

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
der medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ein Vergleich der
Knochenneuformationsrate von
Beckenkammaugmentaten bei zahnlosen
Patienten mit und ohne
Membranabdeckung**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Leif Hanns Krekeler
aus Flensburg

Dekan: Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. K. Nelson
2. Prof. Dr. A. M. Schmidt-Westhausen
3. Prof. Dr. A. Friedmann

eingereicht:

Datum der Promotion: 24.02.2012

Widmung

Ich widme diese Arbeit meiner Frau Melanie, für die ich alles tun würde.

Inhaltsverzeichnis

Widmung.....	3
1 Einleitung	6
1.1 Ziele und Möglichkeiten von Augmentation und Implantation.....	6
1.2 Anatomie und Physiologie des Knochens.....	7
1.2.1 Histologie des Kieferknochens.....	8
1.2.2 Physiologie der Kieferknochen.....	12
1.3 Art der Entnahme	16
1.4 Heilungsmechanismen der Implantate	17
1.5 Heilungsmechanismen des Augmentats.....	18
1.6 Funktion der Membran.....	20
2 Ziele.....	22
3 Material und Methode	23
3.1 Patienten und Operationsverfahren	23
3.1.1 Knochenentnahme	23
3.1.2 Auflagerungsplastik und Sinuslift.....	24
3.2 Implantatsetzung und Biopsieentnahme.....	25
3.3 Histologische Präparate.....	25
3.3.1 Fixation und Einbettung.....	25
3.3.2 Färbung der geschnittenen Präparate	26
3.3.3 Scan und Auswertung der histologischen Präparate	29
3.3.3.1 Scan der Präparate	29
3.3.3.2 Auswertung der Präparate	29
3.4 Auswertung und Statistik	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Untersuchte Probanden	33
4.2 Klinische Befunde	33
4.3 Histologische Auswertung	33
4.4 Histologische Auswertung nach koronaler und apikaler Lokalisation.....	36
4.5 Histologische Auswertung in Abhängigkeit von Lokalisation und Abdeckung.....	38
5 Diskussion	43
5.1 Diskussion der Methode.....	43
5.2 Diskussion der Ergebnisse	44
5.2.1 Diskussion der Ergebnisse der unterschiedlichen Abdeckungen.....	44
5.2.2 Diskussion der Ergebnisse der verkürzten Einheilzeit.....	45
5.3 Fehlerdiskussion.....	46
6 Schlussfolgerung	48
7 Zusammenfassung.....	49
8 Summary	50
Literaturverzeichnis.....	51
9 Anhang	62
9.1 Abbildungen und Tabellen	62
9.2 Material	70
9.2.1 Operationsverfahren	70
9.2.2 Präparatherstellung.....	70
9.2.3 Scanvorgang	70
9.2.3.1 manuell.....	70
9.2.3.2 automatisch.....	71
9.2.4 Färbeprotokolle	71
9.2.4.1 HE-Färbung.....	71
9.2.4.2 Masson-Goldner-Trichromfärbung	72

9.3 Terminologie der Knochenersatzmaterialien	73
Abkürzungsverzeichnis	74
Danksagung	75

1 Einleitung

1.1 Ziele und Möglichkeiten von Augmentation und Implantation

In der heutigen Zeit bedeutet der Verlust von mehreren Zähnen nicht mehr zwangsläufig die Versorgung mit herausnehmbarem Zahnersatz. Der technische Fortschritt auf dem Gebiet der Implantologie ermöglicht es, von der Einzelzahnücke bis zum zahnlosen Kiefer, einen festsitzenden Ersatz auf Implantaten zu verankern (Gunne et al. 1995). Limitierende Faktoren sind, neben dem finanziellen Aspekt, die Kieferknochenqualität und -quantität des Patienten. Um eine ausreichende Stabilität der Implantate zu gewährleisten, werden in Ober- oder Unterkiefer mindestens 5 mm Knochen benötigt (Raghoobar et al. 2001).

Wenn die vorhandene Knochenmenge nicht ausreicht, um die gewünschte Anzahl von Implantaten zu setzen, kann das Knochenangebot mithilfe von Augmentationsmaßnahmen erhöht werden (Listrom und Symington 1988). Je mehr Knochen vorhanden ist, desto längere Implantate können verwendet werden. Dies wirkt sich positiv auf die Primär- und Sekundärstabilität der Implantate aus, denn ein wesentlicher Aspekt für ihre Langlebigkeit ist die Größe der Kontaktfläche zwischen Knochen und Implantat (Cochran et al. 2002). Dieser Volumenzuwachs an Knochen kann durch unterschiedlichste Arten von Materialien erreicht werden:

- Allogene (Knochen stammt von genetisch unterschiedlichen Individuen der gleichen Spezies)
- Xenogene (Knochen stammt von einem Individuum einer anderen Spezies)
- Alloplastische (Fremdstoffe synthetischen oder natürlichen Ursprungs, die künstlich aufbereitet wurden)
- Autogene (Knochen stammt vom selben Individuum)

Autogener, auch autologer Knochen genannt, hat gegenüber anderen Materialien entscheidende Vorteile: Eine zellvermittelte Immunreaktion („Transplantat gegen Empfänger“-Reaktion) ist auszuschließen und das Risiko einer Krankheitsübertragung ist nicht vorhanden (Misch und Dietsch 1993). Daher gilt autologer Knochen bei Augmentationen als Goldstandard (Wheeler et al. 1996).

Gewinnungsmöglichkeiten für autogenes Knochenmaterial sind z. B. Bohrspäne aus der Implantatbettauflage, Rippenknochen, Knochen aus der Kinnregion oder dem aufsteigenden Unterkieferast oder mikrovaskuläre Knochentransplantate aus der Skapula- oder Fibularegion. Aus dem Beckenkamm kann eine besonders große Menge an spongiösem und/oder kortikalem Knochen gewonnen werden (Froedel et al. 1993).

Beckers et al. stellten 1998 in einer Untersuchung 4 Augmentate von unterschiedlichen Spenderregionen (Hüfte, Skapula, Radius und Fibula) gegenüber und dokumentierten die gewonnene Quantität des Knochens. Nur die Augmentate der Hüfte gewährleisteten in allen Fällen eine Versorgung der Patienten mit 10 mm-langen Implantaten.

Die Augmentation mit Beckenkamm ist gut dokumentiert und wird in vielen Bereichen angewandt, z. B. bei Blockaugmentationen. Keller et al. (1999) untersuchten in einer Studie Patienten, die in den letzten 12 Jahren eine Versorgung mit Blockaugmentaten im Oberkiefer erhalten haben. Die Autoren ermittelten eine Erfolgsquote der Blockaugmentate und der prothetischen Versorgung von 96 %.

Barone et al. stellten 2007 fest, dass transplantierte Hüftknochen nach 4 bis 5 Monaten Einheilzeit klinisch und radiologisch eine sehr geringe Resorption zeigte und dass die Patienten anschließend mit Implantaten versorgt werden konnten.

Aus Studien gehen Langzeitüberlebensraten der Implantate nach Augmentation mit Beckenkammknochen von 85-96 % hervor (Nystrom et al. 2002, Barone et al. 2007).

Das Augmentieren von atrophierten Kiefern mit autogenem Knochen und der späteren Versorgung mit Implantaten nennt sich zweizeitiges Verfahren. Beim einzeitigen Verfahren erfolgen die Augmentation und die Implantation zeitgleich.

Lundgren et al. verglichen 1999 in einer Studie das einzeitige Vorgehen mit dem zweizeitigen bei Patienten mit stark atrophiertem Oberkiefer. Die Autoren beschrieben nach histologischer Auswertung einen deutlich höheren Knochen-Implantat-Kontakt beim zweizeitigen Verfahren. Die Untersucher hatten in Beckenkammaugmentate entweder sofort oder nach einer Einheilzeit von 6 Monaten Mikroimplantate gesetzt und nach 6 bzw. 12 Monaten histologisch den Knochen-Implantat-Kontakt ermittelt. Auch Triplett et al. (1996) zeigten, dass das zweizeitige Verfahren bessere Ergebnisse liefert als das einzeitige. Wird dem Transplantat vor der Implantation eine Einheilzeit gewährt, ist ein weiterer Vorteil, dass die Implantate leichter zu positionieren sind. Nach einer Studie von Blomqvist et al. aus dem Jahr 1997 wurden Implantate und die anschließende prothetische Versorgung bei dem einzeitigen Verfahren generell weiter palatinal gesetzt als bei dem zweizeitigen, was die prothetische Versorgung erschwerte.

1.2 Anatomie und Physiologie des Knochens

Knochen erfüllt im Körper von Säugetieren eine Vielzahl von Funktionen, unter anderem Stütz- und Halteaufgaben. Dabei ist es von Vorteil, wenn der vom Knochen gebildete passive Bewegungsapparat möglichst leicht ist, aber dennoch die nötige Stabilität besitzt. Zu diesem

Zweck weist der Knochen unterschiedliche Bauweisen, Umbauprozesse und Regenerationsfähigkeiten auf. Dieses Kapitel gibt einen Einblick in die Knochenphysiologie, um die komplexen Vorgänge bei der Kieferkammaugmentation nachvollziehbar zu machen.

1.2.1 Histologie des Kieferknochens

Maxilla und Mandibula haben generell eine ähnliche Struktur wie die langen Röhrenknochen. Sie bestehen aus der Substantia compacta als knöcherne Ummantelung des Markraumes und der Substantia spongiosa im Knocheninneren. Die Substantia spongiosa mit ihrem trajektoriellen Aufbau der Spongiosabälkchen liegt innen der Substantia compacta an. Diese Bälkchen richten sich entlang der Verlaufsrichtung von Druck- und Zugkräften aus und bilden somit die Trajektorien. Beide Knochenstrukturen bestehen bei Erwachsenen aus Lamellenknochen (Ng et al. 1997). Bei aller Ähnlichkeit unterscheiden sich die beiden Knochenstrukturen jedoch in ihrer Entstehung: Während lange Röhrenknochen durch enchondrale Verknöcherung entstehen, gibt es im durch desmale Ossifikation entstehenden Kieferknochen kein knorpeliges Übergangsgewebe.

Knochen besteht aus Knochenzellen und Interzellulärsubstanz. Diese Interzellulärsubstanz setzt sich aus organischen und anorganischen Bestandteilen zusammen. Bei den organischen Elementen handelt es sich zu 95 % um Kollagenfasern vom Kollagentyp I, der Rest besteht aus amorpher Interzellulärsubstanz (Proteoglykane, Glykoproteine, Phospholipide, Phosphoproteine, Osteonektin und Osteopontin).

Der anorganische Bestandteil ist hauptsächlich Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}_2]$) in Kristallform, sowie Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat (Heinegard et al. 1989, Remedios 1999, Webb und Tricker 2000).

Die Knochenzellen setzen sich aus Osteoblasten und Osteoklasten zusammen. Osteoblasten lassen sich in aktive und inaktive Osteoblasten unterteilen. Inaktive Osteoblasten besitzen einen spindelartig abgeflachten Zellkörper und liegen ähnlich einer Membran als sogenannte bone lining cells aneinandergereiht auf der Knochenoberfläche (Barnes et al. 1999, Noble und Reeve 2000). Einige dieser bone lining cells können sich bei Bedarf in aktive Osteoblasten umwandeln (Noble und Reeve 2000). Diese aktiven Osteoblasten haben einen Durchmesser von ca. 20-30 μm . Ihr runder Zellkern ist meist exzentrisch und ihr Zytoplasma enthält große Mengen an Ribosomen, rauem endoplasmatischem Retikulum und Golgi-Apparaten (Shapiro 1988, Webb und Tricker 2000). Die Osteoblasten entwickeln sich aus stark teilungsfähigen, osteogenetischen Stammzellen, die wiederum von pluripotenten Mesenchymzellen aus dem Periost und dem Knochenmark abstammen (Owen 1970, Remedios 1999, Webb und Tricker

2000). Osteoblasten sind über Zytoplasmafortsätze miteinander verbunden und sezernieren das Osteoid, welches aus weicher Grundsubstanz (Proteoglykane, Glykoproteine u. a.) und ungeordneten Kollagenfibrillen besteht. Dabei synthetisieren sie außerdem eine Vielzahl an Matrixmetalloproteinasen (Owen 1970, Menton et al. 1984, Frost 1994, Hock et al. 2001).

Während sich die Osteoblasten in die organische, noch nicht verkalkte Knochenmatrix einbetten, ändert sich ihre Form und sie werden zu länglichen, abgeplatteten Osteozyten (Shapiro 1988). Diese Osteozyten dienen der Erhaltung der Knochenmatrix und machen ca. 10 % der Osteoblastenpopulation aus (Remedios 1999). Die Lebenszeit dieser in der Knochengrundsubstanz eingemauerten, hoch spezialisierten Osteoblasten variiert stark (Noble und Reeve 2000). Maximal erreichen sie die Lebensspanne des zugehörigen Individuums. Diese Lebenszeit kann jedoch durch verschiedene Faktoren verkürzt werden. Osteoklastenaktivität während des Remodelling (Noble und Reeve 2000) führt genauso zu einer kürzeren Lebenserwartung der Osteozyten wie Ischämie (James und Steijn-Myagkaya 1986). Der Zellkörper der Osteozyten ist abgeflacht und ihr Zellkern oval. Er füllt die Zelle fast komplett aus und ist von einem verhältnismäßig schmalen Zytoplasmasaum umgeben (Remedios 1999, Noble und Reeve 2000). Osteozyten sind über Fortsätze miteinander verbunden und so in der Lage, untereinander zu kommunizieren und Stoffaustausch zu betreiben (Shapiro 1988, Noble und Reeve 2000). Durch diese Fortsätze sind die in der Knochenmatrix eingemauerten Osteozyten befähigt, mit Osteoblasten und den bone lining cells an der Knochenoberfläche in Verbindung zu stehen. Dieses sogenannte Osteozyten-bone lining cells-System bildet ein funktionelles Synzytium für den Ionenaustausch (Rubinacci 2002).

Osteoklasten sind amöboide, bewegliche, meist acidophile vielkernige Riesenzellen und spielen bei Umbauvorgängen des Knochens eine entscheidende Rolle (Frost 1994, Teitelbaum 2000). Ihr Durchmesser kann variieren (zwischen 10 und 100 μm) (Bucher und Wartenberg 1997), ebenso wie die Anzahl ihrer Zellkerne. Die hängt von der Anzahl an fusionierten Precursor-Zellen ab (Vaananen et al. 1988). Das Zellzytoplasma weist einen hohen Gehalt an freien Ribosomen und Mitochondrien auf, die Vakuolen können unterschiedlich groß sein. Die Lebenserwartung der Osteoklasten beträgt wenige Tage (Owen 1970, Amling und Delling 1996). Es wird vermutet, dass sie von mononukleären, pluripotenten Stammzellen des Knochenmarkes abstammen (Remedios 1999). Sie zirkulieren als Precursor-Zellen im Blut (Vaananen et al. 1988) und ihre Funktion und Differenzierung wird durch Botenstoffe reguliert, die von den Osteoblasten sezerniert werden (Ng et al. 1997, Sasaki 2003). Osteoklasten bedecken nur ca. ein Prozent der gesamten Knochenoberfläche (Amling und

Delling 1996). Sie liegen in Resorptionsbuchten, den sogenannten Howship-Lakunen und sind in der Lage mineralisierte Knochensubstanz zu resorbieren (Remedios 1999, Teitelbaum 2000). Diese Fähigkeit der Osteoklasten kommt z. B. beim Ersatz von Geflechtknochen durch höher differenzierten Lamellenknochen zum Einsatz (Bucher und Wartenberg 1997). Die Auflösung von Knochengewebe erfolgt durch die Expression von Enzymen wie der Carboanhydrase II und der sauren Phosphatase sowie durch die Bildung von vakuolären Protonenpumpen (Owen 1970, Amling und Delling 1996, Remedios 1999). Das so entstehende saure Milieu (pH=3) im extrazellulären Kompartiment führt zum Herauslösen von Hydroxylapatitkristallen und zur Aktivierung von lysosomalen Enzymen (Vaananen et al. 1988, Amling und Delling 1996, Remedios 1999).

Die Knochenmatrix wird in unverkalkter Form als Osteoid bezeichnet. Wie erwähnt, wird sie von aktiven Osteoblasten sezerniert (Shapiro 1988). Die Mineralisation des Osteoids erfolgt durch Einlagerung von Kalksalzen (Calcium-Phosphor-Verbindungen) (Willenegger et al. 1971). Während dieses Verkalkungsprozesses sorgen Osteoblasten für die Bildung einer Phosphatase, die in alkalischem Milieu zur Freisetzung von Phosphaten aus organischen Verbindungen führt (Remedios 1999). Phosphat-Ionen werden von Phosphorsäureestern abgespalten und in Verkalkungszonen abgelagert. Parallel dazu sorgen Mineralakzeptoren (Proteoglykane der Interzellulärsubstanz und Kollagene) für eine Calcium-Ionen-Anreicherung. Durch Ausfällen der anorganischen Knochenbestandteile als Hydroxylapatit entstehen Kristallisationskeime um vorhandene Kollagenfibrillen (Heinegard et al. 1989). Die Knochenmatrix enthält neben eingemauerten Osteozyten noch Nerven und Gefäße (Bucher und Wartenberg 1997).

Die extrazelluläre Knochenmatrix kann auf veränderte Knochenbelastung wie Scherbewegungen reagieren, da ein Ionengradient zwischen extrazellulärer Knochenflüssigkeit und extrazellulärem Raum besteht. Veränderte Belastungen führen zu verändertem Ionenfluss, was mittels des Osteozyten-bone lining cells-Systems über verzweigte Canaliculi an die extrazelluläre Matrix weitergeleitet wird (Rubinacci et al. 2002). Histologisch werden zwei Arten von Knochen unterschieden: Lamellenknochen und Geflechtknochen (Noble und Reeve 2000, Webb und Tricker 2000).

Lamellenknochen ist arm an Zellen und kollagenen Fibrillen, reich an verkalkter Grundsubstanz und weist stark abgeplattete Osteozyten auf (Shapiro 1988). Zu finden ist Lamellenknochen in der Struktur des kortikalen, kompakten sowie spongiösen Knochens (Webb und Tricker 2000). Lamellenknochen erhält seinen Namen durch seine lamelläre Schichtung (Ng et al. 1997) und wird deutlich langsamer gebildet als Geflechtknochen (Noble

und Reeve 2000). Sein Aufbau gliedert sich in eine äußere Generallamelle an der äußeren Oberfläche der Substantia compacta direkt unterhalb des Periosts und einer inneren Generallamelle an der Grenze zur Markhöhle. Der Zwischenraum ist aus Osteonen aufgebaut. Dazwischen wiederum liegen Schaltlamellen, also Reste älterer Lamellensysteme, die nicht komplett abgebaut wurden (Bucher und Wartenberg 1997). Diese bis zu 7 μm starken Lamellensysteme ordnen sich konzentrisch um längs gerichtete Hohlräume, den Havers-Kanälen an und sind durch eine interlamelläre Kittsubstanz miteinander verklebt (Ng et al. 1997, Webb und Tricker 2000). Zwischen den Lamellen liegen Osteozyten in Lakunen und stehen über Canaliculi miteinander in Verbindung (Shapiro 1988, Webb und Tricker 2000). Die Zentralkanäle der Osteone haben einen Durchmesser von 20-100 μm und enthalten das Kapillarnetz des Knochens sowie Nerven und Bindegewebe. Diese Zentralkanäle bilden Anastomosen mit Gefäßen des Knochenmarks und des Periosts. Untereinander sind sie über die sogenannten Volkmannschen Kanäle verbunden. Diese Querkanäle durchbrechen die Lamellensysteme und verbinden so die Haverschen Kanäle mit dem Blutgefäßsystem des Periosts und des Marks (Bucher und Wartenberg 1997).

Seine Festigkeit erhält der Lamellenknochen durch die unterschiedlichen Verlaufsrichtungen der Kollagenfasern, welche durch funktionelle Ansprüche geregelt wird (Ng et al. 1997).

Geflechtknochen kann als verknöchertes Bindegewebe angesehen werden und wird daher auch Bindegewebsknochen genannt (Ng et al. 1997). Diese Knochenart ist zellreicher und flexibler als Lamellenknochen, weist daher allerdings eine geringere mechanische Festigkeit auf (Noble und Reeve 2000, Webb und Tricker 2000). Die Osteozyten liegen ohne erkennbare Ordnung in der Knochenmatrix. Die Knochengrundsubstanz wird von den Kollagenfaserbündeln unregelmäßig durchzogen, was den Geflechtknochen ebenfalls labiler gegenüber einwirkenden Kräften macht als Lamellenknochen (Shapiro 1988, Ng et al. 1997, Noble und Reeve 2000).

