaum W, Becker J. Effects of an Er:YAG laser and the Vector ultrasonic system on the biocompatibility of

titanium implants in cultures of human osteoblast-like cells. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:784-792.

246. Yamaguchi H, Kobayashi K, Osada R, Sakuraba E, Nomura T, Arai T, et al. Effects of irradiation of an erbium:YAG laser on root surfaces. *J Periodontol.* 1997;68:1151-1155.

247. Stubinger S, Henke J, Donath K, Deppe H. Bone regeneration after peri-implant care with the CO2 laser: a fluorescence microscopy study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20:203-210.

8. Voten der Ethikkommission

Es liegt das Votum der Ethikkommission für die Durchführung der klinisch-histologischen Studie zur Einheilung von BioOss unter einer neuen Kollagenmembran im Vergleich zu der e-PTFE-Membran vor.

Die Folgeuntersuchung benötigte keine Stellungnahme der Ethikkommission.

Es liegt das Votum der Ethikkommission zur Durchführung der Therapiestudie an Patienten mit einer aggressiven Form der Parodontitis vor.

Die In-vitro-Untersuchung benötigte keine Stellungnahme der Kommission, die Gewinnung der primären Knochenzellen fand im Rahmen der vorangegangenen Untersuchung statt (s. oben).

9. Danksagungen

Besonders dankbar bin ich Herrn Professor Dr. Bernd-Michael Kleber, Direktor des Instituts für Parodontologie und synoptische Zahnmedizin, für seine großzügige Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeiten sowie für die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Emeritus Dr. Dr. Jean-Pierre Bernimoulin, für seine Begeisterung für das Fach Parodontologie, sein unbestechliches Interesse an hochwertiger Forschung sowie für die Bereitschaft, diese Qualitäten seinen Mitarbeitern zu vermitteln.

Herrn Professor Dr. Sandu Pitaru und Herrn Dr. Jörg Wecke möchte ich an dieser Stelle für ihre stets anregende, herausfordernde und kritische Förderung meiner Forschungsbemühungen ganz herzlich danken.

Sehr dankbar bin ich Frau Verena Kanitz, Frau Stefanie Balz und Frau Marion von Zitzewitz für die fachliche Unterstützung und den persönlichen Einsatz bei der labor-technischen Umsetzung vieler Untersuchungen.

Herrn Professor Clarence Trummel, einem Kollegen und Freund gilt meine tiefe Verbundenheit für seine unerschöpfliche Geduld und sein großartiges Einfühlungsvermögen bei vielen Fachdiskussionen und beim Korrigieren meiner Manuskripte.

Ebenso gilt mein großer Dank zahlreichen Kolleginnen und Kollegen, den ehemaligen Mitgliedern des Graduiertenkollegs an der Abteilung für Parodontologie sowie allen weiteren Mitarbeiterinnen des Instituts für Parodontologie, die alle meinen Weg unterstützend begleiteten. Stellvertretend seien hier Herr OA Dr. med. dent. Peter Purucker, Herr Dr. Dogan Kaner und Frau Zahnärztin Asisa Saidowa für ihre freundschaftliche Unterstützung genannt.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 10. Juli 2007

Dr. Anton Friedmann