Bei jeder Knochenneubildung im Kiefer entsteht zuerst durch desmale Ossifikation Geflechtknochen, der später durch den höher entwickelten und stabileren Lamellenknochen ersetzt wird (Ng et al. 1997). Bei dieser direkten Knochenbildung reichern sich Mesenchymzellen an und differenzieren zu osteogenetischen Stammzellen und Osteoblasten (Shapiro 1988). Durch die so entstehenden Osteoblasten wird Osteoid gebildet, in welches sich die Zellen als Osteozyten einlagern (Remedios 1999). Der eigentliche Knochen entsteht durch das Einlagern von Salzen in das entstandene Osteoid, welches dadurch mineralisiert (Bucher und Wartenberg 1997).

Geflechtknochen kommt im Körper noch als Sonderform in Gestalt von Bündel- und Faserknochen vor. Bündelknochen ist besonders fest gegen Zug und Biegung und ist z. B. in den Zahnalveolen oder an Sehnenansätzen zu finden (Schiebler 2003).

Umgeben ist der Knochen von einer bindegewebigen Knochenhaut, die Gefäße und Nerven führt. Dieses sogenannte Periost ist ein spezialisiertes Bindegewebe, welches als fibrovaskuläre Membran die Knochenoberfläche bedeckt, mit Ausnahme von Gelenkflächen, Sesambeinen und Bandinsertionen (Simon et al. 2003). Das Periost enthält Blut- und Lymphgefäße sowie Nervenfasern, die es sehr schmerzempfindlich machen (Bucher und Wartenberg 1997). Es ist durch die sogenannten Sharpey-Fasern mit dem Knochen verbunden. Das sind Bündel kollagener Fasern, die aus dem Stratum fibrosum in die Knochenmatrix der Substantia compacta einstrahlen (Webb und Tricker 2000). Das Periost besteht aus zwei Lagen, dem Stratum fibrosum (Faserschicht) und dem Stratum osteogenicum, auch Kambiumschicht genannt (McKibbin 1978, Simon et al. 2003). Die Kambiumschicht ist zell-, nerven- und gefäßreich und enthält ebenso wie das Stratum fibrosum Fibroblasten. Darüber hinaus sind jedoch auch Knochenvorläuferzellen zu finden. Diese Osteoprogenitorzellen mesenchymalen Ursprungs spielen in der Wachstumsphase des Knochens eine wichtige Rolle. Im Laufe der Jahre nimmt die Dicke dieser Zellschicht und damit ihr Knochenbildungspotential ab (Owen 1970). Durch äußere Einflüsse wie z. B. Traumata oder Infektionen kann dieses Knochenbildungspotential wieder gesteigert werden (Simon et al. 2003).

Die Cambiumschicht des Periosts ist in der Lage, die Bildung von knöchernem Kallusgewebe zu induzieren und spielt eine wichtige Rolle bei der Frakturheilung des Knochens (Remedios 1999, Simon et al. 2003). Das Periost dient der kortikalen Blutversorgung, der Osteoneogenese und als Grundlage für anhaftende Bänder und Muskeln (Webb und Tricker 2000). Zur Knochenhöhle hin wird der Knochen von Endost ausgekleidet. Es besteht aus abgeflachten Bindegewebszellen, den Retikulumzellen (Owen 1970). Aufgrund seiner elastischen und kontraktilen Eigenschaften ist das Periost an der Formgebung und -erhaltung des Knochens beteiligt und spielt eine wichtige Rolle beim Knochenstoffwechsel und der physiologischen Verteilung von elektrochemischen Potentialen über seine membranöse Struktur (Schiebler 2003).

1.2.2 Physiologie der Kieferknochen

Auch im mineralisierten Knochen finden ständig Umbauprozesse statt. Dabei können zwei grundsätzliche Mechanismen unterschieden werden: Modelling und Remodelling.

Beim Modelling kommt es zu An- und Abbauvorgängen an endostalen und periostalen Oberflächen durch Osteoblasten und Osteoklasten. So können die Form und Größe von Knochen verändert und Vorgänge wie Wachstum, Atrophie und Reorientierung ermöglicht werden (Goodship 1992).

Beim Remodelling wird die bestehende Knochenstruktur umgebaut und angepasst. Dies geschieht ebenfalls durch parallel ablaufende Resorption und Apposition durch Osteoklasten und -blasten. Eine Funktion dieser Umbauprozesse ist z. B. die Umwandlung von unreifen Geflechtknochen in reifen Lamellenknochen (Frost 1989) oder das Ersetzen von devitaalem Knochen (McKibbin 1978, Ng et al. 1997). Das Resultat dieser Vorgänge ist unter anderem eine funktionelle Adaptation an mechanische Belastungen, erstmals beschrieben und formuliert durch Julius Wolff im Jahr 1892.

Im Prinzip entsprechen diese physiologischen Umbauvorgänge dem Ablauf bei der direkten Knochenbruchheilung (Perren 2001).

Die Knochenheilung ist ein spezieller Vorgang, bei dem es nicht zur Ausbildung von Narbengewebe kommt (McKibbin 1978, Brighton 1984, Braun und Ruter 1996). Stattdessen wird das Gewebe regeneriert, sodass im Laufe der Heilung die ursprüngliche Knochenstruktur wieder hergestellt wird (Einhorn und Lee 2001). Es wird die direkte von der indirekten Knochenheilung unterschieden (Chao et al. 1989, Remedios 1999).

Die direkte Knochenheilung erfolgt durch Osteon-Remodelling im kortikalen Knochen und kann in primäre und sekundäre Rekonstruktion durch Osteone unterteilt werden. Die primäre Rekonstruktion umfasst Kontakt- sowie auch Spaltheilung, da sie in Bereichen stattfindet, in denen es zu Knochen-Knochen-Kontakt aber auch zur Spaltbildung kommen kann. Die Kontaktheilung findet in Bereichen statt, in denen es zu direktem Kontakt von kortikalem Knochen kommt. Diese Art der Heilung ist charakterisiert durch Remodelling der Osteone auf Höhe der Fraktur (Willenegger et al. 1971). Dabei kommt es zur Ausbildung von zapfenförmigen Ausläufern (cutting cones) am Rand der Osteone, die sich der Fraktur am nächsten befinden. Diese cutting cones verfügen an ihrer Spitze über einen Osteoklastensaum zur Knochenresorption, gefolgt von einer Osteoblastenreihe zur Knochensynthese. Pro Tag können so ca. 50-80 μm Knochen verzapft werden (Webb und Tricker 2000).

Eine weitere Form der direkten Knochenheilung ist die Spaltheilung. Sie findet in den kleineren Lücken (500-1000 μm) zwischen den Kontaktzonen der Knochenfragmente statt (Chao et al. 1989, Perren 1992, Remedios 1992). Zuerst füllt sich der Spalt mit Blut und lockerem Bindegewebe, anschließend sprossen Kapillaren aus Periost und Haverschen Kanälen ein (Shapiro 1988, Araujo et al. 2005). Durch Proliferation und Differenzierung

perikapillärer mesenchymaler Zellen zu Osteoblasten wird Lamellenknochen im Spalt abgelagert (Perren 1979). Nach ca. einem Monat findet ausgehend von neu gebildeten Osteonen eine Knochenverzäpfung statt, welche die Heilungszone überbrückt und vereint. Im Rahmen des Remodelling kommt es anschließend zu einer Neuordnung des Knochens, die den einwirkenden Kräften entspricht und so die mechanische und anatomische Integrität wieder herstellt (Perren 1979, Shapiro 1988).

Bei der sekundären Rekonstruktion durch Osteone kommt es zur Knochenheilung durch Kallusbildung (Perren 1992). Der Kallus ist die narbige Reparatur eines Defektes aus Knochen, Bindegewebe oder Knorpel (Pschyrembel 1998). Er überbrückt die Frakturräume und stellt somit ein wirksames Stabilisierungsgewebe dar (Perren 1992), welches später durch Knochengewebe ersetzt wird (Chao et al. 1989, Chao und Inoue 2003). Je nachdem wo dieser Kallus gebildet wird, spricht man von periostalem, endostalem und interfragmentärem Kallus. Periostaler Kallus dient der Stabilisierung und wird zuerst von der Knochenbruchstelle entfernt gebildet (Pennig 1990, Perren 1992). Der endostale Kallus überbrückt die Knochenfragmente im Bereich der Markhöhle, während der interfragmentäre Kallus als Letztes gebildet wird und die kortikale Einheit wieder herstellt (Perren 1992). Indirekte Knochenheilung wird vor allem in Bereichen beobachtet, die einen großen Frakturspalt (> 1 mm) und eine interfragmentäre Beweglichkeit zeigen (Goodship 1992). Sie lässt sich in unterschiedliche Phasen einteilen (Entzündung, Phase des weichen Kallus, Phase des harten Kallus, Remodelling), welche fließend ineinander übergehen (Frost 1989).

Bei einer Fraktur, einer Zahnextraktion oder dem Einbringen von Knochenaugmentaten kommt es zu einem Trauma, welches die Entzündungsphase der indirekten Knochenheilung einleitet (Brighton 1984, Cardaropoli 2003, Araujo et al. 2005). Es kommt durch das Zerreißen von Gefäßen im Knochen und am Periost zu Einblutungen in das umliegende Gewebe (Webb und Tricker 2000). Das so entstehende Frakturhämatom dient als Quelle hämatopoetischer Zellen, Thrombozyten und Mediatoren. Durch die gestörte Blutversorgung kommt es an den Frakturrenden zur Hypoxie und zu Nekrosen (Brighton 1984, Webb und Tricker 2000). Der durch die erhöhte Laktatproduktion gesenkte pH-Wert stimuliert die Freisetzung von Cytokinen aus neutrophilen Granulozyten, was den Heilungsprozess initiiert (Pennig 1990, Webb und Tricker 2000). Osteoklasten bauen den nekrotischen Knochen ab und Thrombozytenaggregate stabilisieren das Hämatom und setzen durch Degranulation Wachstumsfaktoren frei (Webb und Tricker 2000). Aufgrund dieser Wachstumsfaktoren und zusätzlicher Cytokine sprossen Kapillare aus dem Periost und dem umliegenden unverletzten Gewebe in die Heilungszone ein (Wallace et al. 1991, Webb und Tricker 2000). Zusätzlich

können in den ersten 48 Stunden Mastzellen im Frakturhämatom nachgewiesen werden (Brighton 1984, Araujo et al. 2005). Das Frakturhämatom besteht aus einem losen Netzwerk von Fibrin, Retikulin- und Kollagenfasern, Erythrozyten, Zellfragmenten und verstreuten Organellen (Cardaropoli 2003, Araujo et al. 2005). Fibroblasten beginnen mit der Kollagensynthese und ersetzen so das unstrukturierte Hämatom durch Granulationsgewebe (Araujo et al. 2005). Es besteht hauptsächlich aus Entzündungszellen, Fibroblasten, Kollagen und einsprossenden Kapillaren. An den Kollagenfibrillen können bereits jetzt Mineralablagerungen beobachtet werden (Brighton 1984, Cardaropoli 2003). Jetzt beginnt die Phase des weichen Kallus (Braun und Ruter 1996). Er besitzt noch nicht die Stabilität, die Osteoblasten zum Überleben benötigen. Erst durch die Einlagerung von Kalksalzen wird der weiche Kallus mit der Zeit immer stärker mineralisiert. Diese Mineralisation beginnt an den Läsionsenden und schreitet dann fort bis in das Läsionszentrum. Durch die fortschreitende Mineralisation des Bindegewebes wird seine Festigkeit erhöht und die Knochenbildung ermöglicht. Bei dem Bindegewebe erfolgt die Mineralisation zwischen den Kollagenfibrillen und es entsteht durch desmale Ossifikation Geflechtknochen. Nachdem die Läsionsenden über Bindegewebe fest miteinander verbunden sind, endet die Phase des weichen Kallus (Brighton 1984). Mit dem Entstehen von Mineralisationsherden beginnt die Phase des harten Kallus (Brighton 1984, Braun und Ruter 1996). Das Ende dieser Phase zeigt sich radiologisch durch eine komplette knöcherne Überbrückung der Fraktur (Cardaropoli 2003, Araujo et al. 2005). Dieser relativ poröse knöcherne Kallus ist ausreichend für ein Wiedererlangen der Knochenfunktion. Die Knochenkontur und die Ausrichtung der Knochen trabekel unterscheiden sich jedoch vom restlichen Knochen (Araujo et al. 2005). Zur Rekonstruktion der ursprünglichen Knochenstruktur kommt es durch Remodelling (Perren 1979). Durch Umbauvorgänge kommt es zum Abbau von mineralisiertem Bindegewebe und dessen Ersatz durch Geflechtknochen, welcher anschließend durch stabileren Lamellenknochen ersetzt wird (Frost 1989). Dabei erfolgt eine funktionelle Adaptation der Trabekel und Osteone an die mechanischen Belastungen, die auf den Knochen wirken (Wolff 1892). In diesem Zuge bilden sich spezielle anatomische Formationen aus, die sogenannten basic multicellular units, kurz BMUs (Hernandez et al. 1999, Noble und Reeve 2000, Parfitt 2002). Ihre Form entspricht den bei der direkten Knochenheilung beschriebenen cutting cones. Sie werden demnach ebenfalls von einer Gruppe Osteoklasten als Front und einer Gruppe Osteoblasten als Nachhut gebildet (Hernandez et al. 1999). Als weitere Bestandteile der BMUs werden Bindegewebsstrukturen und Blutgefäße beobachtet. Diese Blutgefäße dienen als Quelle für nachrückende Precursor-Zellen (Parfitt 2002, Jilka 2003). Die BMUs verbinden eine Knochenresorption mit

anschließender Knochenformation und ermöglichen so eine schnelle Neuformation veränderter bzw. zerstörter Knochenareale (Jilka 2003). Eine BMU entsteht, wenn bone lining cells ihre Morphologie verändern, das Endost mittels Enzymfreisetzung auflösen und somit mineralisierte Knochenstruktur frei legen. Dieser Unruhezustand der Knochenoberfläche führt zur Neoangiogenese und zum Austritt zirkulierender mononukleärer Osteoklasten-Precursor-Zellen (Parfitt 2002). Nach der Fusion der Precursor-Zellen zu Osteoklasten verbinden sich einige von ihnen und formen so die vorderste Front der BMU (Jilka 2003). Da die durchschnittliche Lebenserwartung von Osteoklasten nur 12 Tage beträgt, treten ständig neue Precursor-Zellen aus den Blutgefäßen aus, um den Fortbestand der BMU zu gewährleisten (Parfitt 2002, Jilka 2003). Diese Tatsache begrenzt die Lebenszeit einer BMU auf die Verfügbarkeit von Precursor-Zellen (Jilka 2003). Gesteuert werden die Zielerkennung und die Umsetzung des Remodellings über das Osteozytennetzwerk, wobei auch humorale und lokale Stimuli (vor allem Schilddrüsenhormone) regulativ wirken (Ng et al. 1997, Parfitt 2002). Durch Remodelling ist der Knochen in der Lage, sich lebenslang zu erneuern und nekrotische Areale durch Umbau funktionell wieder herzustellen (McKibbin 1978, Ng et al. 1997, Alliston und Derynck 2002, Perren 2002). Dieses physiologische Remodelling entspricht nach einigen Autoren den Vorgängen bei der direkten Knochenheilung (Perren 2001). Der Unterschied zur Heilung eines Knochenaugmentats besteht darin, dass der augmentierte Knochen erst nekrotisch wird und abgebaut werden muss. Dies erfolgt ebenfalls über die BMUs (Jilka 2003).

1.3 Art der Entnahme

Um den Implantaten ausreichend Halt zu bieten, muss der augmentierte Knochen in ausreichender Menge vorliegen. Die Hüfte gewährleistet die Möglichkeit, eine erhebliche Menge an Spenderknochen, in Form von Periost-Kortikalis-Spänen, spongiösen Knochenelementen oder bikortikalen Knochenblöcken, je nach Bedarf, zu entnehmen (Beckers et al. 1998). Als Gewinnungsort für größere autogene Knochenmengen bietet sich der Beckenkamm an, speziell im Bereich der Spina iliaca superior anterior bzw. posterior (Nkenke et al. 2004, Kessler et al. 2005).

Die Entnahme der autogenen Blocktransplantate erfolgt aus der Darmbeinschaukel, dicht hinter der Spina iliaca anterior superior entweder von posterior oder anterior.

Ein Zugang von posterior verlangt eine Lageänderung des Patienten während der Operation, vermindert aber die postoperativen Beschwerden im Bereich der Wundnaht (Marx und Morales 1988, Kessler et al. 2005). Wird ein Zugang von anterior gewählt, ist nach Kessler et

al. (2005) der Zeitaufwand geringer und der Patient muss während der Operation nicht gewendet werden, jedoch können nach der Operation verstärkt Schmerzen und Gangschwierigkeiten auftreten.

1.4 Heilungsmechanismen der Implantate

Die Einheilzeit von Implantaten generell wird in der Literatur mit 3 bis 6 Monaten angegeben. Diese Angaben beruhen auf Studien von Brånemark et al. aus dem Jahre 1977. Ziel dieses Protokolls war es, durch eine gedeckte Einheilung ein fibröses Einscheiden der Implantate zu vermeiden. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass unter Umständen eine deutlich kürzere Einheilzeit möglich ist, unter bestimmten Voraussetzungen sogar die unmittelbare Versorgung der Implantate (Portmann 2006, Turkyilmaz et al. 2006, Esposito 2009).

Der Heilungsprozess nach einer Implantation ist mit dem nach einer Zahnextraktion vergleichbar. Diese Umstrukturierung der Gewebe dauert ca. 4-8 Wochen mit höchster Aktivität in der Anfangsphase (Cardaropoli 2003, Araujo et al. 2005).

Wird ein biokompatibles Implantat in den Knochen eingebracht, so lagert sich der neugebildete Knochen direkt an das Titanwerkstück an (Brånemark 1977, Brånemark 1997). Bei dieser Osseointegration kommt es zu aktiven Umbauprozessen im Knochen, die zu einer erhöhten Knochendichte rund um das Implantat führen (Lee 2002). Dieser Effekt wird regional acceleratory phenomenon (regionales Beschleunigungsphänomen, kurz RAP) genannt (Garg 1997). Die mechanische Belastung des Knochens durch die Implantate ist ein Grund für die Verstärkung des umliegenden Knochens (Frost 1994). Dazu muss sich der gebildete Geflechtknochen in dichteren Lamellenknochen umwandeln. Über BMUs wird diese Transformation gesteuert (Burger et al. 2003, Martin 2007).

Ein Faktor, der die Anlagerung des Knochens an das Implantat beeinflusst, ist die Oberflächenbeschaffenheit der Implantate. *In vivo* und *in vitro* konnte nachgewiesen werden, dass Implantate mit rauen, dadurch vergrößerten Oberflächen, auch in Knochen mit schlechter Qualität eine hohe Primärstabilität erzielen (Ogawa et al. 2000, Cochran et al. 2002, Pinholt et al. 2003). Die Vergrößerung der Oberfläche ist auf viele Arten zu erreichen: Am Anfang der Implantologie versuchte man durch große Implantate, sogenannte Blattimplantate (Linkow 1974), einen festen Knochenverbund zu erlangen. Nach der plasmabeschichteten Oberfläche folgte schließlich das aktuelle Verfahren zur Erhöhung der Rauigkeit der Oberfläche und somit Vergrößerung der Knochenanlagerungsfläche durch z. B. Sandstrahlen und Säureätzung. Der erfolgreiche Einsatz dieser SLA-Implantate (SLA: sandblasted acid etched) in nicht augmentierten Knochen ist gut dokumentiert. Orsini et al. verglichen im Jahr 2000

Implantate mit maschinierter Oberfläche mit Implantaten mit gestrahlter und geätzter Oberfläche. Bei histologischer Begutachtung zeigten die Osteoblasten an den SLA-Implantaten eine deutlich größere Zellanlagerung. Die Autoren schlossen daraus auf eine bessere Osseointegrationsfähigkeit der SLA-Implantate gegenüber den maschinieren. Auch Schwartz und Martin (1996) demonstrierten, dass eine raue Oberfläche zu einer besseren Osseointegration des Implantats führt. Bornstein et al. zeigten 2003 in einer Studie, dass bereits nach 6 Wochen die verwendeten SLA-Implantate eingeheilt waren und belastet werden konnten. Eine 3-jährige Kontrolle bestätigte diese Ergebnisse.

Cochran et al. haben 2002 bewiesen, dass nach einer Einheilzeit von 6 Wochen die Implantate nach 2 Jahren eine Erfolgsquote von 99,1 % aufwiesen. Die Zellkulturen und Tierversuche der Studie haben gezeigt, dass die SLA-Oberfläche Knochenzellendifferenzierung und Proteinproduktion stimuliert und die Kontaktfläche zwischen Knochen und Implantat sehr hoch ist. Warum diese aufgeraute Oberfläche die Osteoblasten zu mehr Knochenproduktion anregt, ist noch nicht abschließend geklärt.

1.5 Heilungsmechanismen des Augmentats

Das Ziel von Knochenaugmentaten ist der Volumenzuwachs. Bei autogenem Knochen dient die Knochenstruktur des Transplantats als Leitschiene, die durchwachsen wird (Webb und Tricker 2000). Er liefert durch Nekrose der Knochenzellen im Transplantat Wachstumsfaktoren die den Knochenneubau stimulieren, das heißt, er wirkt osteoinduktiv (Ng et al. 1997, Alliston und Derynck 2002). Der transplantierte autogene Knochen wird durch Gefäßeinsprossung, Resorption und Apposition durch neuen Knochen ersetzt. Dieser Vorgang wird auch schleichender Ersatz (creeping substitution) genannt (Albrektsson 1980, Canter 2007).

Am Beginn des Umbaus steht die Angioneogenese, welche von einer Entzündungsreaktion begleitet wird. Einsprossende Gefäße erlauben die Einwanderung von Makrophagen und Osteoklasten, die dann den nekrotischen Knochen abbauen (Brighton 1984). Die Markräume des Transplantats werden nun von einsprossenden Gefäßen aus Periost und Haverschen Kanälen, mesenchymalem Gewebe und überlebenden Osteoblasten besiedelt (Shapiro 1988). So wird das Transplantat langsam von außen nach innen durch neuen Knochen ersetzt (Burchardt 1983). Das Periost bildet dabei eine natürliche Barriere und stabilisiert das entstehende Blutkoagulum (Araujo 2005). Wichtig für die Osteoinduktion, also die stimulierte Neubildung von Knochen, sind die BMPs, die bone morphogenetic proteins oder auch knochenbildende Proteinkomplexe (Schliephake 2008). Ihre Wirkung ist nicht abschließend

geklärt, neuere Trends versprechen sich von isolierten Matrixproteinen jedoch eine gesteigerte Osteoinduktion (Wikesjo et al. 2009). Die Proteinkomplexe werden über das Blut an den transplantierten Knochen transportiert und gelangen zusätzlich aus dem autogenen Augmentat an den Ort des Umbauprozesses. Dies macht unter Umständen die hohe osteoinduktive Fähigkeit von freien autogenen Transplantaten und die noch höhere Potenz von gefäßgestielten, anastomosierten Augmentaten aus (Axhausen 1962, Bahr et al. 1996, Wikesjo et al. 2009).

Die natürliche Spongiosa stellt aufgrund ihrer Dimension und ihres Aufbaus eine ideale Struktur zum Knochenersatz dar, da Osteoblasten und undifferenzierte Vorläuferzellen mit dem mark- und gefäßreichen Knochen transplantiert werden. Kortikaler Knochen liefert weitaus weniger vitale zelluläre Strukturen und hat somit hauptsächlich osteokonduktive Wirkung (Kübler 1997).

Aufgrund ihres höheren Zellanteils, einer höheren Vaskularisierung und höheren Umbaurate sind Spongiosatransplantate den Kortikalistransplantaten in der Regenerationsfähigkeit zwar überlegen (Dumbach 1987), aus Stabilitätsgründen kommen meistens jedoch kortikospongiöse Transplantate zum Einsatz. Dabei muss ein Mittelweg zwischen geringer Resorption (kortikaler Knochen) und schneller Einheilzeit (spongiöser Knochen) gefunden werden. Chen et al. stellten 1994 in einer Studie an Neuseeland-Kaninchen fest, dass nach einer Einheilzeit von 70 Tagen ohne Belastung Hüftknochen noch zu 32 % und Kalottenknochen zu 72 % vorhanden war. Die deutlich höhere Resorptionsrate des Hüftknochens erklärten die Autoren sich durch die geringeren kortikalen Anteile. Alonso et al. stellten 1995 die Hypothese auf, dass membranöse Knochentransplantate eine geringere Resorption als enchondrale zeigten, wenn sie als Auflageaugmentat verwendet wurden.

Ozaki et al. suchten die Ursache für die unterschiedliche Resorptionsrate 1998 im Knochentyp und nicht der Herkunft. In einer Studie an Kaninchen fanden sie heraus, dass der Anteil an kortikalem Gewebe eines Transplantats die Schrumpfrate maßgeblich beeinflusste. Nach ihren Ergebnissen zeigte kortikaler Knochen eine geringere Resorptionsrate als spongiöser, unabhängig von seinem Entnahmeort.

Die Studien belegen ebenfalls, dass ein Transplantat nach der Einheilung mechanisch belastet werden muss, da es sonst stark schrumpft (Alonso et al. 1995). Nach einer Untersuchung von ten Bruggenkate et al. (1992) reduzierte sich die Breite von nicht belasteten Augmentaten in den ersten 6 Monaten um ca. 50 %. Die mechanische Belastung des Knochens kann dieser Resorption entgegenwirken. Eine zügige Versorgung mit Implantaten ist daher wünschenswert (Breine et al. 1980). Shirota et al. zeigten schon 1991 in einer Studie, dass 3

Monate Einheilzeit für das Beckenkammtransplantat ausreichen, um ein stabiles, vitales Knochenlager für die Implantate zu bieten. Die Autoren untersuchten histologisch Knochenproben und fanden nach 90 Tagen Einheilzeit 10 % mehr trabekuläres Knochenvolumen als nach 7, 14, 30, 60 oder 180 Tagen. Für autogene Knochentransplantate aus der Hüfte stellt diese Zeitspanne laut den Autoren den idealen Zeitpunkt zwischen Knochenneubildung und Knochenresorption dar. Diese Ergebnisse bestätigen die Vermutung von Nelson et al. (2006), dass 3 Monate Einheilzeit einen guten Kompromiss zwischen Knochenheilung und Beginn der Resorption darstellen.

Nelson et al. zeigten, dass bereits 3 Monate nach gedeckter Heilung augmentierter Hüftknochen eine dichte Kortikalis und eine gute Durchblutung aufwies. Nach 3 Monaten untersuchten sie bei der Implantatsetzung gewonnene Trepanbiopsien histologisch und kamen zu dem Schluss, dass die Knochenneubildung nach 3 Monaten Einheilzeit der nach 4 bis 5 Monaten entsprach.

1.6 Funktion der Membran

Das Verfahren der Membranabdeckung zur gezielten Knochenregeneration (guided bone regeneration, kurz GBR) wird seit langem auch bei der Augmentation von Kieferknochen angewandt (Buser 2002).

Bei der GBR stellt die verwendete Membran eine mechanische Barriere für die schneller wachsenden Gewebe dar und ermöglicht dem Knochen eine störungsfreie Heilung (Taguchi et al. 2005). Außerdem werden durch eine Membranabdeckung lose Knochenspäne an dem gewünschten Ort fixiert, somit verringert sich bei einer Nahtdehiszenz der Verlust augmentierten partikulären Materials (Zellin und Linde 1997, Gordh et al. 1998). Ob es sich dabei um eine resorbierbare oder nicht resorbierbare Membran handelt, hat für die Funktion keine Bedeutung (Hürzeler et al. 1998).

Um den mechanischen Anforderungen der Membran gerecht zu werden, kommen verschiedene Materialien zum Einsatz. Membranen können in resorbierbare und nicht resorbierbare eingeteilt werden. Resorbierbare Membranen haben den Vorteil, dass sie nicht in einem zweiten Operationsschritt wieder entfernt werden müssen (Hürzeler et al. 1998). Sie können entweder aus natürlichen (z. B. Dura mater) oder synthetischen (z. B. Polylaktiden, Polyglykoliden oder Polyurethan) Materialien gefertigt werden. Nicht resorbierbare Membranen sind stabiler, müssen aber nachträglich entfernt werden. Polytetrafluorethylen, auch bekannt als Goretex™, wird häufig verwendet. Simion et al. bewiesen 1997 in einer Studie, dass eine resorbierbare Membran genauso effektiv zur GBR eingesetzt werden kann,

wie eine nichtresorbierbare. Die Untersucher deckten bei 18 Implantaten Dehiszenzen und Fenestrierungen entweder mit einer resorbierbaren oder einer nichtresorbierbaren Membran ab. Nach 7 Monaten zeigten beide Methoden keinen signifikanten Unterschied.

Bei der in dieser Studie verwendeten Membran BioGide® handelt es sich um eine resorbierbare Kollagenmembran mit unvernetztem Aufbau und dreidimensionaler Matrixstruktur. Sie ist porkinen Ursprungs und besteht hauptsächlich aus Kollagenfasern vom Typ I und III.

2 Ziele

Ziel der vorliegenden Studie war die Überprüfung der Knochenneubildungsrate bei Beckenkammaugmentaten vor Setzung von Implantaten nach verkürzter Einheilzeit von 3 Monaten.

Im „split-mouth“-Modell erfolgte der direkte Vergleich der Knochenneubildungsrate bei Periost- oder Membranabdeckung durch eine histologische Auswertung.

3 Material und Methode

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Deutschland genehmigt (Protokollnummer EA2/173/05). Von allen Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

3.1 Patienten und Operationsverfahren

In den Jahren 2004 bis 2006 wurden 14 Patienten (9 weibliche und 5 männliche, Durchschnittsalter 56 Jahre, von 25 bis 72 Jahren) mit autogenem Knochenmaterial augmentiert. Knochenbiopsien von 9 dieser 14 Patienten (5 weibliche und 4 männliche, Durchschnittsalter 61 Jahre, von 43 bis 71 Jahren) wurden für diese Studie histologisch ausgewertet. Alle Patienten waren zahnlos und zeigten eine schwere Resorption des Oberkieferknochens, wobei das bestehende Knochenvolumen weniger als 5 mm betrug. Bei allen Patienten wurde eine Auflagerungsplastik mit kortikospongiosen Knochen des anterioren Beckenkamms durchgeführt. Dies geschah im Oberkiefer von regio 14 bis regio 24. Parallel wurde bei den Probanden beidseitig eine konventionelle Sinusbodenelevation nach Neyt et al. (1997) durchgeführt. Dabei wurde über einen intraoralen Zugang ein Fenster auf Höhe des Sinus in den Knochen gefräst und die Schneidersche Membran, also die den Sinus auskleidende Schleimhaut, abpräpariert. Zwischen Schleimhaut und Sinusboden wurde dann eine Mischung aus Beckenspongiosa und BioOss® (Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz) eingebracht. Das Fenster wurde anschließend mit einer Membran (BioGide®, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz) und einer Schleimhautnaht verschlossen. Bis zur Implantatsetzung folgte eine Einheilphase von 3 Monaten (Durchschnittseinheilzeit 100 Tage, von 74 bis 106 Tagen). Bei der Implantatsetzung wurden von den Transplantaten in jedem Quadranten Knochenbiopsien genommen. Die Operationen zur Knochenaugmentation und zur Implantation erfolgten unter Vollnarkose.

Sämtliche Operationen wurden von derselben erfahrenen Chirurgin durchgeführt.

3.1.1 Knochenentnahme

Die Entnahme der Augmentate erfolgte am anterioren Beckenkamm. Der Einschnitt wurde 1 Zentimeter dorsal der Spina iliaca anterior superior und 2 Zentimeter lateral der Crista iliaca bis auf das Periost durch alle Hautschichten durchgeführt. Nachdem die Darmbeinschaukel dargestellt wurde, konnte mit Hilfe von Stichsagen und Meißeln die benötigte Menge und

Qualität von Knochen entfernt werden. Die Größe und Kontur der Beckenkammtransplantate wurde durch die gewünschte Implantatlänge (11-16 mm) bestimmt. Die Augmentate wurden der später gewünschten Implantatgröße angepasst. Der entstandene Defekt im Hüftknochen wurde anschließend mit einem Kollagenvlies (GENTA-COLL® resorb, Resorba, Deutschland) aufgefüllt. Abschließend erfolgte der zweischichtige Wundverschluss.

3.1.2 Auflagerungsplastik und Sinuslift

Zur Freilegung des residualen Oberkieferknochens wurde ein zentro-crestaler Schnitt entlang des Alveolarkammes mit 2 vertikalen Inzisionen in der Region der dritten Molaren links und rechts durchgeführt und ein Mukoperiostlappen präpariert, so dass die seitlichen Wände der Sinus und der gesamte Alveolarkamm dargestellt waren. Es erfolgte eine herkömmliche Sinusbodenelevation wie von Neyt et al. (1997) beschrieben. Dabei wurde auf Höhe des Sinus ein Fenster in den Knochen präpariert und die Schneidersche Membran abgelöst. Zwischen Schleimhaut und Sinusboden wurde dann ein Gemisch aus spongiösem Hüftknochen und BioOss® (Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz) im Mischungsverhältnis 1:1 eingebracht. Die Knochenfenster in der seitlichen Sinuswand wurden mit resorbierbaren Membranen (BioGide®, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz) bedeckt.

In der vorderen Region des Alveolarkammes wurden 4 bis 6 spongiöse Knochenblöcke an der labialen und auf der okklusalen Kante des Oberkiefers fixiert. Dafür wurden pro Block 1 oder 2 Mikroschrauben (Modus 1.5 Medartis, Deutschland) mit einer Länge von 12 bis 14 mm verwendet. Die Transplantate wurden mit einer bioresorbierbaren Kollagenmembran (BioGide®, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz) oder ausschließlich mit Periost abgedeckt.

Der Wundverschluss erfolgte mit einer fortlaufenden Naht und 4 bis 5 Einzelnähten (5-0 Monocryl, Ethicon, Deutschland). Den Patienten wurde während der Operation intravenös ein Antibiotikum (Clindamycin 600 mg) und postoperativ für 7 Tage oral ein Antibiotikum (Clindamycin 300 mg) verabreicht.

4 Patienten wurden ambulant behandelt und konnten das Krankenhaus am Tag der Operation wieder verlassen. Anschließend wurden sie einen Tag postoperativ und dann nochmals 3 Tage postoperativ zur Nachkontrolle einbestellt. 5 Patienten wurden für 2 bis 3 Tage stationär aufgenommen. In allen Fällen wurden die Nähte nach 10 Tagen entfernt. Die Patienten wurden anschließend alle 4 Wochen nach den operativen Eingriffen begutachtet. Dabei wurden die Probanden nach einem standardisierten Protokoll klinisch bewertet. Dieses

Protokoll beinhaltete die Abschätzung von Komplikationen wie Entzündungen, Rötung der Mukosa, Nahtdehiszenz oder Verlust von Transplantationsmaterial.

3.2 Implantatsetzung und Biopsieentnahme

Nach einer 3 monatigen Einheilphase wurde die gleiche Schnittführung wie bei der Augmentation genutzt und ein Mukogingivallappen mobilisiert. Im Bereich der Implantatlokalisierung wurden Knochenbiopsien des Transplantats entnommen. Hierzu wurde ein Trepanbohrer (Ø 2 mm, Straumann, Schweiz) verwendet, der Gewebeproben von 5 bis 9 mm Länge erzeugte. Anschließend wurden die Implantate gemäß Herstellerprotokoll inseriert. Bei allen verwendeten Implantaten handelt es sich um Camlog-RootLine-Implantate (Camlog Biotechnologies, Wimsheim, Deutschland).

Anschließend erfolgte der Wundverschluss mit fortlaufender Naht (5-0 Monocryl, Ethicon, Deutschland).

3.3 Histologische Präparate

3.3.1 Fixation und Einbettung

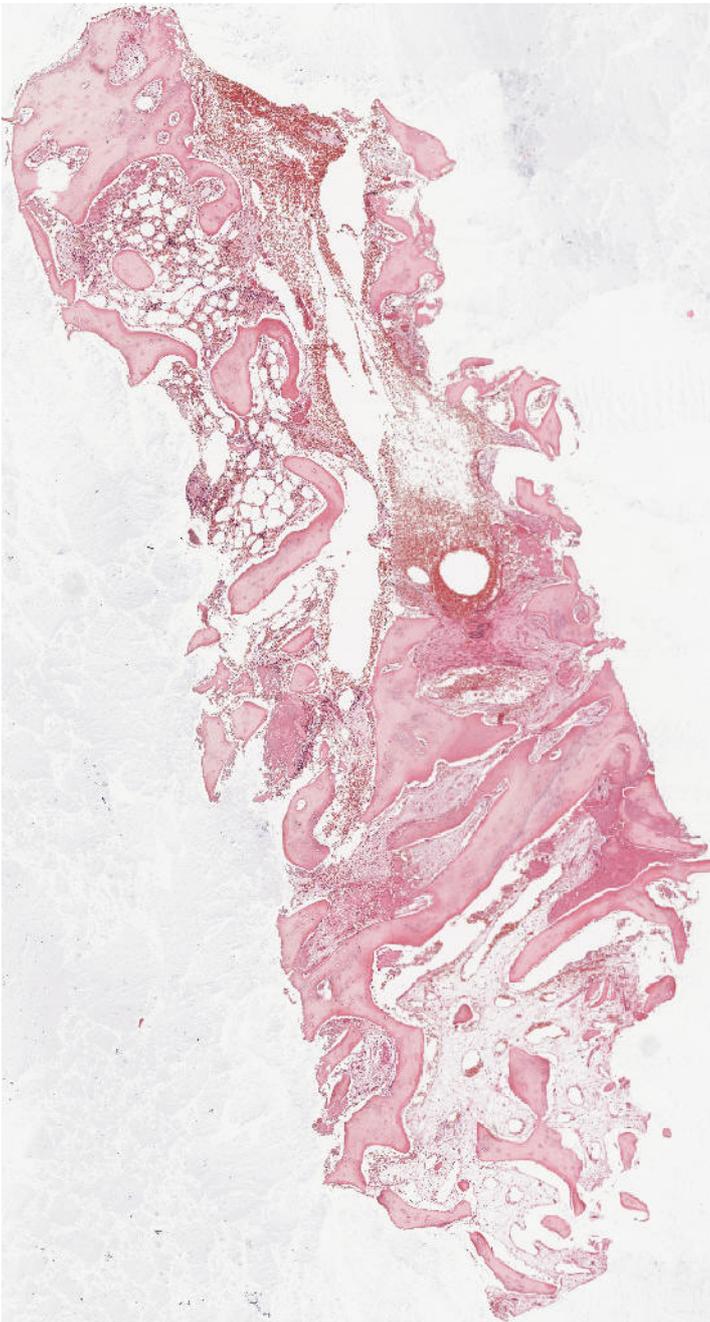
Die bei der Implantatsetzung entnommenen Biopsien wurden für 2 Tage in 4 % Formalin fixiert und anschließend mit 17 % Salpetersäure entkalkt. Nachdem die Fixierung abgeschlossen war, erfolgte per Processing (Thermo Shandon, Thermo Electron, Waltham, MA, USA) die Einbettung in Paraffin. Die so entstandenen Paraffinquader wurden auf Kunststoffkassetten (Merck, Deutschland) fixiert und mit einer Patientenkenung beschriftet. Diese setzte sich aus den Initialen der Patienten und einer fortlaufenden Nummer zusammen. Die so vorbereiteten Paraffinblöcke wurden für mindestens 20 Minuten in einem 0° Celsius kaltem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Anschließend konnten die Blöcke mit dem Mikrotom (Leica RM 2065, Deutschland) geschnitten werden. Dabei wurde zunächst die oberste Paraffinschicht bis zum Erreichen der Gewebstücke mit dem Mikrotom abgetragen und anschließend mindestens 25 Schnitte mit einer Schichtstärke von 4 µm angefertigt. Diese wurden nach einer kurzen Entspannungsphase im 50° Celsius warmen Wasserbad auf Objektträger aufgebracht. Anschließend erfolgte die Beschriftung mit der jeweiligen Patientenkenung in Bleistift auf dem dafür vorgesehenen Feld. Nach einer mindestens 24 Stunden dauernden Trocknungsphase waren die Präparate zur Färbung bereit.

3.3.2 Färbung der geschnittenen Präparate

Um die mikroanatomischen Strukturen der Präparate durch das Lichtmikroskop sichtbar zu machen, müssen die Schnitte angefärbt werden. Im Fall dieser Studie erfolgte die Färbung aller Präparate mit jeweils Hämatoxylin-Eosin und der Masson-Trichrom-Färbung. Die Färbeprotokolle dieser Verfahren unterscheiden sich bei den verwendeten Farbstoffen und Lösungen, sowie der Zeit und Temperatur der Arbeitsschritte. Gemeinsam haben diese Methoden den Entparaffinierungs- und Rehydrierungsvorgang als gemeinsamen Beginn und das Dehydrieren, Klären und Eindecken als letzten Schritt des Färbeprotokolls. Die vollständigen Färbeprotokolle befinden sich im Anhang.

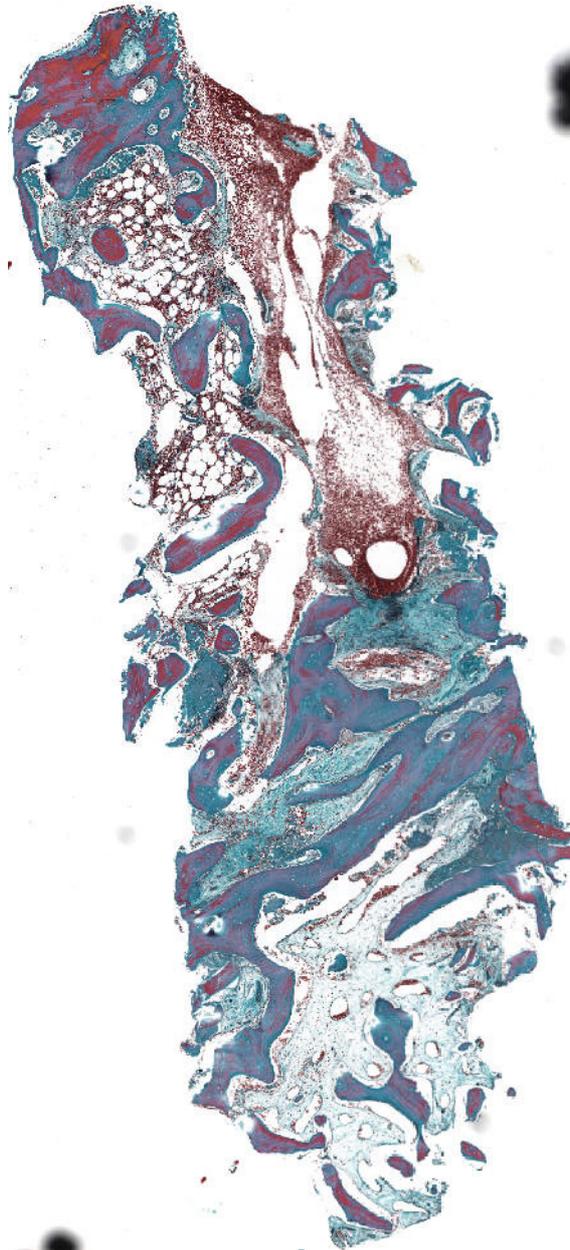
Anschließend werden die unterschiedlichen Färbungen kurz vorgestellt: Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung, nachfolgend HE, dient im Allgemeinen als Übersichtsfärbung, da nach dem Färbeprozess alle Strukturen des Gewebes gut zu erkennen sind.

Abbildung 1: Die Abbildung zeigt den histologischen Schnitt einer untersuchten Probenbiopsie in HE-Färbung in 20-facher Vergrößerung



Möchte man jedoch gewisse Strukturen hervorheben oder enzymatische Vorgänge sichtbar machen, sind Spezialfärbungen notwendig. Eine dieser Spezialfärbungen ist die Masson-Goldner-Trichromfärbung.

Abbildung 2: Die Abbildung zeigt den histologischen Schnitt einer untersuchten Probebiopsie in Masson-Goldner-Trichrom-Färbung in 20-facher Vergrößerung



Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der unterschiedlichen Färbemethoden.

Tabelle 1: Hämatoxylin-Eosin-Färbung; Zweck: Übersichtsfärbung

Gewebe:	Zytoplasma	Bindegewebe	Erythrozyten	Zellkerne	Kollagen
Farbton:	rot	rosé	orange	blau	braun

Tabelle 2: Masson-Goldner-Trichromfärbung, Zweck: Nachweis des kollagenen Bindegewebes

Gewebe:	Zytoplasma	Bindegewebe	Erythrozyten	Zellkerne	Osteoid
Farbton:	ziegelrot	grün	orange-gelb	braun-schwarz	rot

3.3.3 Scan und Auswertung der histologischen Präparate

3.3.3.1 Scan der Präparate

Nachdem die Präparate geschnitten und gefärbt waren, wurden zur statistischen Auswertung durchschnittlich 2 Präparate pro Färbung eingescannt und an einem Computermonitor beurteilt. Dafür kamen 2 Scanmethoden zur Anwendung: eine automatische und eine manuelle.

Der automatische Scanvorgang erfolgte mit dem Scanner T3 ScanScope von Aperio. Er erreicht eine Auflösung von 0,25 µm pro Pixel mit einem 40er Objektiv. Gescannt wurde im line-scanning-Verfahren, das heißt, der Scanner nahm Bilderlinien auf, die dann anhand markanter Punkte passend zueinander angelagert wurden. Die Aufnahme der Einzelbilder erfolgte mit einer Digitalkamera, welche mit einem CCD-Chip bestückt ist. Pro Scanvorgang konnten 5 Objektträger geladen werden. Nachdem die gewünschten Bereiche ausgewählt, entsprechende Fokuspunkte bestimmt und ein Helligkeitsabgleich gemacht wurde, lief der eigentliche Scanvorgang automatisch ab.

Die manuelle Übertragung erfolgte im gleichen Verfahren, nur dass die Einzelschritte von Hand ausgeführt wurden. Die Ausrüstung bestand dabei aus der digitalen Kamera Axiocam MRc5 der Firma Zeiss, einem Mikroskop Axiophot der Firma Zeiss und einem PC mit dem Betriebssystem Windows XP, sowie mit der unter Windows XP betriebenen Anwendung Axiovision der Firma Zeiss.

3.3.3.2 Auswertung der Präparate

Ziel der Auswertung war das Unterscheiden und Markieren von neugeformtem und nekrotischem Knochen. Als Ergebnis erhielt man in Pixel² das Verhältnis von Knochen zu

Bindegewebe und das Verhältnis von gesundem zu nekrotischem Knochen. Vor dem Einscannen wurden die Objektträger mit einem Spezialreinigungstuch der Firma Leica gesäubert. Danach erfolgten die Sichtung des Präparats und die Herstellung einer Übersichtsaufnahme bei zehnfacher Vergrößerung. Hierzu musste das Programm Axiovision gestartet und in den Live-Modus geschaltet werden. Das auf dem Computerbildschirm zu sehende Bild entsprach dem Bild beim Blick durch das Mikroskop. Entsprechend dem Computerbild wurden Helligkeit und Schärfe am Mikroskop eingestellt. Dann wurden im Programm Axiovision die Bildparameter wie Helligkeit, Weißabgleich und Belichtungszeit optimiert. Nun wurde der Live-Modus verlassen und die Bildaufnahme gestartet. Auf dem Bildschirm war der Bereich zu sehen, der zuvor aufgenommen worden war. Die Schärfe konnte so nachgeregelt werden. Nach dem Drücken der Aufnahmetaste erschien ein zweites Bild neben der eben getätigten Aufnahme. Am Mikroskop musste der Tisch nun mit dem Feintrieb soweit verschoben werden, bis die erste Aufnahme und das aktuelle Bild nur noch ca. 20 Prozent überlappten. Dann wurde erneut die Aufnahmetaste gedrückt. Durch das Drücken der Taste "Stitching" konnte das Programm diese beiden Einzelbilder anhand von markanten Punkten, wie z. B. Zellkernen o. ä., zusammenfügen. Je größer die Überlappung war, desto sicherer konnten die Einzelbilder nachher von dem Programm zu einem Gesamtbild vereint werden. Durch weiteres Verschieben des Tisches und Anlagern von Einzelbildern konnte der gewünschte Bereich des Präparates in den Computer übertragen werden. Anschließend konnten mit der Option „Kachelbilder konvertieren“ die überlagerten Einzelbilder zu einem Gesamtbild vereinigt und abgespeichert werden.

War auf diese Weise eine Übersichtsaufnahme entstanden, erfolgte zur weiteren Auswertung die Aufnahme von Detailaufnahmen. Es wurden dazu 2 Regionen der Präparate untersucht: Die Region, die bei der Biopsie die Knochenoberfläche gebildet hatte und die Region, die dem Biopsat aus der Tiefe des Knochens entsprach. Die markierten und untersuchten Regionen wurden als ROI (region of interest) bezeichnet.

Um eine aussagekräftige Analyse des Knochens zu gewährleisten, mussten die Detailbilder in 40-facher Vergrößerung aufgenommen werden. Die benötigte Größe des Gesamtbildes entsprach bei moderater Überlagerung der Einzelbilder 4x4 Aufnahmen. In dieser Detailaufnahme wurde anschließend ein Rahmen mit der Ausdehnung 2142x1804 Pixel erstellt. Dies entsprach einer Größe von exakt 2x2 Bildausschnitten bei 40-facher Vergrößerung. In der Übersichtsansicht wurde nun mit einem Konturwerkzeug der gesamte sichtbare Knochen markiert. Anschließend wurden entweder Bindegewebsinseln im Knochen oder nicht erfasste Knochenelemente markiert. Wurden Bindegewebsinseln markiert, so

mussten diese später vom ersten markierten Bereich subtrahiert werden, um den Gesamtknochen zu errechnen. Wurden Knocheninseln markiert, mussten diese addiert werden. Nun wurde in dem Gesamtbild ein Rahmen von 1071x902 Pixel erzeugt und auf diese Rahmengröße herangezoomt. Dies entsprach einer 40-fachen Vergrößerung. In diesem Rahmen wurde der nekrotische Knochen mit einem weiteren Messwerkzeug markiert. Die markierten Bilddateien wurden gespeichert. Anschließend wurde eine Datentabelle erzeugt, in der die Messwerte aufgelistet und beschriftet werden konnten. Da die Werte von dem Programm als Textdatei gespeichert wurden, konnten sie mit einem Tabellenkalkulationsprogramm wie SPSS oder Microsoft Excel editiert und gespeichert werden.

Anschließend erfolgte die Auswertung. Folgende Parameter mussten bestimmt werden: Gesamtknochen, nekrotischer Knochen, lebendiger Knochen, Bindegewebe. Durch den definierten Rahmen ergab sich immer eine ROI von 2142x1804 Pixel. Dies entspricht 3864168 Pixel^2 . Zog man von dieser Summe die ermittelte Gesamtknochensumme, ebenfalls in Pixel^2 , ab, erhielt man den Anteil an Gewebe, welcher kein Knochen war, im folgenden Bindegewebe genannt. Subtrahierte man von der Gesamtknochensumme die Summe des nekrotischen Knochens, erhielt man die Menge an gesundem Knochen in Pixel^2 . Für jedes Biopsat wurden so an 2 unterschiedlichen ROI die 4 Parameter Gesamtknochen, nekrotischer Knochen, lebendiger Knochen und Bindegewebe in Pixel^2 bestimmt. Um Zahlen in Prozent zu erhalten, wurde die Bildgröße der ROI von 3864168 Pixel^2 mit 100 % gleichgesetzt. Die Einzelwerte wurden dann in Prozent umgerechnet.

Bis zu diesem Zeitpunkt war dem Auswertenden nicht bekannt, welche Probe zuvor mit einer Membranabdeckung versehen worden war und welche nicht. Erst bei der statistischen Auswertung wurden die Präparate nach Herkunftsort (Patient, linker Oberkiefer, rechter Oberkiefer) und Membranabdeckung (Membran ja/nein) geordnet.

3.4 Auswertung und Statistik

Die randomisierte Liste der Patientendaten wurde mit dem Programm nQuery Advisor 6.0 (Statistical Solutions, Saugus, MA, USA) erstellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS 13.0 (Superior Performing Software Systems Inc., Chicago, USA).

Es wurden die Anteile von neuformiertem und nekrotischem Knochen, sowie von Bindegewebe in Proben aus augmentiertem Kieferknochen in Pixel² ermittelt und anschließend in Prozentwerte umgerechnet.

Hierzu wurde die Probe in einen oberflächlichen (koronalen) und einen tiefen (apikalen) Abschnitt unterteilt. In diesen Abschnitten wurde ein definierter Ausschnitt (ROI) bestimmt und die jeweiligen Gewebstypen (vitaler/nekrotischer Knochen, Bindegewebe) markiert. Die Markierung der Anteile wurde am Computer per Hand vorgenommen. Über die markierte Pixelzahl konnte der prozentuale Anteil der einzelnen Elemente am definierten Gesamtausschnitt (3864168 Pixel²) bestimmt werden.

Die Einteilung der Proben in Periostabdeckung und Membranabdeckung war für den Untersucher erst nach der histologischen Auswertung zugänglich.

Um festzustellen, ob es bei der Knochenneuformationsrate einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Abdeckungsarten gab, wurde der U-Test nach Mann und Whitney angewandt. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Programms SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Die graphischen Darstellungen wurden mit den Programmen Microsoft Excel und SPSS 13.0 (Superior Performing Software Systems Inc., Chicago, IL, USA) erzeugt. Ein P-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant bezeichnet.

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchte Probanden

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 52 Knochenproben von 9 Patienten untersucht. Alle Patienten wurden aus dem Publikum der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Charité rekrutiert.

Von den 9 Teilnehmern waren 5 männlichen und 4 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Implantation betrug 61 Jahre, der jüngste Proband war 43, der älteste 71 Jahre alt. Der zeitliche Abstand zwischen Augmentation und Implantation betrug im Durchschnitt 100 Tage (Minimum 74 Tage, Maximum 106 Tage).

4.2 Klinische Befunde

Bei keinem Patienten kam es zu einer Nahtdehiszenz. Alle Augmentate sind erfolgreich eingeeilt.

Das klinische Erscheinungsbild der Knochentransplantate nach 3 Monaten zeigte einen dichten kortikalen Knochen und gute Durchblutung.

Zwischen Transplantat und Kieferknochen zeigten sich keine Spalten und es war ein Verbund zwischen den beiden Knochenanteilen entstanden. Die Transplantate zeigten eine glatte Oberfläche.

4.3 Histologische Auswertung

52 Proben von 9 Patienten wurden histologisch untersucht. Die durchschnittliche Menge an neu gebildetem Knochen betrug 43 % und es wurde durchschnittlich 28 % nekrotischer Knochen gefunden. Die gemessene Gesamtknochenmenge in allen Proben betrug 71 %.

Die Transplantatproben, die mit einer Membran abgedeckt wurden, zeigten eine Gesamtknochenmenge von 71 %, davon waren 47 % neu gebildeter und 24 % nekrotischer Knochen. 29 % waren Bindegewebe. Die koronalen Proben der membranbedeckten Augmentate zeigten 75 % Gesamtknochen, davon 42 % neu gebildeten und 33 % nekrotischen Knochen. Bindegewebe war zu 25 % vorhanden. Die apikale Region der membranbedeckten Proben zeigte eine Gesamtknochenmenge von 67 %. Die Menge an neu gebildetem Knochen betrug 52 %, die Menge an nekrotischem Knochen 15 % und die Menge an Bindegewebe 33 %.

Die periostbedeckten Knochenbiopsien zeigten eine durchschnittliche Gesamtknochenmenge von 71 %, davon 39 % neu gebildeter und 32 % nekrotischer Knochen, sowie 29 % Bindegewebe. Die histologische Auswertung der koronalen Region der periostbedeckten Proben ergab eine durchschnittliche Gesamtknochenmenge von 78 %. Davon waren 35 % neu gebildeter und 43 % nekrotischer Knochen. 22 % waren Bindegewebe. In der apikalen Region der periostbedeckten Biopsien wurden insgesamt 65 % Knochen gefunden, davon 44 % neu gebildeter und 21 % nekrotischer Knochen. Bindegewebe war zu 35 % vorhanden.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Menge an neu gebildetem Knochen der membranbedeckten und der periostbedeckten Proben ($P=0,46$). Der Unterschied in Bezug auf neu gebildeten Knochen zwischen den Untergruppen, eingeteilt in koronale und apikale Regionen der membran- oder periostbedeckten Proben, war nicht signifikant (koronal=0,71, apikal=0,68). Gleiches gilt für den nekrotischen Knochen (koronal $P=0,44$, apikal $P=0,14$). Lässt man die Art der Abdeckung außer Acht, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied der Knochenneuf ormation ($P=0,03$), der Menge an nekrotischem Knochen ($P=0,01$) und der Menge an Bindegewebe ($P=0,03$) zwischen den koronalen und apikalen Proben.

Zum Zeitpunkt der Implantatsetzung lag die Augmentation 3 Monate zurück. Die Transplantate zeigten histologisch eine dichte Knochenstruktur der Substantia corticalis und der Substantia spongiosa. Dass ein Eingliederungsprozess des Knochenaugmentats stattfand, war an den Gebieten mit neu gebildetem Knochen und Osteoidappositionen zu erkennen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse graphisch und tabellarisch dargestellt.

Abbildung 3: Gesamtergebnisse in Prozent (ca.) abhängig von der Abdeckung

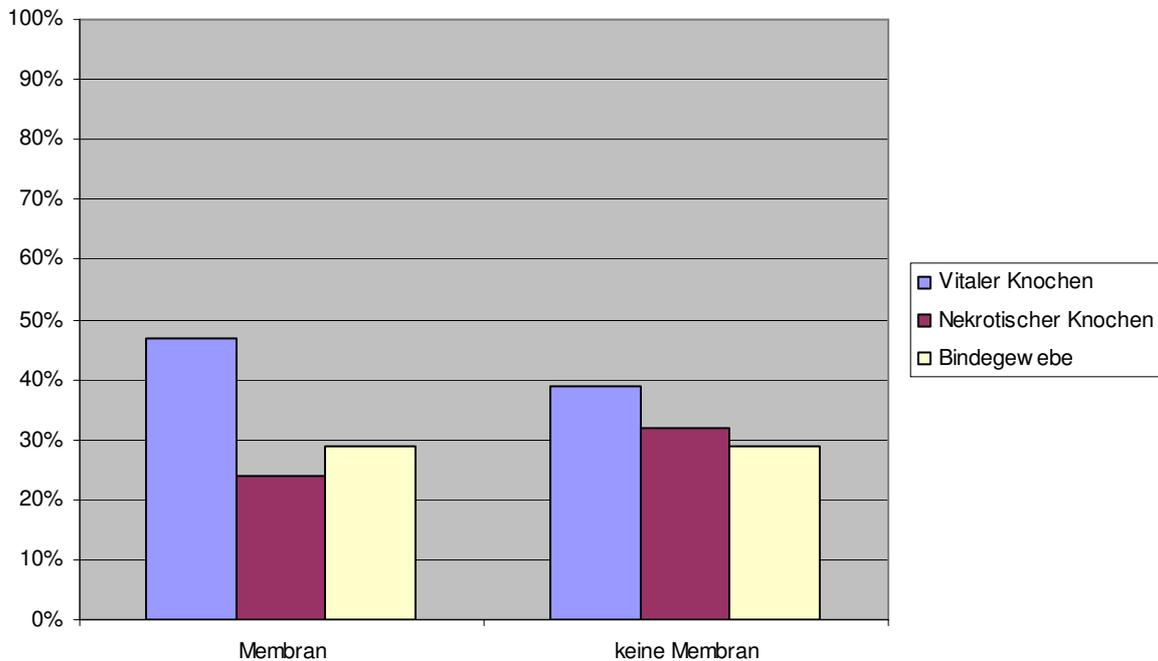


Abbildung 1 zeigt die in 9 Biopsien durchschnittlich gefundene Menge an neuformiertem Knochen, nekrotischem Knochen und Bindegewebe in Prozent.

Tabelle 3: Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Knochenbiopsien in Abhängigkeit von der Abdeckung in Prozent in tabellarischer Übersicht

	Membran	Min/Max	Keine Membran	Min/Max	P-Wert
Vitaler Knochen	47	23/61	39	6/67	0,46
Nekrotischer Knochen	24	2/52	32	11/55	
Bindegewebe	29	17/40	29	11/48	

Abbildung 4: Einzelwerte nach Abdeckung sortiert

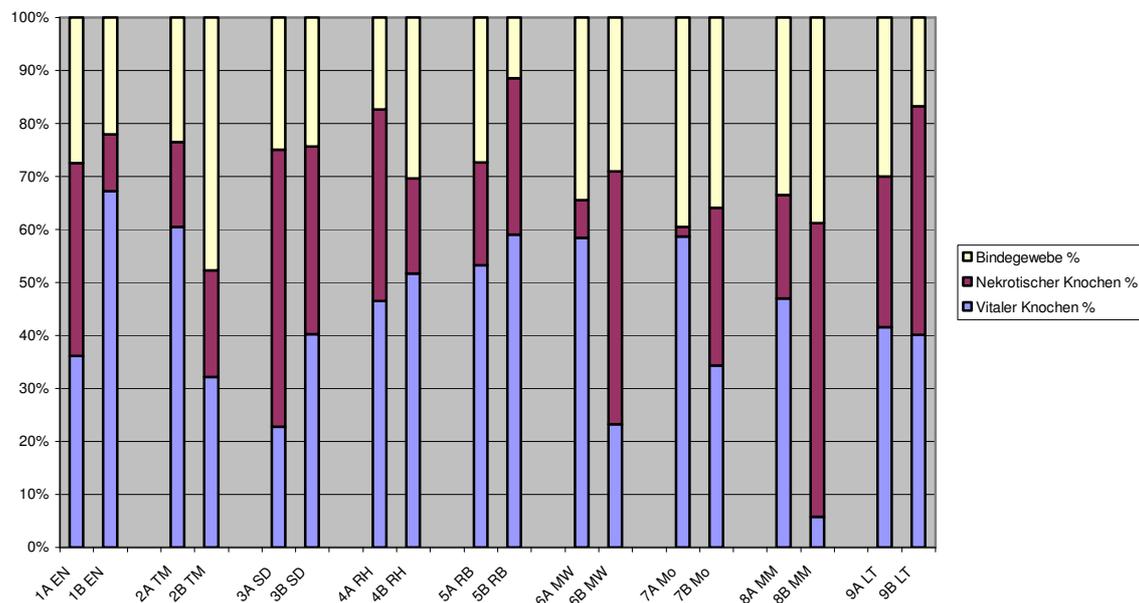


Abbildung 2 zeigt die einzelnen Werte der Patienten pro Abdeckung an. A steht für eine Membranabdeckung, B für eine Periostabdeckung. Dahinter stehen die Patienteninitialen.

4.4 Histologische Auswertung nach koronaler und apikaler Lokalisation

Das bei der Trepanbohrung gewonnene Knochengewebe bestand aus zwei Teilen, einem oberen (koronalen) Anteil und einem unteren (apikalen) Anteil. Aufgrund der guten Integration des Augmentats waren diese beiden Knochenanteile makroskopisch nicht zu unterscheiden.

Abbildung 5: Gesamtergebnisse in Prozent (ca.)

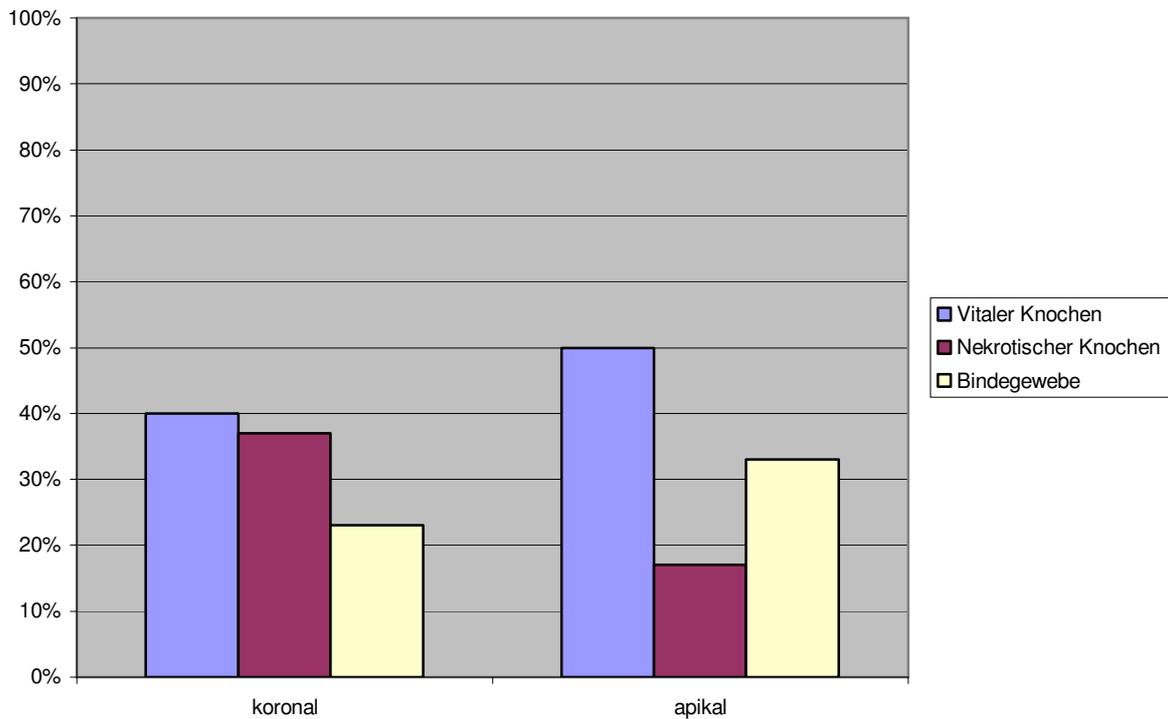


Abbildung 3 zeigt den Vergleich von koronalen zu apikalen Proben, unabhängig von der Abdeckungsart.

Tabelle 4: Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Knochenbiopsien in Abhängigkeit von der Lokalisation in Prozent in tabellarischer Übersicht:

	koronal	Min/Max	apikal	Min/Max	P-Wert
Vitaler Knochen	40	20/65	50	23/84	0,03
Nekrotischer Knochen	37	19/62	17	9/35	0,01
Bindegewebe	23	15/33	33	6/51	0,03

4.5 Histologische Auswertung in Abhängigkeit von Lokalisation und Abdeckung

In den folgenden zwei Abbildungen werden die membranbedeckten mit den periostbedeckten Knochenbiopsien verglichen. Die erste zeigt die Ergebnisse der koronalen Knochenproben, die zweite die der apikalen.

Abbildung 6: Ergebnisse in Prozent koronal

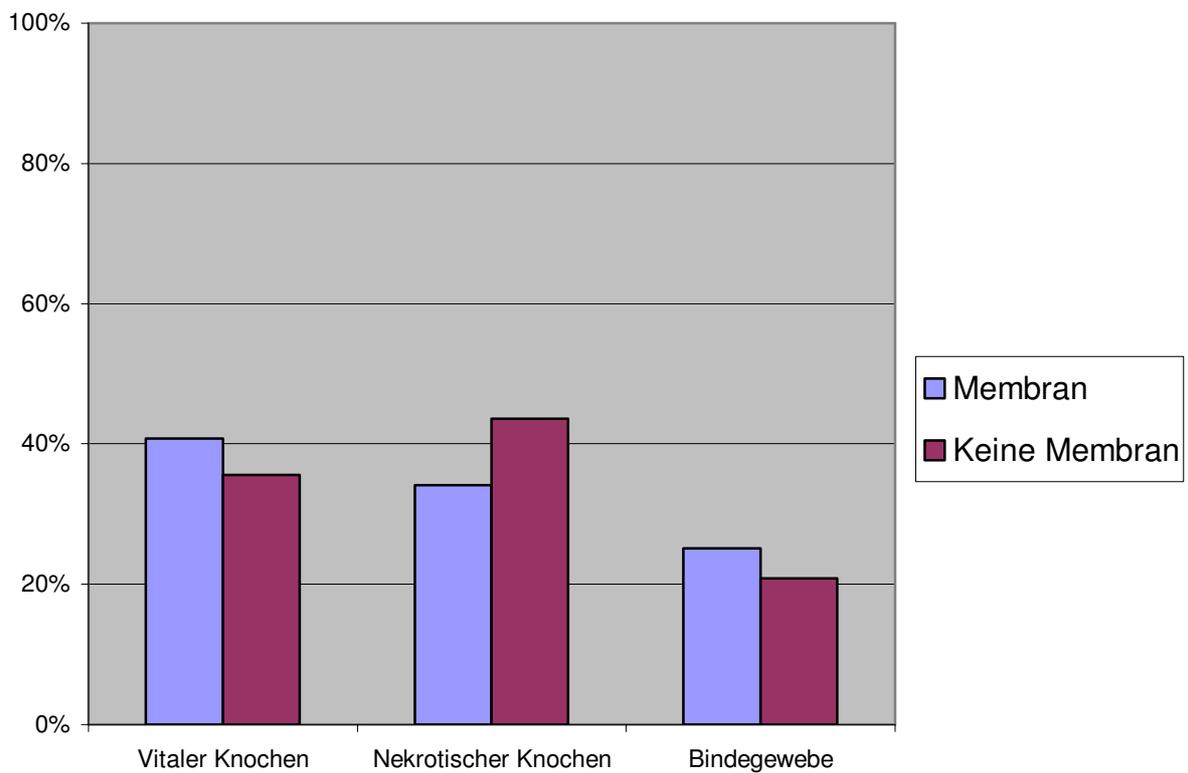


Abbildung 4 zeigt die bei der Untersuchung der koronalen Knochenproben gefundenen Gewebearten.

Abbildung 7: Ergebnisse in Prozent apikal

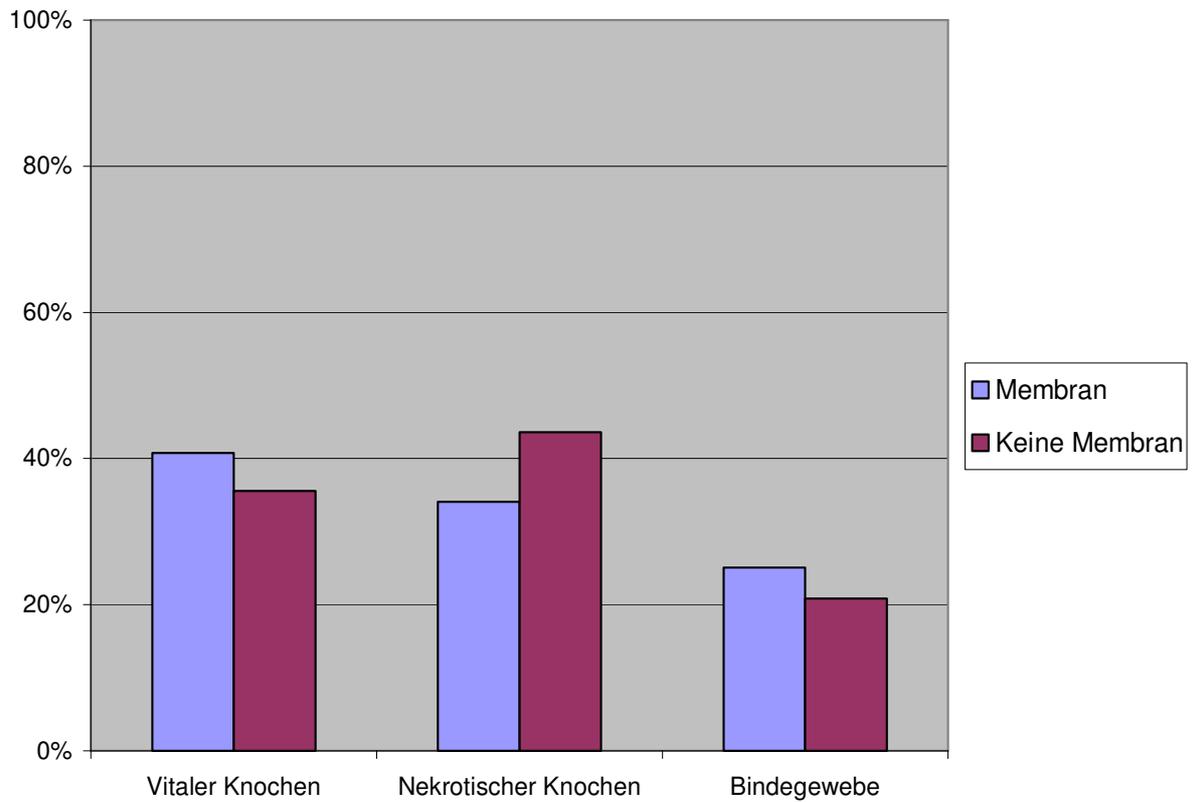


Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die Gewebeverteilung in den apikalen Regionen der Biopsate.

In den folgenden zwei Abbildungen werden die koronalen mit den apikalen Anteilen der Knochenbiopsien verglichen. Die erste zeigt die Ergebnisse der Knochenproben mit Membranabdeckung, die zweite die Ergebnisse mit Periostabdeckung.

Abbildung 8: Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Knochenbiopsien mit Membranabdeckung abhängig von der Lokalisation in Prozent

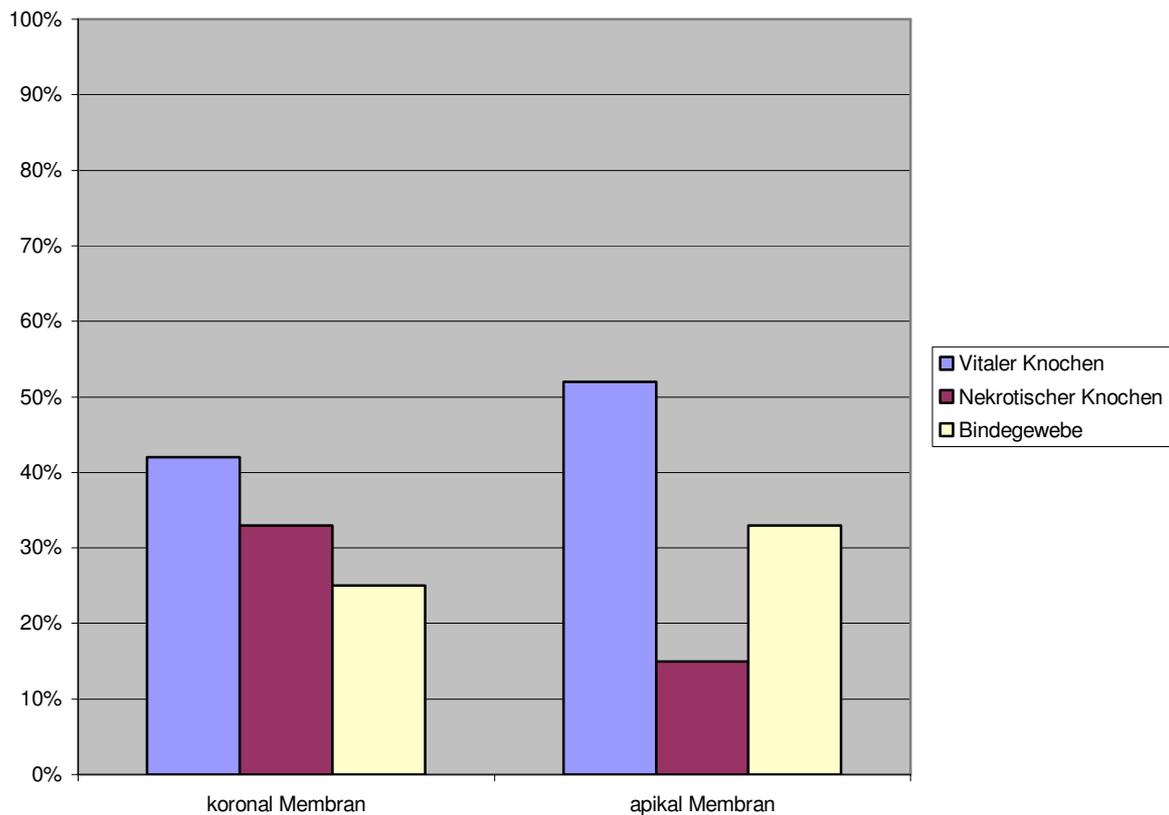


Abbildung 6 stellt die Gewebemengen der apikalen und koronalen Bereiche der membranabgedeckten Seite dar.

Abbildung 9: Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Knochenbiopsien mit Periostabdeckung abhängig von der Lokalisation in Prozent

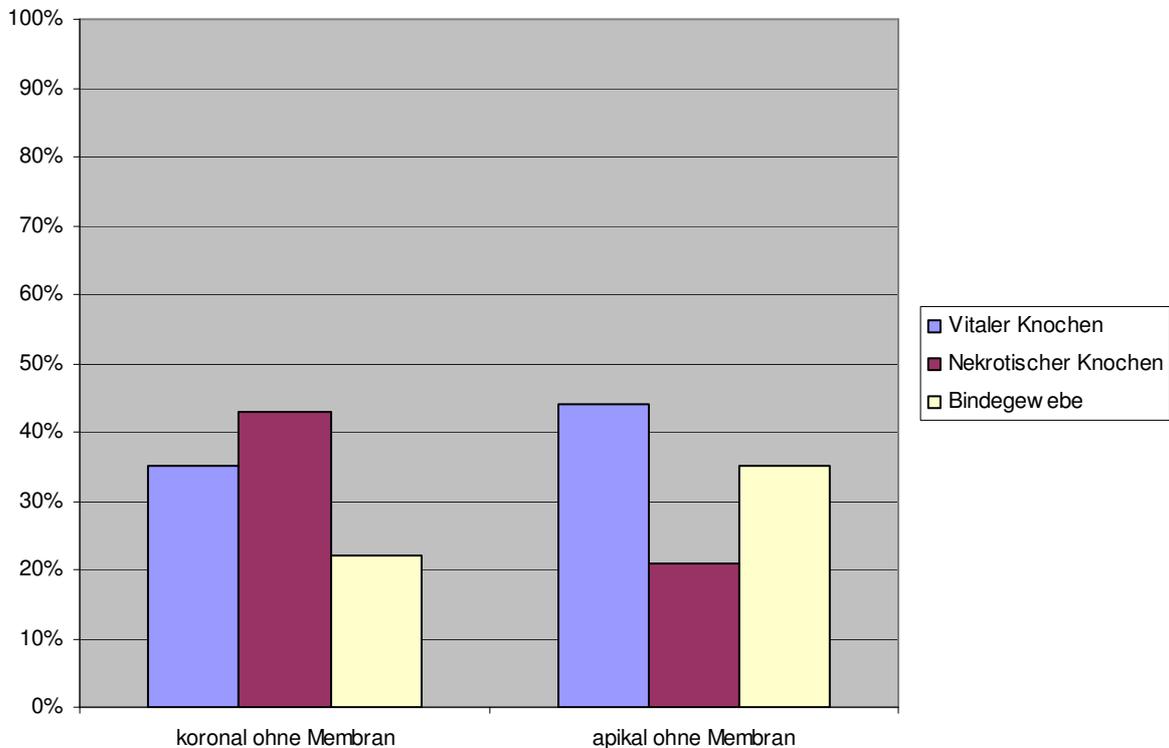


Abbildung 7 zeigt die Menge der gefundenen Gewebearten apikal und koronal der mit Periost bedeckten Kieferhälfte.

Tabelle 5: Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der koronalen Knochenbiopsien mit und ohne Membranabdeckung in Prozent in tabellarischer Übersicht:

	Koronal Membran	Min/Max	Koronal ohne Membran	Min/Max	P-Wert
Vitaler Knochen	42	6/71	35	8/73	0,71
Nekrotischer Knochen	33	4/70	43	8/77	0,44
Bindegewebe	25	8/45	22	9/40	

Tabelle 6: Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der apikalen Knochenbiopsien mit und ohne Membranabdeckung in Prozent in tabellarischer Übersicht:

	Apikal Membran	Min/Max	Apikal ohne Membran	Min/Max	P-Wert
Vitaler Knochen	52	22/78	44	3/91	0,68
Nekrotischer Knochen	15	0/51	21	6/34	0,14

Bindegewebe	33	9/41	35	3/63	
-------------	----	------	----	------	--

Eine Übersicht der Gesamtergebnisse aller Patienten in einer Tabelle befindet sich im Anhang 10.1.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

Der Studienaufbau der vorliegenden Arbeit ergab sich nach ausgiebiger Recherche der vorhandenen Literatur. Die in dieser Untersuchung erforschte Fragestellung war bisher in keiner Studie vergleichbar beantwortet worden. Ein kontrollierter Vergleich von Augmentationen in einem Oberkiefer, die entweder mit einer resorbierbaren Kollagenmembran (Testgruppe) oder nur mit Periost (Kontrollgruppe) abgedeckt waren, existierte bis jetzt nicht. Andere Studien mit ähnlicher Fragestellung erfolgten nicht in der "split-mouth"-Technik (z. B. Buser et al. 2002), wurden nur im Tierversuch durchgeführt (Chanavaz 1995) oder erfolgten nicht mit autogenem Knochen (Norton et al. 2003). Bis heute beweist keine Studie, dass ein mit einer resorbierbaren Kollagenmembran abgedecktes Beckenkammaugmentat verbesserte Neuformationsraten aufweist als ein mit Periost bedecktes. In dieser Studie wurde Patienten mit starker Knochenatrophie im zweizeitigen Verfahren mit autologem Hüftknochen bei verkürzter Einheilzeit von 3 Monaten augmentiert. Anschließend folgte die Insertion von Implantaten.

Die Blockaugmentation mit autogenem Knochen ist ein etabliertes Verfahren. Keller et al. stellten 1999 eine Studie vor, in der die Erfolgsquote der Einheilung von autologen Blockaugmentaten bei 96 % lag.

Das in dieser Studie verwendete zweizeitige Verfahren gilt nach Lundgren et al. (1999) als bevorzugte Methode. Auf der Implantatoberfläche entsteht mehr Knochen und die Belastung durch die Implantate führt zur Remodellation der Knochen trabekelstruktur, was wiederum zu verringerter Resorption führt (Triplett et al. 1996, Lundgren et al. 1999).

Wenn Patienten an starker Knochenresorption leiden, muss für das autologe Transplantat ein Spenderort gewählt werden, der eine ausreichend große Menge an Knochen zur Verfügung stellt. In der vorliegenden Studie wurde zur Augmentation Beckenkammknochen verwendet, denn die Augmentation mit Hüftknochen bietet diese Voraussetzung (Froedel et al. 1993) und ermöglicht es, eine erhebliche Menge an Spenderknochen je nach Bedarf in Form von Periost-Kortikalis-Spänen, spongiösen Knochelementen oder bikortikalen Knochenblöcken zu gewinnen (Beckers et al. 1998).

Augmentierter Hüftknochen resorbiert schnell, wenn er nicht belastet wird (Alonso 1995). Ozaki et al. bewiesen 1998, dass die Einheilungstendenzen von kortikalem Knochen generell besser sind, als die von spongiösem. Da die Hüfte ein ausreichend großes Knochenreservoir

zur Verfügung stellt (Beckers et al. 1998), kann der Kortikalisanteil des Beckenkammtransplantats bei Entnahme bewusst größer gewählt werden, um den Nachteil der Resorption zu eliminieren.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Diskussion der Ergebnisse der unterschiedlichen Abdeckungen

Wenn Knochen nicht physiologisch belastet wird, kommt es zur Resorption (Frost 1994). Auch nach Zahnextraktionen reduziert sich der Knochen. Der Grund für die Resorption nach der Zahnextraktion, insbesondere der bukkalen Anteile der Alveole, ist noch nicht hinreichend erforscht (Araujo 2005). Eine Möglichkeit, diese Resorption zu reduzieren, ist die GBR (Buser 2002). Dabei werden unterschiedliche resorbierbare und nicht resorbierbare Membranen verwendet, um Transplantate oder Knochenersatzmaterial abzudecken. Die Membran mindert die Knochenreduktion unter anderem dadurch, dass sie eine Barriere für schnell wachsende Bindegewebszellen darstellt (Gordh et al. 1998). Teilweise konnte schon eine Knochenregeneration allein durch Membranabdeckung erzielt werden (Taguchi et al. 2005), besser noch in Kombination mit Knochenersatzmaterial (Camargo et al. 2000). Dies konnten wir in dieser Studie nicht bestätigen. Der Vergleich zwischen Membran- und Periostbedeckung ergab keinen signifikanten Unterschied. Es war jedoch zu erkennen, dass die untersuchten apikalen Knochenproben einen höheren Anteil an vitalem Knochen zeigten als die koronalen. Dies war unabhängig von der Art der Abdeckung. Die Ergebnisse bestätigen die Beobachtung, dass die Revaskularisation hauptsächlich vom Alveolarkamm und weniger vom Periost erfolgt.

Es ist allerdings noch nicht geklärt, welche Auswirkungen eine Membran zwischen Knochen und Periost hat. Das Periost dient der Ernährung und Stabilisierung des Knochens (Chanavaz 1995). Yiannakopoulos stellte 2008 in einer Studie fest, dass die elastische und fibröse Struktur des Periosts die Biegefestigkeit bei langen Knochen von Ratten erhöht. Das Periost hat daher nicht nur biologische Funktionen, es unterstützt den Knochen auch mechanisch. Negative Aspekte einer Membran zwischen Periost und Knochen konnten in dieser Studie nicht festgestellt werden. Auf den membranbedeckten Seiten war die Knochenneuformationsrate nicht geringer als auf den periostbedeckten.

Linde et al. sahen 1993 in der Membranabdeckung eine vielversprechende Erweiterung der Heilungsmöglichkeiten von Knochendefekten. In einem Übersichtsartikel haben Gielkens et al. (2007) bisherige Ergebnisse zusammengefasst und bemängeln, dass die Studien häufig an Tieren durchgeführt wurden und somit nur schwer auf den Menschen übertragbar sind.

Außerdem fanden die Untersucher in ihrer Literaturübersicht zu geringe Fallzahlen, unterschiedliche und somit nicht vergleichbare Versuchsaufbauten und in vielen Fällen fehlende Signifikanz der Ergebnisse. Der Versuchsaufbau der vorliegenden Studie adressiert diese Mängel.

5.2.2 Diskussion der Ergebnisse der verkürzten Einheilzeit

Damit Implantate osseointegrieren können, müssen sie in regenerationsfähigen Knochen gesetzt werden (Lundgren 1999). Zeichen für einen gesunden Knochen sind eine dichte Knochenstruktur und eine gute Durchblutung. Wie lange transplantierte Hüftknochen benötigt, um diese Regenerationsfähigkeit wieder zu erlangen, soll diese Studie herausfinden. Die Transplantation erzeugt ein ähnliches Trauma, wie es eine Knochenfraktur tun würde: Im Augmentat kommt es zur Zertrümmerung der Spongiosabälkchen, Eröffnung der Markräume sowie Gewebs- und Gefäßzerreißen mit anschließenden Blutungen im umliegenden Knochenmark (Perren 2001). Es ist daher anzunehmen, dass die Einheilzeit des Augmentats ungefähr der Heilzeit nach einer Fraktur entspricht. Um die Umbauvorgänge in den Knochenproben sichtbar zu machen, wurden die Biopsate mit Hilfe der Masson-Goldner-Trichromfärbung gefärbt. Die gewonnenen Proben wurden unter dem Lichtmikroskop bei 40-facher Vergrößerung untersucht. Histologisch war nach 3 Monaten Einheilzeit eine dichte Knochenstruktur der Kortikalis und der Spongiosa zu erkennen. Wie zu erwarten, war der Umbau des augmentierten Knochens noch nicht abgeschlossen, so dass nekrotische Knochenareale zu erkennen waren. Gleichzeitig fand die Knochenneubildung statt, sichtbar an den Osteoidappositionen mit Präsenz von Osteoklasten und Osteoblasten.

Da die Implantateinheilung ebenfalls mit einer Frakturheilung zu vergleichen ist, beschleunigt ein gesunder, durchbluteter Knochen am Implantationsort die Osseointegration (Lundgren et al. 1999). Wie Lundgren et al. in ihrer Studie feststellten, ist der Knochen-Implantat-Kontakt deutlich höher, wenn die Implantate in vaskularisierten, remodellierten Knochen gesetzt wurden. Wie unsere Studie zeigt, ist der Knochen nach 3 Monaten ausreichend vaskularisiert und umgebaut, um Implantaten eine Osseointegration zu ermöglichen. Dieser Befund bestätigt vorangegangene Studien (Shirota et al. 1991, Nelson et al. 2006). Die Regeneration von Blutgefäßen, Knochenmark und Periost beeinflussen die Regenerationsfähigkeit des Knochens maßgeblich (Shirota et al. 1991). Konnte sich während der Einheilzeit das Augmentat gut mit dem Transplantatbett verbinden, kann davon ausgegangen werden, dass der augmentierte Knochen auf das Trauma der Implantatsetzung reagiert wie gesunder

Knochen. Shirota et al. empfahlen in ihrer Studie von 1991 eine Einheilzeit für autogene Knochentransplantate aus der Hüfte von 90 Tagen.

In dieser Studie wurden die Implantate nach einer verkürzten Einheilzeit des Beckenkammaugmentats von 3 Monaten inseriert. Bei der anschließenden histologischen Auswertung ergab sich durchschnittlich 43 % neugeformter Knochen. Vorangegangene Studien von Nelson et al. (2006) zeigten bei vergleichbarem Versuchsaufbau 43,2 % neuen Knochen in den Probenbiopsien. Auch damals kamen die Autoren zu dem Schluss, dass 3 Monate ausreichen, um bei der Osseointegration der Implantate in augmentierten Knochen die gleichen Ergebnisse zu erzielen, wie in nicht augmentierten. Unterstützt wird die Vermutung, 3 Monate seien als Einheilzeit ausreichend, von Nystrom et al. (1995). Sie ermittelten in ihrer Studie, dass ein Beckenkammtransplantat seine Hauptresorption in der Breite in den ersten 3 Monaten erfährt. Da die vorliegende Studie und andere Autoren (Nelson et al. 2006, Shirota et al. 1991) bewiesen haben, dass der Knochen zu diesem Zeitpunkt regenerationsfähig ist, kann nach 3 Monaten Einheilzeit des Transplantats eine Implantation erfolgen.

5.3 Fehlerdiskussion

Obwohl die Operationen immer von derselben Chirurgin ausgeführt wurden, sind die Implantate an immer unterschiedlichen Stellen gesetzt worden. Daraus folgte, dass die Probenentnahme mit dem Trepanbohrer ebenfalls immer an unterschiedlichen Stellen stattfand. Daraus ergab sich, dass die Proben einen unterschiedlichen Anteil an ortständigem und augmentiertem Knochen und Bindegewebe aufwiesen. Dieser Nachteil musste durch den Auswertenden ausgeglichen werden. Obwohl immer derselbe Betrachter die Proben bewertete, war doch die Festlegung der ROI subjektiv. Sie erfolgte nach einer Gesamtbeurteilung des Präparats und spiegelt die im Überblick zu sehende Verteilung von neuem zu nekrotischem Knochen und Bindegewebe wieder. Es lag also an der Erfahrung des Untersuchers, die in der Übersicht gewonnenen Eindrücke auf die Positionierung der ROI zu übertragen. Innerhalb der ROI erfolgte die Differenzierung von neuem zu nekrotischem Knochen und die Markierung des Bindegewebes von Hand. Auch wenn der Auswertende für diese Aufgabe von mehreren Knochenspezialisten vorbereitet wurde, so ist die Abgrenzung von unterschiedlichen Knochenarealen mitunter unklar. Um den „menschlichen Faktor“ (human error) zu minimieren wurde die Proben von zwei weiteren Personen ausgewertet; der Betreuerin und einer Promovendin, die zur gleichen Zeit eine vergleichbare Studie an Fibulaknochen durchführte.

Des Weiteren wurde nie das Transplantat in seiner Gesamtheit histologisch beurteilt, sondern nur ein Ausschnitt aus einem Biopsat. Die Verteilung innerhalb einer ROI diene so als Interpretationsvorlage für das gesamte Transplantat.

Der Erfolg des Verfahrens kann erst mit dem Vorliegen von Langzeitergebnissen bewiesen werden. Nachfolgende Studien müssen zeigen, ob die Patienten zufriedenstellend versorgt worden sind.

6 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde die Knochenneubildungsrate von Beckenkammaugmentaten mit Membran- oder Periostabdeckung histologisch bewertet. Es wurde gezeigt, dass transplantierte Hüftknochen nach einer verkürzten Einheilzeit von 3 Monaten ausreichend regeneriert ist, um Implantate mit rauer Oberfläche aufzunehmen. Die Abdeckung des Augmentats mit einer zusätzlichen resorbierbaren Kollagenmembran brachte jedoch in Hinblick auf die Knochenneubildung keinen signifikanten Vorteil gegenüber der reinen Periostabdeckung.

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Knochenneuformationsrate von Beckenkammaugmentaten nach verkürzter (3-monatiger) Einheilzeit und unterschiedlichen Abdeckungsverfahren zu bestimmen. Hierzu wurden 9 Patienten mit autogenem Hüftknochen im Oberkiefer augmentiert. Die Transplantate wurden in der "split-mouth"-Technik in einem Quadranten mit einer bioresorbierbaren Membran und in dem anderen nur mit Periost abgedeckt. Ziel war die prothetische Versorgung der zahnlosen Patienten mit Hilfe von Implantaten. Die Implantatbettauflbereitung erfolgte mit Hilfe eines Trepanbohrers. Die so gewonnenen Proben wurden histologisch unter dem Lichtmikroskop mit einer Digitalkamera und einem Computer untersucht. Ermittelt wurde das Verhältnis von neu gebildetem Knochen zu nekrotischem Knochen und zu Bindegewebe.

Die Untersuchung ergab durchschnittliche Werte von 46 % neuem Knochen mit Membran und 39 % neuem Knochen ohne Membran. Der Bindegewebeanteil lag bei Membranabdeckung bei 28 % und bei Periostabdeckung ebenfalls bei 28 %. Nekrotischer Knochen machte mit Membran 26 % und ohne Membran 33 % vom Gesamtknochen aus. Der Vergleich der Knochenproben zeigte im apikalen Bereich 50 % und im koronalen Bereich 40 % vitalen Knochen.

Somit brachte das Verwenden einer Membran keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Periostabdeckung.

Die verkürzte Einheilzeit des augmentierten Knochens vor Implantatsetzung ergab keine Nachteile.

8 Summary

“A comparison of iliac bone augmentation in edentulous patients with and without membran coverage”

The aim of this study was to examine the revascularization of augmented bone from the anterior iliac crest after a reduced healing period (3 months) and different covermethods. For this 9 patients were augmented with autogenous bone in the maxilla. The transplants were covered in one quadrant with a bioresorbable membrane and in the other with periost only, according to the split-mouth-technique. The goal was to supply the edentulous patients with prosthetics based on implants. The implantation site was prepared with a trephine-bur. The obtained sample was examined histological under a lightmicroscope by digital camera and computer. The relation of newly formed bone to necrotic bone and to connective tissue was determined.

The average results of the examination showed 46 % newly formed bone with membrane and 39 % newly formed bone without membrane. The amount of connective tissue was 28 % with or without membrane-cover. 26 % necrotic bone was found with and 33 % without membrane.

Thus, the use of a membrane showed no significant advantage in comparison to the covering with periost.

The reduced healing period of the augmented bone before implantation resulted in no disadvantage.

Literaturverzeichnis

Albrektsson, T. (1980). "Repair of bone grafts. A vital microscopic and histological investigation in the rabbit." *Scand J Plast Reconstr Surg.* *14(1)*:1-12.

Alliston, T., R. Derynck. (2002). "Medicine: interfering with bone remodelling." *Nature* *416(6882)*: 686-7.

Alonso, N., O. Machado de Almeida. (1995). "Cranial versus iliac onlay bone grafts in the facial skeleton: a macroscopic and histomorphometric study." *J Craniofac Surg* *6(2)*: 113-8.

Amling, M., G. Delling. (1996). "Cell biology of osteoclasts and molecular mechanisms of bone resorption." *Pathologie* *17(5)*: 358-67.

Araujo, M. G., J. Lindhe. (2005). "Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog." *J Clin Periodontol* *32(2)*: 212-8.

Axhausen, W. (1962). "On the technic of pedicled plastic graft in chronic radiation ulcer." *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* *8*:109-11.

Bahr, W. (1996). "Maxillary augmentation with a microvascularly anastomosed fibula: a preliminary report." *Int J Oral Maxillofac Implants* *11(6)*: 719-27.

Barnes, G. L., P. J. Kostenuik, et al. (1999). "Growth factor regulation of fracture repair." *J Bone Miner Res* *14(11)*: 1805-15.

Barone, A., U. Covani. (2007). "Maxillary alveolar ridge reconstruction with nonvascularized autogenous block bone: clinical results." *J Oral Maxillofac Surg* *65(10)*: 2039-46.

Beckers, A., C. Schenck. (1998). "Comparative densitometric study of iliac crest and scapula bone in relation to osseous integrated dental implants in microvascular mandibular reconstruction." *J Craniomaxillofac Surg* *26(2)*: 75-83.

Blomqvist, J. E., P. Alberius. (1997). "Sinus inlay bone augmentation: comparison of implant positioning after one- or two-staged procedures." *J Oral Maxillofac Surg* 55(8): [804-10.](#)

Bornstein, M. M., A. Lussi. (2003). "Early loading of nonsubmerged titanium implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: 3-year results of a prospective study in partially edentulous patients." *Int J Oral Maxillofac Implants* 18(5): [659-66.](#)

Brånemark, P. I., B. O. Hansson, et al. (1977). "Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period." *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 16: [1-132.](#)

Brånemark, R., L. O. Ohnells, et al. (1997). "Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat." *Biomaterials* 18(14): [969-78.](#)

Braun, W., A. Ruter. (1996). "Fracture healing. Morphologic and physiologic aspects." *Unfallchirurg* 99(1): [59-67.](#)

Breine, U., P. I. Brånemark. (1980). "Reconstruction of alveolar jaw bone. An experimental and clinical study of immediate and preformed autologous bone grafts in combination with osseointegrated implants." *Scand J Plast Reconstr Surg* 14(1): [23-48.](#)

Brighton, C.T. (1984) "The biology of fracture repair." *Instr Course Lect* 33: [60-82.](#)

Bucher, O., H. Wartenberg. (1992). "Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen." **Verlag Hans Huber, Bern.**

Burchardt, H. (1983). "The biology of bone graft repair." *Clin Orthop Relat Res*; (174): [28-42.](#)

Burger, E.H.,J. Klein-Nulend, T.H. Smit. (2003). "Strain-derived canalicular fluid flow regulates osteoclast activity in a remodelling osteon-a proposal." *J. Biomech* 36 [1453-1459.](#)

Buser, D. (2002). "Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients." *Int J Periodontics Restorative Dent* 22(2):109-17.

Camargo, P. M., V. Lekovic. (2000). "A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous bone mineral used in combination with a collagen membrane of porcine origin in the treatment of intrabony defects in humans." *J Clin Periodontol* 27(12): 889-96.

Chanavaz, M. (1995). "Anatomy and histophysiology of the periosteum: quantification of the periosteal blood supply to the adjacent bone with ⁸⁵Sr and gamma spectrometry." *J Oral Implantol* 21(3): 214-9.

Canter, H. I., I. Vargel, et al. (2007). "Reconstruction of mandibular defects using autografts combined with demineralized bone matrix and cancellous allograft." *J Craniofac Surg* 18(1): 95-100; discussion 101-3.

Cardaropoli, G., M. Araujo, et al. (2003). "Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs." *J Clin Periodontol* 30(9): 809-18.

Chao, E. Y., H. T. Aro, et al. (1989). "The effect of rigidity on fracture healing in external fixation." *Clin Orthop Relat Res*(241): 24-35.

Chao, E. Y. and N. Inoue. (2003). "Biophysical stimulation of bone fracture repair, regeneration and remodelling." *Eur Cell Mater* 6: 72-84; discussion 84-5.

Chen, N. T., J. Glowacki. (1994). "The roles of revascularization and resorption on endurance of craniofacial onlay bone grafts in the rabbit." *Plast Reconstr Surg* 93(4): 714-22.

Cochran, D. L., D. Buser. (2002). "The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants." *Clin Oral Implants Res* 13(2): 144-53.

Curtis, T. A., W. R. Ware. (1983). "Autogenous bone grafts for atrophic edentulous mandibles: a review of twenty patients." *J Prosthet Dent* 49(2): 212-6.

Donovan, M. G., N. C. Dickerson. (1993). "Autologous calvarial and iliac onlay bone grafts in miniature swine." *J Oral Maxillofac Surg* 51(8): 898-903.

Dumbach, J. (1987). "Mandibular reconstruction with a new titanium framework, autogenous cancellous bone and hydroxylapatite. Initial results." *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 11(1):52-8.

Einhorn, T. A. and C. A. Lee. (2001). "Bone regeneration: new findings and potential clinical applications." *J Am Acad Orthop Surg* 9(3): 157-65.

Esposito, M., M. G. Grusovin, et al. (2009). "Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD003878.

Froedel, J. L., Jr., G. F. Funk. (1993). "Osseointegrated implants: a comparative study of bone thickness in four vascularized bone flaps." *Plast Reconstr Surg* 92(3): 449-55.

Frost, H. M. (1989). "The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I." *Clin Orthop Relat Res*(248): 283-93.

Frost, H. M. (1994). "Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians." *Angle Orthod* 64(3): 175-88.

Garg, A. K. (1997). "The regional acceleratory phenomenon: an up-to-date rationale for bone decortication." *Dent Implantol Update* 8(8): 63-4.

Gielkens, P. F., R. R. Bos. (2007). "Is there evidence that barrier membranes prevent bone resorption in autologous bone grafts during the healing period? A systematic review." *Int J Oral Maxillofac Implants* 22(3): 390-8.

Goodship, A. E. (1992). "Mechanical stimulus to bone." *Ann Rheum Dis* 51(1): 4-6.

Gordh, M., P. Alberius. (1998). "Osteopromotive membranes enhance onlay integration and maintenance in the adult rat skull." *Int J Oral Maxillofac Surg* 27(1): 67-73.

Gunne, J., E. Nystrom. (1995). "Bone grafts and implants in the treatment of the severely resorbed maxillae: a 3-year follow-up of the prosthetic restoration." *Int J Prosthodont* 8(1): [38-45](#).

Heinegard, D., K. Hultenby, et al. (1989). "Macromolecules in bone matrix." *Connect Tissue Res* 21(1-4): 3-11; discussion [12-4](#).

Hernandez, C. J., S. J. Hazelwood, et al. (1999). "The relationship between basic multicellular unit activation and origination in cancellous bone." *Bone* 25(5): [585-7](#).

Hock, J. M., V. Krishnan, et al. (2001). "Osteoblast apoptosis and bone turnover." *J Bone Miner Res* 16(6): [975-84](#).

Hürzeler, M. B., R. J. Kohal. (1998). "Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads. An experimental study in the monkey." *Int J Oral Maxillofac Surg* 27(4): [315-20](#).

James, J., G. L. Steijn-Myagkaya. (1986). "Death of osteocytes. Electron microscopy after in vitro ischaemia." *J Bone Joint Surg Br* 68(4): [620-4](#).

Jilka, R. L. (2003). "Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis." *Med Pediatr Oncol* 41(3): [182-5](#).

Kathagen, B. D , A. Prub. (2008). "Bone allografting" *Orthopade*. Aug;37(8):[764-71](#).

Keller, E. E., D. E. Tolman. (1999). "Surgical-prosthetic reconstruction of advanced maxillary bone compromise with autogenous onlay block bone grafts and osseointegrated endosseous implants: a 12-year study of 32 consecutive patients." *Int J Oral Maxillofac Implants* 14(2): [197-209](#).

Kessler, P., M. Thorwarth. (2005). "Harvesting of bone from the iliac crest--comparison of the anterior and posterior sites." *Br J Oral Maxillofac Surg* 43(1): [51-6](#).

Kübler, N. R., J. Bill, H. Pistner, J. F. Reuther. (1997). "Interventions for improving the facial profile with osteoinductive bone implants." *Mund Kiefer Gesichtschir 1 Suppl 1*:108-12.

Lee, T. C., A. Staines, et al. (2002). "Bone adaptation to load: microdamage as a stimulus for bone remodelling." *J Anat 201(6)*: 437-46.

Lenzen, C., A. Meiss. (1999). "Augmentation of the extremely atrophied maxilla and mandible by autologous calvarial bone transplantation." *Mund Kiefer Gesichtschir 3 Suppl 1*: 40-2.

Linde, A., P. Alberius. (1993). "Osteopromotion: a soft-tissue exclusion principle using a membrane for bone healing and bone neogenesis." *J Periodontol 64(11)*: 1116-28.

Linkow, L. I., M. S. Mahler. (1974). "Further evidence of the compatibility of the titanium blade implant with the skeletal structures." *Oral Implantol 5(2)*: 179-90.

Listrom, R. D., J. M. Symington. (1988). "Osseointegrated dental implants in conjunction with bone grafts." *Int J Oral Maxillofac Surg 17(2)*: 116-8.

Lundgren, S., L. Rasmusson. (1999). "Simultaneous or delayed placement of titanium implants in free autogenous iliac bone grafts. Histological analysis of the bone graft-titanium interface in 10 consecutive patients." *Int J Oral Maxillofac Surg 28(1)*: 31-7.

Machtei, E. E. (2001). "The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis." *J Periodontol 72(4)*: 512-6.

Martin, R. B. (2007). "Targeted bone remodelling involves BMU steering as well as activation." *Bone 40(6)*: 1574-80.

Marx, R. E., M. J. Morales. (1988). "Morbidity from bone harvest in major jaw reconstruction: a randomized trial comparing the lateral anterior and posterior approaches to the ilium." *J Oral Maxillofac Surg 46(3)*: 196-203.

McKibbin, B. (1978). "The biology of fracture healing in long bones." *J Bone Joint Surg Br* *60-B(2)*: [150-62](#).

Menton, D. N., D. J. Simmons, et al. (1984). "From bone lining cell to osteocyte-an SEM study." *Anat Rec* *209(1)*: [29-39](#).

Misch, C. E., F. Dietsch. (1993). "Bone-grafting materials in implant dentistry." *Implant Dent.*; *2(3)*: [158-67](#).

Nelson, K., H. Ozyuvaci. (2006). "Histomorphometric evaluation and clinical assessment of endosseous implants in iliac bone grafts with shortened healing periods." *Int J Oral Maxillofac Implants* *21(3)*: [392-8](#).

Neyt, L. F., C. A. De Clercq. (1997). "Reconstruction of the severely resorbed maxilla with a combination of sinus augmentation, onlay bone grafting and implants." *J Oral Maxillofac Surg* *55(12)*: [1397-401](#).

Ng, K. W., E. Romas, et al. (1997). "Bone biology." *Baillieres Clin Endocrinol Metab* *11(1)*: [1-22](#).

Nkenke, E., V. Weisbach, et al. (2004). "Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: a prospective study." *Int J Oral Maxillofac Surg* *33(2)*: [157-63](#).

Noble, B. S., J. Reeve. (2000). "Osteocyte function, osteocyte death and bone fracture resistance." *Mol Cell Endocrinol* *159(1-2)*: [7-13](#).

Norton, M. R., E. W. Odell. (2003). "Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: a human histologic study." *Clin Oral Implants Res* *14(6)*: [775-83](#).

Nystrom, E., J. Ahlqvist. (2002). "Bone graft remodelling and implant success rate in the treatment of the severely resorbed maxilla: a 5-year longitudinal study." *Int J Oral Maxillofac Surg* *31(2)*: [158-64](#).

Nystrom, E., P. E. Legrell. (1995). "Combined use of bone grafts and implants in the severely resorbed maxilla. Postoperative evaluation by computed tomography." *Int J Oral Maxillofac Surg* 24(1 Pt 1): 20-5.

Ogawa, T., S. Ozawa. (2000). "Biomechanical evaluation of osseous implants having different surface topographies in rats." *J Dent Res* 79(11): 1857-63.

Orsini, G., B. Assenza. (2000). "Surface analysis of machined versus sandblasted and acid-etched titanium implants." *Int J Oral Maxillofac Implants* 15(6): 779-84.

Owen, M. (1970). "The origin of bone cells." *Int Rev Cytol* 28: 213-38.

Ozaki, W. S., R. Buchman. (1998). "Volume maintenance of onlay bone grafts in the craniofacial skeleton: micro-architecture versus embryologic origin." *Plast Reconstr Surg* 102(2): 291-9.

Parfitt, A. M. (2002). "Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression." *Bone* 30(1): 5-7.

Pennig, D. (1990). "The biology of bones and of bone fracture healing." *Unfallchirurg* 93(11): 488-91.

Perren, S. M. (1979). "Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation." *Clin Orthop Relat Res*(138): 175-96.

Perren, S. M. (1992). "Biomechanical basis of fracture treatment." *Orthopade* 21(1): 3-10.

Perren, S. M. (2001). "Evolution and rationale of locked internal fixator technology. Introductory remarks." *Injury* 32 Suppl 2: B3-9.

Perren, S. M. (2002). "Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology." *J Bone Joint Surg Br* 84(8): 1093-110.

Pinholt, E. M. (2003). "Brånemark and ITI dental implants in the human bone-grafted maxilla: a comparative evaluation." *Clin Oral Implants Res* 14(5): [584-92](#).

Portmann, M., R. Glauser. (2006). "Report of a case receiving full-arch rehabilitation in both jaws using immediate implant loading protocols: a 1-year resonance frequency analysis follow-up." *Clin Implant Dent Relat Res* 8(1): [25-31](#).

Pschyrembel, W. (1998). „Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.“ Walter de Gruyter, Berlin, New York, [258. Auflage](#).

Raghoobar, G. M., N. M. Timmenga. (2001). "Maxillary bone grafting for insertion of endosseous implants: results after 12-124 months." *Clin Oral Implants Res* 12(3): [279-86](#).

Reinert, S., S. König. (2003). "Stability of bone grafting and placement of implants in the severely atrophic maxilla." *Br J Oral Maxillofac Surg* 41(4): [249-55](#).

Remedios, A. (1999). "Bone and bone healing." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29(5): [1029-44](#), v.

Rubinacci, A., M. Covini, et al. (2002). "Bone as an ion exchange system: evidence for a link between mechanotransduction and metabolic needs." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282(4): [E851-64](#).

Sasaki, T. (2003). "Differentiation and functions of osteoclasts and odontoclasts in mineralized tissue resorption." *Microsc Res Tech* 61(6): [483-95](#).

Schiebler, T. H. (2003). „Allgemeine Anatomie des Bewegungsapparates.“ In: Schiebeler, T. H. (Hrsg.), W. Schmidt, et al., [Anatomie, 9. Auflage](#), Springer Verlag.: [133-52](#).

Schliephake, H., H. A. Weich, et al. (2008). "Mandibular bone repair by implantation of rhBMP-2 in a slow release carrier of polylactic acid, an experimental study in rats." *Biomaterials* 29(1): [103-10](#).

Schwartz, Z., J. Y. Martin. (1996). "Effect of titanium surface roughness on chondrocyte proliferation, matrix production, and differentiation depends on the state of cell maturation." *J Biomed Mater Res* 30(2): [145-55](#).

Shapiro, F. (1988). "Cortical bone repair. The relationship of the lacunar-canalicular system and intercellular gap junctions to the repair process." *J Bone Joint Surg Am* 70(7): [1067-81](#).

Shirota, T., K. Ohno. (1991). "An experimental study of healing around hydroxylapatite implants installed with autogenous iliac bone grafts for jaw reconstruction." *J Oral Maxillofac Surg* 49(12): [1310-5](#).

Simion, M., U. Misitano. (1997). "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* 12(2): [159-67](#).

Simon, T. M., D. C. Van Sickle, et al. (2003). "Cambium cell stimulation from surgical release of the periosteum." *J Orthop Res* 21(3): [470-80](#).

Taguchi, Y, N. Amizuka, M. Nakadate, H. Ohnishi, N. Fujii, K. Oda, S. Nomura, T. Maeda. (2005). "A histological evaluation for guided bone regeneration induced by a collagenous membrane." *Biomaterials* 26(31):[6158-66](#).

Teitelbaum, S. L. (2000). "Bone resorption by osteoclasts." *Science* 289(5484): [1504-8](#).

ten Bruggenkate, C. M., H. A. Kraaijenhagen. (1992). "Autogenous maxillary bone grafts in conjunction with placement of I.T.I. endosseous implants. A preliminary report." *Int J Oral Maxillofac Surg* 21(2): [81-4](#).

Triplett, R. G., S. R. Schow. (1996). "Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques." *J Oral Maxillofac Surg* 54(4): [486-94](#).

Turkyilmaz, I., T. F. Tozum, et al. (2006). "A 2-year clinical report of patients treated with two loading protocols for mandibular overdentures: early versus conventional loading." *J Periodontol* 77(12): [1998-2004](#).

Vaananen, H. K., T. Hentunen, et al. (1988). "Mechanism of osteoclast mediated bone resorption." *Ann Chir Gynaecol* 77(5-6): [193-6](#).

Wallace, A. L., E. R. Draper, et al. (1991). "The effect of devascularisation upon early bone healing in dynamic external fixation." *J Bone Joint Surg Br* 73(5): [819-25](#).

Webb, J. C. J., J. Tricker. (2000). "Bone biology- A review of fracture healing." *Current Orthopaedics* 14: [457-463](#).

Wheeler, S. L., R. E. Holmes. (1996). "Six-year clinical and histologic study of sinus-lift grafts." *Int J Oral Maxillofac Implants* 11(1): [26-34](#).

Wikesjo, U. M., M. Qahash, et al. (2009). "Bone morphogenetic proteins for periodontal and alveolar indications; biological observations - clinical implications." *Orthod Craniofac Res* 12(3): [263-70](#).

Willenegger, H., S. M. Perren, et al. (1971). "Primary and secondary healing of bone fractures." *Chirurg* 42(6): [241-52](#).

Wolff, J. (1892) „Das Gesetz der Transformation der Knochen." Berlin, Hirschwald

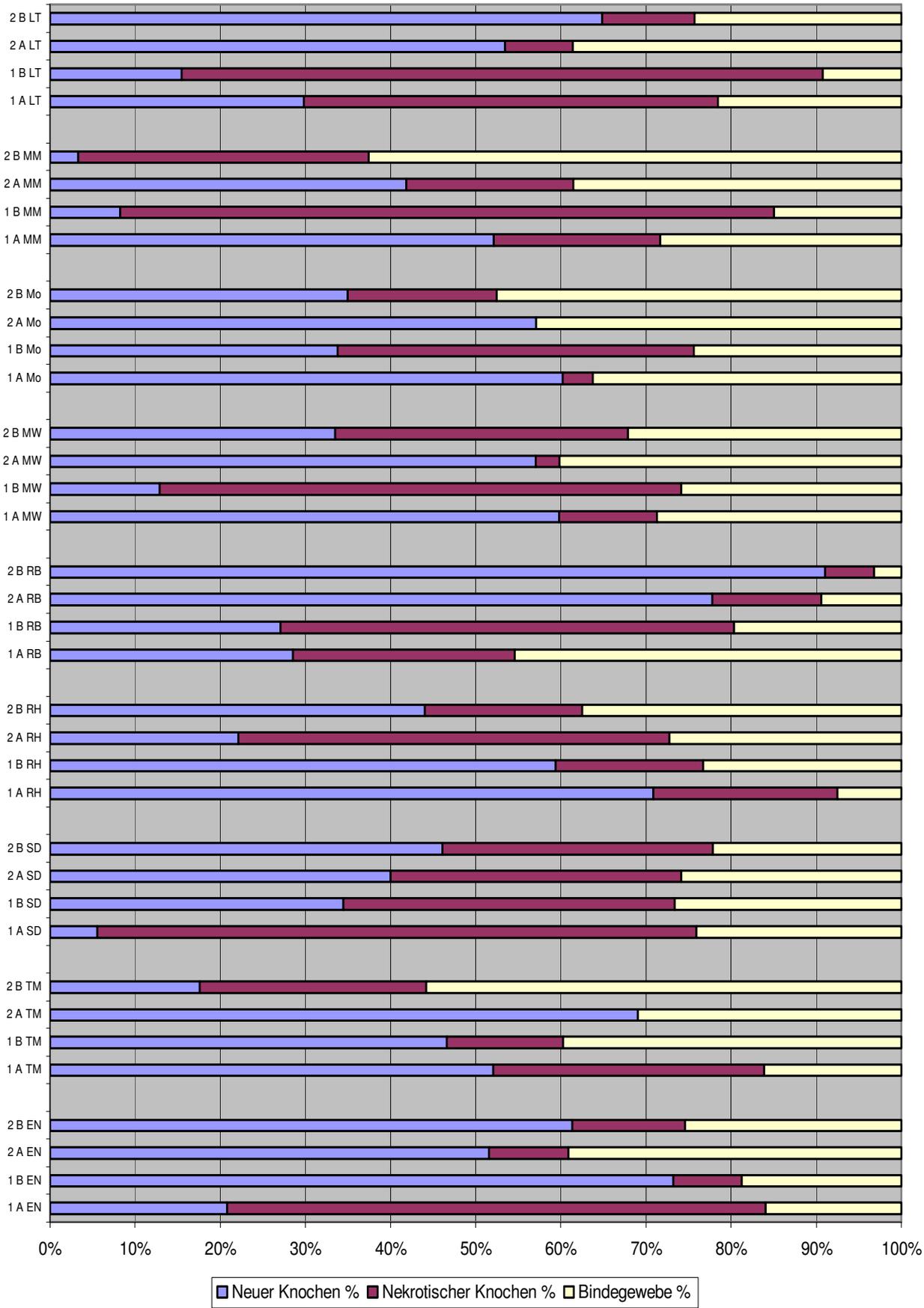
Yiannakopoulos, C. K., (2008). "The biomechanical capacity of the periosteum in intact long bones." *Arch Orthop Trauma Surg* 128(1): [117-20](#).

9 Anhang

9.1 Abbildungen und Tabellen

In der folgenden Abbildung werden noch einmal alle Ergebnisse gegenübergestellt. Die Ergebnisse wurden pro Patient in 4 Gruppen eingeteilt: die Gewebeverteilung innerhalb der untersuchten Proben apikal (2) sowie koronal (1) mit (A) und ohne (B) Membranabdeckung. Hinter dieser Einteilung befindet sich der Patientename als verschlüsselte Abkürzung.

Abbildung 7: Koronale und apikale Werte mit und ohne Membranabdeckung aller Patienten in Prozent



Die nachfolgenden Tabellen stellen die ermittelten Rohdaten in Pixel² dar, bevor sie in Prozente umgerechnet wurden.

Im Abschnitt „Patient“ steht der Patientencode, der sich aus den Initialen zusammensetzt. Die Region bezeichnet den Ort der Entnahme der jeweiligen Probe innerhalb des Oberkiefers und orientiert sich teilweise am internationalen Zahnschema. Die Spalte „präloc“ gibt an, ob die Daten aus dem koronalen Anteil (1) oder dem apikalen Anteil (2) der Probe stammen. Der Status sagt verschlüsselt aus, ob das Augmentat mit einer Membran (1) oder nur mit Periost (2) abgedeckt wurde.

Tabelle 7: Gesamtergebnisse

Patient	Region	Präloc	Status	Gesamtknochen	Vitaler Knochen	Nekrotischer Knochen	Bindegewebe
EN	23	1	2	3.630.700,23	3.184.697,23	446.003,00	233.467,77
EN	21	1	2	2.649.216,31	2.472.173,81	177.042,50	1.214.951,69
EN	21	2	2	2.334.982,95	2.334.982,95	0,00	1.529.185,05
EN	23	2	2	3.431.164,71	2.406.198,21	1.024.966,50	433.003,29
EN	13	1	1	3.057.484,75	1.180.725,50	1.876.759,25	806.683,25
EN	12	1	1	3.440.270,33	426.714,50	3.013.555,83	423.897,67
EN	12	2	1	2.454.571,74	1.733.666,74	720.905,00	1.409.596,26
EN	13	2	1	2.250.129,01	2.250.129,01	0,00	1.614.038,99
TM	7	1	1	2.951.126,90	584.309,50	2.366.817,40	913.041,10
TM	1	1	1	3.532.597,55	3.438.670,05	93.927,50	331.570,45
TM	7	2	1	2.220.630,75	2.220.630,75	0,00	1.643.537,25
TM	1	2	1	3.113.167,06	3.113.167,06	0,00	751.000,94
TM	4	1	2	2.329.607,50	1.800.828,50	528.779,00	1.534.560,50
TM	4	2	2	1.707.770,75	681.251,00	1.026.519,75	2.156.397,25
SD	2	1	1	2.934.629,29	216.321,50	2.718.307,79	929.538,71
SD	2	2	1	2.865.063,57	1.546.963,50	1.318.100,07	999.104,43
SD	1	1	2	2.835.397,80	1.330.776,50	1.504.621,30	1.028.770,20
SD	1	2	2	3.008.504,65	1.780.663,00	1.227.841,65	855.663,35
RH	3	1	2	2.963.954,57	2.294.468,50	669.486,07	900.213,43
RH	3	2	2	2.414.607,80	1.700.985,80	713.622,00	1.449.560,20
RH	1	1	1	3.574.151,96	2.739.689,00	834.462,96	290.016,04
RH	1	2	1	2.810.963,41	854.235,00	1.956.728,41	1.053.204,59
RB	4	1	1	2.394.201,06	1.071.777,00	1.322.424,06	1.469.966,94
RB	12	1	1	1.824.354,31	1.135.542,31	688.812,00	2.039.813,69
RB	4	2	1	3.171.211,84	2.373.054,34	798.157,50	692.956,16
RB	12	2	1	3.832.417,70	3.641.902,20	190.515,50	31.750,30
RB	22	1	2	3.652.356,58	319.251,50	3.333.105,08	211.811,42

RB	3	1	2	2.554.214,55	1.771.448,05	782.766,50	1.309.953,45
RB	3	2	2	3.679.928,87	3.235.339,37	444.589,50	184.239,13
RB	22	2	2	3.800.417,70	3.800.417,70	0,00	63.750,30
MW	3	1	2	2.864.385,12	499.682,50	2.364.702,62	999.782,88
MW	3	2	2	2.622.728,26	1.293.268,76	1.329.459,50	1.241.439,74
MW	2	1	1	2.707.178,46	2.072.630,46	634.548,00	1.156.989,54
MW	1	1	1	2.801.597,56	2.549.896,06	251.701,50	1.062.570,44
MW	1	2	1	2.415.701,06	2.197.480,06	218.221,00	1.448.466,94
MW	2	2	1	2.210.178,30	2.210.178,30	0,00	1.653.989,70
Mo	1	1	2	2.922.928,16	1.304.854,50	1.618.073,66	941.239,84
Mo	1	2	2	2.026.803,79	1.351.978,29	674.825,50	1.837.364,21
Mo	2	1	1	2.464.559,48	2.327.086,48	137.473,00	1.399.608,52
Mo	2	2	1	2.207.612,68	2.207.612,68	0,00	1.656.555,32
MM	5	1	1	2.769.402,09	2.013.819,09	755.583,00	1.094.765,91
MM	5	2	1	2.374.114,93	1.617.512,93	756.602,00	1.490.053,07
MM	4	1	2	3.285.471,33	319.393,50	2.966.077,83	578.696,67
MM	4	2	2	1.446.472,96	128.039,50	1.318.433,46	2.417.695,04
LT	23	1	1	3.016.756,67	2.024.321,00	992.435,67	847.411,33
LT	21	1	1	3.046.652,59	279.054,50	2.767.598,09	817.515,41
LT	21	2	1	1.838.678,62	1.490.074,62	348.604,00	2.025.489,38
LT	23	2	1	2.908.111,41	2.639.751,50	268.359,91	956.056,59
LT	11	1	2	3.483.856,90	600.707,50	2.883.149,40	380.311,10
LT	12	1	2	3.529.487,13	597.081,50	2.932.405,63	334.680,87
LT	12	2	2	3.434.025,95	3.038.851,45	395.174,50	430.142,05
LT	11	2	2	2.415.268,49	1.970.915,99	444.352,50	1.448.899,51

Tabelle 8: Vitaler Knochen

Patient	Ort	Membran ja/nein	Summe	Anzahl der Werte	Mittelwert	Maximum	Minimum	Wert beider Lokalisationen	Mittelwert der Mittelwerte
EN	k	nein	5.656.871,04	2	2828435,52	3.184.697,23	2.472.173,81		
EN	a	nein	4.741.181,16	2	2370590,58	2.406.198,21	2.334.982,95	5199026,1	2599513,
EN	k	ja	1.607.440,00	2	803720	1.180.725,50	426.714,50		
EN	a	ja	3.983.795,75	2	1991897,875	2.250.129,01	1.733.666,74	2795617,875	1397808,
TM	k	ja	4.022.979,55	2	2011489,775	3.438.670,05	584.309,50		
TM	a	ja	5.333.797,81	2	2666898,905	3.113.167,06	2.220.630,75	4678388,68	2339194,
TM	k	nein	1.800.828,50	1					
TM	a	nein	681.251,00	1				2.482.079,50	1241039,
SD	k	ja	216.321,50	1					
SD	a	ja	1.546.963,50	1				1.763.285,00	881642,5

SD	k	nein	1.330.776,50	1					
SD	a	nein	1.780.663,00	1				3.111.439,50	1555719,
RH	k	nein	2.294.468,50	1					
RH	a	nein	1.700.985,80	1				3.995.454,30	1997727,
RH	k	ja	2.739.689,00	1					
RH	a	ja	854.235,00	1				3.593.924,00	1796962
RB	k	ja	2.207.319,31	2	1103659,655	1.135.542,31	1.071.777,00		
RB	a	ja	6.014.956,54	2	3007478,27	3.641.902,20	2.373.054,34	4111137,925	2055568,
RB	k	nein	2.090.699,55	2	1045349,775	1.771.448,05	319.251,50		
RB	a	nein	7.035.757,07	2	3517878,535	3.800.417,70	3.235.339,37	4563228,31	2281614,
MW	k	nein	499.682,50	1					
MW	a	nein	1.293.268,76	1				1.792.951,26	896475,6
MW	k	ja	4.622.526,52	2	2311263,26	2.549.896,06	2.072.630,46		
MW	a	ja	4.407.658,36	2	2203829,18	2.210.178,30	2.197.480,06	4515092,44	2257546,
Mo	k	nein	1.304.854,50	1					
Mo	a	nein	1.351.978,29	1				2.656.832,79	1328416,
Mo	k	ja	2.327.086,48	1					
Mo	a	ja	2.207.612,68	1				4.534.699,16	2267349,
MM	k	ja	2.013.819,09	1					
MM	a	ja	1.617.512,93	1				3.631.332,02	1815666,
MM	k	nein	319.393,50	1					
MM	a	nein	128.039,50	1				447.433,00	223716,5
LT	k	ja	2.303.375,50	2	1.151.687,75	2.024.321,00	279.054,50		
LT	a	ja	4.129.826,12	2	2064913,06	2.639.751,50	1.490.074,62	3.216.600,81	1608300,
LT	k	nein	1.197.789,00	2	598894,5	600.707,50	597.081,50		
LT	a	nein	5.009.767,44	2	2504883,72	3.038.851,45	1.970.915,99	3103778,22	1551889,

Tabelle 9: Nekrotischer Knochen

Patient	Ort	Membran ja/nein	Summe	Anzahl der Werte	Mittelwert	Maximum	Minimum	Wert beider Lokalisationen	Mittelwert der Mittelwerte
EN	k	nein	623.045,50	2	311522,75	446.003,00	177.042,50		
EN	a	nein	1.024.966,50	1				1.336.489,25	668244,6
EN	k	ja	4.890.315,08	2	2445157,54	3.013.555,83	1.876.759,25		
EN	a	ja	720.905,00	1				3.166.062,54	1583031,
TM	k	ja	2.460.744,90	2	1230372,45	2.366.817,40	93.927,50		1230372,
TM	a	ja	0,00	1					
TM	k	nein	528.779,00	1					

TM	a	nein	1.026.519,75	1				1.555.298,75	777649,3
SD	k	ja	2.718.307,79	1					
SD	a	ja	1.318.100,07	1				4.036.407,86	2018203,
SD	k	nein	1.504.621,30	1					
SD	a	nein	1.227.841,65	1				2.732.462,95	1366231,
RH	k	nein	669.486,07	1					
RH	a	nein	713.622,00	1				1.383.108,07	691554,0
RH	k	ja	834.462,96	1					
RH	a	ja	1.956.728,41	1				2.791.191,37	1395595,
RB	k	ja	2.011.236,06	2	1005618,03	1.322.424,06	688.812,00		
RB	a	ja	988.673,00	2	494336,5	798.157,50	190.515,50	1499954,53	749977,2
RB	k	nein	4.115.871,58	2	2057935,79	3.333.105,08	782.766,50		
RB	a	nein	444.589,50	1				2.502.525,29	1251262,
MW	k	nein	2.364.702,62	1					
MW	a	nein	1.329.459,50	1				3.694.162,12	1847081,
MW	k	ja	886.249,50	2	443124,75	634.548,00	251.701,50		
MW	a	ja	218.221,00	1				661.345,75	330672,8
Mo	k	nein	1.618.073,66	1					
Mo	a	nein	674.825,50	1				2.292.899,16	1146449,
Mo	k	ja	137.473,00	1					
Mo	a	ja	0,00	1					137.473,00
MM	k	ja	755.583,00	1					
MM	a	ja	756.602,00	1				1.512.185,00	756092,5
MM	k	nein	2.966.077,83	1					
MM	a	nein	1.318.433,46	1				4.284.511,29	2142255,
LT	k	ja	3.760.033,76	2	1.880.016,88	2.767.598,09	992.435,67		
LT	a	ja	616.963,91	2	308481,955	348.604,00	268.359,91	2.188.498,84	1094249,
LT	k	nein	5.815.555,03	2	2907777,515	2.932.405,63	2.883.149,40		
LT	a	nein	839.527,00	2	419763,5	444.352,50	395.174,50	3327541,015	1663770,

Tabelle 10: Gesamtknochen

Patient	Ort	Membran ja/nein	Summe	Mittelwert	Maximum	Minimum	Wert beider Lokalisationen	Mittelwert der Mittelwerte
EN	k	nein	6.279.916,54	3139958,27	3.630.700,23	2.649.216,31		
EN	a	nein	5.766.147,66	2883073,83	3.431.164,71	2.334.982,95	6023032,1	3011516,
EN	k	ja	6.497.755,08	3248877,54	3.440.270,33	3.057.484,75		
EN	a	ja	4.704.700,75	2352350,375	2.454.571,74	2.250.129,01	5601227,915	2800613,

TM	k	ja	6.483.724,45	3241862,225	3.532.597,55	2.951.126,90		
TM	a	ja	5.333.797,81	2666898,905	3.113.167,06	2.220.630,75	5908761,13	2954380,
TM	k	nein	2.329.607,50	siehe links				
TM	a	nein	1.707.770,75	siehe links			4.037.378,25	2018689,
SD	k	ja	2.934.629,29	siehe links				
SD	a	ja	2.865.063,57	siehe links			5.799.692,86	2899846,
SD	k	nein	2.835.397,80	siehe links				
SD	a	nein	3.008.504,65	siehe links			5.843.902,45	2921951,
RH	k	nein	2.963.954,57	siehe links				
RH	a	nein	2.414.607,80	siehe links			5.378.562,37	2689281,
RH	k	ja	3.574.151,96	siehe links				
RH	a	ja	2.810.963,41	siehe links			6.385.115,37	3192557,
RB	k	ja	4.218.555,37	2109277,685	2.394.201,06	1.824.354,31		
RB	a	ja	7.003.629,54	3501814,77	3.832.417,70	3.171.211,84	5611092,455	2805546,
RB	k	nein	6.206.571,13	3103285,565	3.652.356,58	2.554.214,55		
RB	a	nein	7.480.346,57	3740173,285	3.800.417,70	3.679.928,87	6843458,85	3421729,
MW	k	nein	2.864.385,12	siehe links				
MW	a	nein	2.622.728,26	siehe links			5.487.113,38	2743556,
MW	k	ja	5.508.776,02	2754388,01	2.801.597,56	2.707.178,46		
MW	a	ja	4.625.879,36	2312939,68	2.415.701,06	2.210.178,30	5067327,69	2533663,
Mo	k	nein	2.922.928,16	siehe links				
Mo	a	nein	2.026.803,79	siehe links			4.949.731,95	2474865,
Mo	k	ja	2.464.559,48	siehe links				
Mo	a	ja	2.207.612,68	siehe links			4.672.172,16	2336086,
MM	k	ja	2.769.402,09	siehe links				
MM	a	ja	2.374.114,93	siehe links			5.143.517,02	2571758,
MM	k	nein	3.285.471,33	siehe links				
MM	a	nein	1.446.472,96	siehe links			4.731.944,29	2365972,
LT	k	ja	6.063.409,26	3031704,63	3.046.652,59	3.016.756,67		
LT	a	ja	4.746.790,03	2373395,015	2.908.111,41	1.838.678,62	5405099,645	2702549,
LT	k	nein	7.013.344,03	3506672,015	3.529.487,13	3.483.856,90		
LT	a	nein	5.849.294,44	2924647,22	3.434.025,95	2.415.268,49	6431319,235	3215659,

Tabelle 11: Bindegewebe

Patient	Ort	Membran ja/nein	Summe	Mittelwert	Maximum	Minimum	Wert beider Lokalisationen	Mittelwert der Mittelwerte
EN	k	nein	1.448.419,46	724209,73	1.214.951,69	233.467,77		
EN	a	nein	1.962.188,34	981094,17	1.529.185,05	433.003,29	1705303,9	852651,9
EN	k	ja	1.230.580,92	615290,46	806.683,25	423.897,67		

EN	a	ja	3.023.635,25	1511817,625	1.614.038,99	1.409.596,26	2127108,085	1063554,
TM	k	ja	1.244.611,55	622305,775	913.041,10	331.570,45		
TM	a	ja	2.394.538,19	1197269,095	1.643.537,25	751.000,94	1819574,87	909787,4
TM	k	nein	1.534.560,50					
TM	a	nein	2.156.397,25				3.690.957,75	1845478,
SD	k	ja	929.538,71					
SD	a	ja	999.104,43				1.928.643,14	964321,5
SD	k	nein	1.028.770,20					
SD	a	nein	855.663,35				1.884.433,55	942216,7
RH	k	nein	900.213,43					
RH	a	nein	1.449.560,20				2.349.773,63	1174886,
RH	k	ja	290.016,04					
RH	a	ja	1.053.204,59				1.343.220,63	671610,3
RB	k	ja	3.509.780,63	1754890,315	2.039.813,69	1.469.966,94		
RB	a	ja	724.706,46	362353,23	692.956,16	31.750,30	2117243,545	1058621,
RB	k	nein	1.521.764,87	760882,435	1.309.953,45	211.811,42		
RB	a	nein	247.989,43	123994,715	184.239,13	63.750,30	884877,15	442438,5
MW	k	nein	999.782,88					
MW	a	nein	1.241.439,74				2.241.222,62	1120611,
MW	k	ja	2.219.559,98	1109779,99	1.156.989,54	1.062.570,44		
MW	a	ja	3.102.456,64	1551228,32	1.653.989,70	1.448.466,94	2661008,31	1330504,
Mo	k	nein	941.239,84					
Mo	a	nein	1.837.364,21				2.778.604,05	1389302,
Mo	k	ja	1.399.608,52					
Mo	a	ja	1.656.555,32				3.056.163,84	1528081,
MM	k	ja	1.094.765,91					
MM	a	ja	1.490.053,07				2.584.818,98	1292409,
MM	k	nein	578.696,67					
MM	a	nein	2.417.695,04				2.996.391,71	1498195,
LT	k	ja	1.664.926,74	832.463,37	847.411,33	817.515,41		
LT	a	ja	2.981.545,97	1490772,985	2.025.489,38	956.056,59	2.323.236,36	1161618,
LT	k	nein	714.991,97	357495,985	380.311,10	334.680,87		
LT	a	nein	1.879.041,56	939520,78	1.448.899,51	430.142,05	1297016,765	648508,3

Die Größe des auszuwertenden Bereiches betrug immer 3864168 Pixel².

9.2 Material

9.2.1 Operationsverfahren

Mikroschrauben: Modus 1.5 Medartis

Kollagenmembran: BioGide®, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz

Nahtmaterial: 5-0 Monocryl, Ethicon

Implantatsystem: Camlog RootLine (Camlog Biotechnologies, Wimsheim, Deutschland)

Knochenersatzmaterial: SteriOss, Yorba Linda, CA, USA

BioOss®, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz

Kollagenvlies: GENTA-COLL® resorb, Resorba, Deutschland

Computertomograf: Siemens Somatom Definition AS 64

9.2.2 Präparatherstellung

Trepanbohrer: Straumann, Schweiz

Prozessor: Thermo Shandon, Thermo Electron, Waltham, MA, USA

Mikrotom: Leica RM 2065

Klingen: Feather Microtome Blades Type A35

Objektträger: Menzel SuperFrost Plus

Pinsel: Kolinsky Rotmarder

Paraffinbad: Electrothermal Paraffin Section Mounting Bath

Kassetten und Deckel: Merck

9.2.3 Scanvorgang

9.2.3.1 manuell

Computer: PC

Betriebssystem: Windows XP Microsoft

Programm: Axiovision Zeiss

Kamera: AxioCam MRc5 Zeiss

Mikroskop: AxioPhot Zeiss

Reinigungstücher: Leica

9.2.3.2 automatisch

Scanner: T3 ScanScope Aperio

9.2.4 Färbeprotokolle

9.2.4.1 HE-Färbung

Färbeprotokoll HE-Färbung
1. Entparaffinierung und Rehydrierung der Schnitte: <ul style="list-style-type: none">• 2 x 10 min in Xylol• 2 x 2 min in 100 % Alkohol• 2 x 2 min in 96 % Alkohol• 1 x 2 min in 70 % Alkohol
2. Spülung mit Aqua dest
3. Hämatoxylin-Lösung nach Harris: für 7 min
4. Spülung mit Aqua dest
5. Spülung mit Hydrogenchlorid
6. Bläuen im Leitungswasser für 10 min
7. 4-5 x Eintauchen in Eosin
8. Dehydrierung der Schnitte: <ul style="list-style-type: none">• Spülung mit 80 % Alkohol• Spülung mit 96 % Alkohol• Spülung mit 100 % Alkohol
9. Spülung mit Xylol für 5 min
10. Eindecken der Schnitte aus dem Xylol heraus mit Vitroclud

9.2.4.2 Masson-Goldner-Trichromfärbung

Färbeprotokoll Masson-Goldner-Trichromfärbung
1. Entparaffinierung und Rehydrierung der Schnitte: <ul style="list-style-type: none">• 2 x 10 min in Xylol• 2 x 2 min in 100 % Alkohol• 2 x 2 min in 96 % Alkohol• 1 x 2 min in 70 % Alkohol
2. Spülung mit Aqua dest
3. Weigerts-Eisenhämatoxylin: für 2 min
4. Spülung unter Leitungswasser
5. Säurefuchsin-Ponceau: für 5 min
6. Spülung mit 1 % Essigsäure
7. Phosphormolbdänsäure-Orange-G: für 15 min
8. Spülung mit 1 % Essigsäure
9. Lichtgrün: für 8 min
10. Spülung mit 1 % Essigsäure
11. 3 x Eintauchen in 100 % Alkohol
12. Spülung mit Xylol für 5 min
13. Eindecken der Schnitte aus dem Xylol heraus mit Vitroclud

9.3 Terminologie der Knochenersatzmaterialien

Transplantatart	Herkunft des Transplantates
Autogen	Körpereigenes Material
Allogen	Spender und Empfänger gehören der selben Spezies an
Xenogen	Der Spender gehört einer anderen Spezies an
Alloplastisch	Künstlich hergestellte Materialien
Syngen	Spender und Empfänger sind genetisch identisch
Orthotop	Ortsständig
Isogen	Knochentransplantationsmaterial von einem Zwilling
Heterotop	Ortsfremd

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMP	bone morphogenetic proteins
BMU	basic multicellular unit
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
CCD	charge-coupled device
cm	Zentimeter
et al.	et alii (und andere)
GBR	guided bone regeneration
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
mg	Milligramm
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
o. ä.	oder ähnliche
PC	personal computer
%	Prozent
RAP	regional acceleratory phenomenon
ROI	region of interest
SLA	sandblasted acid-etched
Tab.	Tabelle
usw.	und so weiter
z. B.	zum Beispiel

Danksagung

Oberärztin Dr. Katja Nelson möchte ich für die schnelle Bereitstellung des interessanten Themas und die Betreuung während der gesamten Doktorarbeit danken. Dr. Corvin Glatzer danke ich für die technische Unterstützung während des gesamten Projekts und die zahlreichen Hilfestellungen in der Vorbereitungsphase.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Professor Dr. Gruber, geschäftsführender Direktor der Tier-Pathologie der FU Berlin und seinen Mitarbeitern für die schnelle und unbürokratische Hilfestellung beim Einscannen der Präparate.

Bei den Operationsteams, die bei dieser Studie ihren Dienst geleistet haben, bedanke ich mich ebenfalls.

Weiterer Dank gilt meinem ehemaligen Arbeitgeber Dr. Loeck für die Geduld und die Unterstützung während der Schreibphase.

Vielen Dank auch den zahlreichen namenlos gebliebenen Helfern, die mir durch Tipps und Anregungen diese Arbeit erleichtert haben.

Für stilistische Hilfestellung danke ich Dr. Jin-ho Phark.

Für Beratung, Anregungen und Kritik habe ich meiner Schwester Dr. Natali Krekeler zu danken.

Weiter danke ich meinen Eltern Kristina und Hanns Krekeler für ihre tatkräftige Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Besonders möchte ich mich bei meiner Frau für ihre fachliche und moralische Unterstützung während der gesamten Dauer des Projekts Doktorarbeit bedanken.

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Leif Hanns Krekeler, erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Ein Vergleich der Knochenneufbildungsrate von Beckenkammaugmentaten bei zahnlosen Patienten mit und ohne Membranabdeckung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum:

Unterschrift: