

Aus dem CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde
Bereich für Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und -Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Histologische und histomorphometrische Untersuchungen zweier
synthetischer Knochenersatzmaterialien beim Einsatz im Rahmen
von Sinusbodenelevationen und –augmentationen - Ergebnisse
einer randomisierten prospektiven klinischen Studie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sofia – Maria Belouka
aus Larisa/Griechenland

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	VI
Summary.....	VIII
1 EINFÜHRUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT	9
2.1 Sinus maxillaris.....	9
2.1.1 Anatomie.....	9
2.1.2 Kieferhöhlenschleimhaut.....	10
2.1.3 Funktion der Kieferhöhle.....	11
2.1.4 Anatomie der Kieferhöhle und Sinusbodenelavation und -augmentation	11
2.2 Anatomie und Physiologie des Knochens.....	12
2.2.1 Knochenmatrix.....	12
2.2.2 Knochenzellen	13
2.2.2.1 Osteoblasten.....	13
2.2.2.2 Osteoklasten.....	13
2.2.2.3 Osteozyten.....	14
2.2.3 Knochenphysiologie.....	14
2.3 Knochenersatzmaterialien	15
2.3.1 Eigenschaften von Hydroxylapatit.....	15
2.3.2 nano-poröses Hydroxylapatit	17
2.3.3 nano-kristallines Hydroxylapatit	19
2.3.4 Charakteristika von nanokristallinem und nanoporösem Hydroxylapatit und deren Vergleich	23
3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	24
4 METHODIK.....	25
4.1 Patientenkollektiv.....	25

4.2	Operative Eingriffe und Probengewinnung	28
4.3	Aufbereitung der Proben zur histologischen Untersuchung.....	33
4.3.1	Entwässerung	33
4.3.2	Einbettung.....	33
4.3.3	Herstellung der Präparate zur histomorphologischen und histomorphometrischen Untersuchung.....	33
4.3.4	Dünnschlifftechnik.....	34
4.3.5	Färbung	34
4.4	Histologische Auswertung.....	35
4.4.1	Histomorphologie.....	35
4.4.2	Histomorphometrie.....	35
4.5	Röntgenologische Daten.....	36
4.6	Statistik	38
4.6.1	Schätzung des Stichprobenumfangs	38
4.6.2	Randomisierung.....	38
4.6.3	Statistische Auswertung.....	38
5	ERGEBNISSE	40
5.1	Basisdaten	40
5.2	Topographische Verteilung der Implantate und Indikationen der Implantation.....	44
5.3	Ausgangssituation am Implantationsort bzw. Knochenqualität	44
5.4	Intraoperative und postoperative Komplikationen	45
5.5	Histomorphologische Auswertung	47
5.6	Histomorphometrische Auswertung	50
5.7	Röntgenologische Auswertung	50
5.7.1	Höhenänderung des Augmentats	50
5.7.2	Lokalisation des Implantats.....	51
5.7.3	Knochenersatzmaterial	51
5.7.4	Dicke der vestibulären Knochenlamelle und Einfluss auf	

den prozentualen Knochenanteil.....	52
5.7.5 Rauchen und Einfluss auf die Augmentatshöhe	53
5.7.6 Restknochenhöhe	53
5.7.7 Durchgehende periimplantäre Transluzenz	53
5.7.8 Vertikaler Abbau des periimplantären Limbus alveolaris	54
5.7.9 Knochenqualität	55
6 DISKUSSION	57
6.1 Ziel der Studie.....	57
6.2 Patientenauswahl	58
6.3 Diskussion der erhobenen klinischen Parameter.....	58
6.3.1 Einfluss der allgemeinanamnestischen Risiken und Medikamenteneinnahme	58
6.3.2. Einfluss des Rauchens	60
6.3.3. Einfluss der Perforation der Schneider-Membran	61
6.4 Histomorphologische Ergebnisse	63
6.5 Histomorphometrische Ergebnisse.....	64
6.5.1 nCHA und Resorption des nCHA.....	64
6.5.2 npHA und Resorption des npHA	68
6.6 Röntgenologische Auswertung.....	71
6.6.1 Einfluss des KEM, der Perforation der Schneider-Membran, der Implantatposition und des Geschlechts auf die Höhe des augmentierten Hartgewebes	72
6.6.2 Einfluss des Rauchens auf die Augmentatshöhe	74
6.6.3 Einfluss der präoperativen gemessenen Restknochenhöhe auf die Augmentatshöhe	75
6.6.4 Vertikaler Abbau des Limbus alveolaris mesial und distal.....	76
6.6.5 Einfluss der Dicke der vestibulären Knochenlamelle im Bereich des Zugangsfensters auf die Augmentatshöhe	77
7 ZUSAMMENFASSUNG	79

8	LITERATURVERZEICHNIS	81
9	ANHANG	107
10	Abbildungsverzeichnis	112
11	Tabellenverzeichnis	113
12	LEBENS LAUF	114
13	PUBLIKATION	115
14	DANKSAGUNG	116
15	Eidesstattliche Versicherung	117

Abstrakt

Einführung: Die implantat-prothetische Rehabilitation mit simultaner Sinusbodenelevation und –augmentation (SBEA) im posterioren atrophierten Oberkiefer unter Verwendung von autologem Knochen oder einer Kombination von autologem Knochen und Knochenersatzmaterial (KEM) oder bei ausschließlicher Verwendung von KEM ist eine evidenzbasierte Therapieoption. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die vergleichende Analyse der histologischen, histomorphometrischen und röntgenologischen Ergebnisse bei und nach SBEA im Zusammenhang mit implantat-prothetischen Rehabilitationen verkürzter oder unterbrochener Zahnreihen im posterioren Oberkiefer unter Verwendung von zwei synthetischen Knochenersatzmaterialien in Bezug auf die histomorphologischen Ergebnisse sowie die prozentualen Anteile an Knochen, KEM und Weichgewebe nach einer Liegedauer von 6 Monaten.

Methodik: Bei 44 Patienten wurden insgesamt 88 Schraubenimplantate aus Titan mit dem Durchmesser 4,3 mm und der Längen 11 bzw. 13 mm mit mikrostrukturerter, gestrahlter und säuregeätzter Oberfläche (Camlog Promote[®] plus) bei simultaner SBEA inseriert. Als Augmentationsmaterial kamen dabei ausschließlich nanokristallines Hydroxylapatit (ncHA; Ostim[®]) oder nanoporöses Hydroxylapatit (npHA; NanoBone[®]) zum Einsatz. Die Zuordnung des KEM und der Implantatlängen erfolgte randomisiert. Die Einheilzeit der Implantate und KEM betrug sechs Monate. Die Knochenbiopsien wurden bei der Implantatfreilegung aus dem Bereich des lateralen Zugangsfensters entnommen und histologisch sowie histomorphometrisch untersucht.

Ergebnisse: Zur Auswertung kamen 44 Biopsien. Alle eingesetzten Implantate waren zum Zeitpunkt der Freilegung klinisch osseointegriert und zeigten röntgenologisch keine periimplantären Transluzenzen. Dislokationen des Knochenersatzmaterials waren röntgenologisch nicht festzustellen. Histomorphologisch zeigten sich keine Zeichen von Entzündungen im Bereich der Augmentate. Die histomorphometrische Analyse ergab einen Anteil neu gebildeten Knochens von $31,8 \pm 11,6$ % bei ncHA und $34,6 \pm 9,2$ % bei npHA ($p = 0,467$). Der Anteil verbliebenen Knochenersatzmaterials betrug $28,4 \pm 18,6$ % bei ncHA und 30 ± 13 % bei npHA ($p = 0,453$). Der Anteil an Weichgewebe in den Biopsien lag bei $39,9 \pm 11,1$ % bei ncHA und $35,4 \pm 6,8$ % bei npHA ($p = 0,064$). Die jeweiligen

Gewebeanteile unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($p < 0,05$).

Schlussfolgerungen: Die synthetischen KEM nCHA und npHA unterstützten beim Einsatz zur SBEA die Knochenneubildung. Sie waren nach 6 Monaten noch nicht vollständig resorbiert. Die Anteile an neu gebildetem Knochen, Resten von KEM bzw. Weichgewebe wiesen beim Vergleich der beiden untersuchten Materialien keine signifikanten Unterschiede auf. Beide untersuchten KEM (nCHA und npHA) erfüllten beim Einsatz zur SBEA die Forderungen nach Biokompatibilität, Osseointegration und Osteokonduktion. Die KEM nCHA und npHA führten beim Einsatz zur SBEA und Implantation sowohl zu ähnlichen histomorphologischen und histomorphometrischen als auch röntgenologischen und klinischen Ergebnissen.

Summary

Introduction: The implant-prosthetic rehabilitation with simultaneous sinus floor elevation and -augmentation (SFEA) in the posterior atrophic maxilla using autogenous bone, a combination of autologous bone and bone substitute material (BSM) or using BSM exclusively, is an evidence-based treatment option. The aim of this study is the comparative histological, histomorphometric and radiographic evaluation 6 months after SFEA and implant-prosthetic rehabilitations (shortened or interrupted dental arches) in the posterior maxilla using two synthetic BSM. Comparison was performed regarding histomorphological results and the height reduction of augmented hard tissue by radiographic assessment (percentage of bone, BSM and soft tissue) after a period of 6 months, considering the two BSM used.

Methods: 45 patients received a total of 90 titanium screw implants with a particle-blasted and acid-etched microstructured surface (Camlog Promote® plus), of 4.3 mm diameter and 11 mm or 13 mm in length. The implants were placed with a simultaneous SFEA. Either nanocrystalline hydroxyapatite (nCHA, Ostim®) or nanoporous hydroxyapatite (NanoBone® npHA) were used as BSM exclusively. The assignment of graft material and implant lengths occurred after randomization. The unloaded healing period of the implants and grafts lasted six months. Bone biopsies were taken at the implant exposure in the area of the lateral access window and were examined histologically and histomorphometrically.

Results: In the 44 patients all implants used were osseointegrated at the time of exposure. In one patient an early implant loss 6 weeks after the operation was noted. This patient was accounted drop-out. Clinically and radiographically there was no implant loosening or peri-implant translucency detected. Radiographically, dislocations of the bone substitute material were not observed. Histological investigation revealed no signs of inflammation in the area of augmentations and the histomorphometric analysis revealed newly formed bone (31.8 ± 11.6 % at nCHA and 34.6 ± 9.2 % at npHA; $p = 0.467$). The proportion of remaining bone substitute material was 28.4 ± 18.6 % in nCHA-specimen and 30 ± 13 % at npHA-specimen ($p = 0.453$). The proportion of soft tissue in the biopsies was 39.9 ± 11.1 % in nCHA-

specimen and 35.4 ± 6.8 % at npHA-specimen ($p = 0.064$). The respective tissue components did not differ significantly between the two groups of BSM ($p < 0.05$).

Conclusion: Both synthetic graft materials ncHA and npHA support bone formation when used for SFEA. They were not completely resorbed after 6 months. The shares of newly formed bone, soft tissue or remnants of graft material between the two materials used, revealed no significant difference. Consequently, both examined graft materials (ncHA and npHA) when used for SFEA, were found to fulfill the requirements of biocompatibility, osteoconduction and osseointegration. Both graft materials, ncHA and npHA, were used for SFEA and implantation with similar success regarding to histomorphological, histomorphometric, radiographic and clinical outcomes.

1 EINFÜHRUNG

Die implantat-prothetische Rehabilitation ist in der modernen Zahnmedizin eine immer häufiger gewählte, wissenschaftlich fundierte Therapieoption. Dentale enossale Implantate können zur Versorgung des zahnlosen Ober- und Unterkiefers, bei verkürzter oder unterbrochener Zahnreihe sowie zum Einzelzahnersatz eingesetzt werden. Neben diesen Indikationen besteht die Möglichkeit der Verankerung von epithetischen Rehabilitationen und kieferorthopädischen Apparaturen (Wolfart et al. 2014). Die Implantate bieten zahlreiche Vorteile wie z.B. eine stabile und langfristige Verankerung bzw. eine Funktionsverbesserung prothetischer Versorgungen (Richter 2005). Die Anwendung von enossalen Implantaten dient der Schonung natürlicher Pfeilerzähne, dem Erhalt von biologischen Strukturen, der Vorbeugung einer Alveolarfortsatzatrophie, der Vermeidung von herausnehmbarem Zahnersatz oder der Optimierung der Abstützung bzw. Retention von abnehmbarem Zahnersatz (Strietzel 2002).

Die Rehabilitation zahnloser posteriorer Oberkieferabschnitte mit enossalen dentalen Implantaten gilt auch bei vermindertem Knochenangebot heutzutage als klinisch etablierte und wissenschaftlich evidenzgestützte Behandlungsmethode (Aghaloo & Moy 2007b, Al-Nawas & Schiegnitz 2014, Chiapasco & Zaniboni 2009, Chiapasco et al. 2006, Del Fabbro et al. 2004, Pjetursson et al. 2008, Strietzel 2004, Wallace & Froum 2003). Da in den letzten Jahren die Anwendung von Implantaten zur Rehabilitation nach Zahnverlust immer mehr als Alternative zur konventionellen prothetischen Therapie in den Vordergrund rückt, wurden auch die Operationsmethoden zum Ersatz fehlenden Knochens zur Schaffung eines qualitativ und quantitativ ausreichenden Implantatlagers weiterentwickelt. Die Implantation im posterioren Oberkieferalveolarfortsatz erfordert aufgrund der möglichen Atrophie des Alveolarkamms und der hier oft vorhersehbaren Besonderheiten der Knochenqualität zusätzliche Maßnahmen zur Optimierung des quantitativen Knochenangebots am Implantationsort und zur Verbesserung der Primärstabilität der Implantate (Aghaloo & Moy 2007b, Del Fabbro et al. 2004, Pjetursson et al. 2008, Strietzel 2002).

Der Processus alveolaris maxillae zeigt eine vertikale und horizontale Atrophie nach Zahnverlust (Solar et al. 1998, Strietzel 2002, Ulm et al. 1993). Dieser Prozess wird durch die Pneumatisation der basalen Kieferhöhle mit Ausbildung einer nach

kaudal gerichteten Knochenresorption verstärkt und führt zu einer Verminderung des Knochenvolumens in Höhe und Breite im posterioren Oberkieferalveolarfortsatz (van den Bergh et al. 2000, Watzek et al. 1998, Wehrbein & Diedrich 1992). Der Resorptionsvorgang im Oberkiefer findet in einer zentripetalen Richtung statt (Chanavaz 2000, Koeck & Wagner 2004). Außerdem zeigt die Knochenqualität insbesondere des posterioren Oberkiefers überwiegend eine spongiöse Struktur und einen Mangel an kortikalem Knochen (Lekholm & Zarb 1985), so dass die primär stabile Insertion von Implantaten mitunter Probleme bereitet. Die Quantität und die knöcherne Dichte sind geringer als die des anterioren Oberkieferalveolarfortsatzes oder mandibulären Knochens. Die Kortikalis im posterioren Oberkiefer ist meist sehr dünn und bietet damit eine geringere Festigkeit im Vergleich zur Kortikalis des Unterkiefers (Garg 2005). Der spongiöse Knochen des Oberkieferalveolarfortsatzes ist andererseits besser vaskularisiert als der kompakte Knochen des Unterkiefers (Sailer & Weber 2000).

In der modernen Zahnmedizin gibt es die Möglichkeit, diese anatomischen Limitierungen durch die Anwendung einer Sinusbodenelevation und – augmentation (SBEA) zu überwinden. Diese Methode hat sich in den letzten Jahren zu einem häufig eingesetzten Verfahren mit vorhersagbaren Resultaten und einer klassischen Methode zur Gewinnung von Knochenvolumen entwickelt (Aghaloo & Moy 2007b, Artzi et al. 2001, Block & Kent 1997, Blomqvist et al. 1996, Chan et al. 1996, Chanavaz 2000, Chiapasco et al. 2008, Del Fabbro et al. 2004, Hämmerle et al. 2002, Hürzeler et al. 1996, Jensen et al. 1998, Kreisler et al. 2006, Rodoni 2005, Small et al. 1993, Smiler et al. 1992, Strietzel 2004, Tong et al. 1998, Yildirim et al. 2000). Die Augmentation des Sinusbodens wurde ursprünglich von Tatum in den frühen 70er Jahren entwickelt und beschrieben (Tatum 1986). Er verwendete einen Zugang vom Alveolarfortsatz aus zum Sinus maxillaris. Später wurde eine Modifikation in Anlehnung an den lateralen Zugang zur Kieferhöhle ähnlich dem bei der Caldwell-Luc-Operation entwickelt. So beschrieben Boyne und James (1980) die Augmentation des Sinusbodens mit autogenem Knochen vom Kieferkamm her und diese Methode wurde mehrfach von Tatum (1986) und von Wood & Moore (1988) modifiziert. Ein alternativer operativer Zugang wurde in Anlehnung an die von Tatum eingeführte Methode über einen lateralen Zugang zum Sinus maxillaris über die faziale knöcherne Begrenzung der Kieferhöhle beschrieben (Smiler et al. 1992). Ziel der SBEA ist es dabei stets, das Knochenangebot im Oberkieferseitenzahnbereich

durch Einlagerung von Knochen oder Knochenersatzmaterial im Bereich des Recessus alveolaris des Sinus maxillaris zu erhöhen, um die Implantation zu ermöglichen.

Bei dieser sogenannten „externen“ SBEA wird ein Fenster in die vestibuläre Kieferhöhlenwand präpariert, ohne die darunter liegende Kieferhöhlenschleimhaut zu perforieren. Über diesen Zugang wird die Kieferhöhlenschleimhaut vom knöchernen Kieferhöhlenboden abgelöst und nach kranial verlagert. In den so geschaffenen Zwischenraum zwischen Kieferhöhlenschleimhaut und knöchernem Kieferhöhlenboden wird autogener Knochen oder osteokonduktives Knochenersatzmaterial (KEM) oder ein Gemisch aus beidem eingelagert (Koeck & Wagner 2004, Hitz Lindenmüller & Lambrecht 2006, Watzek & Mailath-Pokorny 2000). Bei ausreichendem – in der Regel mehr als 4 bis 5 mm betragendem – vertikalem Restknochenangebot können zumeist gleichzeitig mit der SBEA die Implantate gesetzt werden, wenn sich eine Primärstabilität der Implantate erreichen lässt (van den Bergh et al. 2000, Hürzeler et al. 1996, Kan et al. 2002, Kaptein et al. 1999, Kreisler et al. 2007, Peleg et al. 1999, Pjetursson et al. 2008, Raghoobar et al. 1999). Die einzeitige Implantation ermöglicht eine koordinierte Konsolidierung des Knochenersatzmaterials um das Implantat herum (Smiler et al. 1992). Im Gegensatz dazu wird die zweizeitige Implantation dann empfohlen (Koeck & Wagner 2004, Ruoff & Terheyden 2009), wenn die Primärstabilität von Implantaten aufgrund des bestehenden, jedoch noch deutlich stärker reduzierten, vertikalen Knochenangebotes nicht erreicht wird. Jensen (1994) konnte eine Erfolgsrate von 81% bei gleichzeitiger Implantation gegenüber einer Erfolgsrate von 93% bei verzögerter Implantation zeigen. Mittlerweile unterscheiden sich die heutzutage deutlich höheren Implantatverweilraten zwischen den beiden Vorgehensweisen nicht signifikant (Pjetursson et al. 2008)

Die Implantation in den posterioren Abschnitten des Oberkiefers unter Anwendung der SBEA ist hinsichtlich der Langzeitergebnisse vergleichbar mit der Implantation ohne Augmentation in dieser Region und hat eine gute Prognose. Die mittlere kumulative Verweilrate der Implantate im Zusammenhang mit SBEA betrug 92,7 % nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (Strietzel 2004). Dieses Ergebnis ist vergleichbar denen, die in Meta-Analyse von Tong et al. (1998) mit 93 % nach 4 Jahren Beobachtungszeit bzw. in systematischen Literaturübersichten von Chiapasco et al. (2006) mit 92,6 % nach

Beobachtungszeiträumen zwischen 6 und 134 Monaten, von Kreisler et al. (2006) mit 90,6 % nach 36,6 Monaten und von Testori et al. (2012) mit kumulativer Überlebensrate von 93 % nach einer medianen Beobachtungszeit von 48 Monaten berichtet wurden. Watzek et al. (1998) zeigten mittels Kaplan-Meier-Analyse eine Erfolgsrate von 95,4 % nach 70 Monaten. In ihrer systematischen Literaturübersicht haben Wallace und Froum (2003) eine kumulative Implantatverweilrate von 91,8 % im augmentierten Sinusboden dargelegt. In einer anderen Meta-Analyse wurde eine Implantatüberlebensrate von 91,5 % nach der Insertion von 6.913 Implantaten im augmentierten Sinus bei 2.046 Patienten ermittelt (Aghaloo & Moy 2007b). Pjetursson et al. 2008 zeigten in ihrer Meta-Analyse 3,5 % jährliche Misserfolgsrate und 90,1% Implantatsüberlebensrate nach 3 Jahren Beobachtungszeit.

Das chirurgische Vorgehen der SBEA birgt potentielle Risiken bzw. Komplikationsmöglichkeiten. Bei der Präparation des Knochenfensters kann es zu einer Perforation der Kieferhöhlenmembran mit einer Inzidenz von 18,4% (Kreisler et al. 2007) bis 19,5% (Pjetursson et al. 2008) oder zu einer arteriellen Blutung (A. Infraorbitalis, A. alveolaris posterior superior, A. palatina, A. anonyma) kommen. Postoperative Sinusitiden treten bei 3 bis 8 % der Patienten nach SBEA auf (Strietzel 2004). Ebenso kann es zu einer Epistaxis, einem Hämatom, einer Schwellung und von Wunddehiszenzen kommen (Koeck & Wagner 2004, Hitz Lindenmüller & Lambrecht 2006). Als Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen wurden das Rauchen (Block & Kent 1997, Small et al. 1993), anamnestische Sinusitiden, obstruktive Veränderungen der Nase bzw. des Ostium naturale, eine Rhinitis allergica (Small et al. 1993), die Verwendung von Implantaten mit weniger als 13 mm Länge (Wheeler 1997), die Behandlung des zahnlosen Oberkiefers (im Vergleich zum teilbezahnten Oberkiefer), Bruxismus und unkontrollierte Frühbelastungen der Implantate identifiziert (Strietzel 2004).

Um eine Lagestabilität des KEM am Sinusboden zu gewährleisten, eine fibröse Organisation des KEM durch Invasion von Weichgewebe zu vermeiden und so die Quantität und Qualität des *de novo* gebildenden Knochens positiv zu beeinflussen (Carmagnola et al. 2003), wird der Einsatz von Barrieremembranen über dem lateralen Zugangsfenster empfohlen (Barone et al. 2013, Becker et al. 1995, Buser et al. 1996, Buser et al. 1998, Friedmann 2002, Galindo-Moreno et al. 2007, Kreisler et al. 2007, Strietzel 2001, Wallace und Froum 2003). Pjetursson et al. (2008) berichteten eine Implantatverweilrate von 98,3 % nach 3 Jahren

Beobachtungszeit, wenn nach der simultanen Insertion von Implantaten mit rauer Oberfläche das laterale Fenster mit einer Membran bedeckt worden war. Wenn das laterale Fenster nicht mit einer Membran bedeckt worden war, lag die jährliche Implantatverlustrate statistisch signifikant höher (4 % versus 0,7 %) im Vergleich zu der nach Verwendung einer Membran (Pjetursson et al. 2008). Generell hat die Verwendung einer Membran auf die Implantateinheilung und Implantatüberlebensrate einen positiven Einfluss (Duttenhoefer et al. 2013, Strietzel 2001, Tarnow et al. 2000, Wallace und Froum 2003).

In der Vergangenheit galt die Verwendung von autogenem Knochen für die Augmentation wegen seiner osteogenetischen, osteokonduktiven und osteoinduktiven Eigenschaften als Methode der Wahl. Der autogene Knochen kann als Knochentransplantat in der Form von Partikeln oder als Block verwendet werden. Die Implantatprognose im mit partikulären Knochenersatzmaterialien augmentierten Sinus maxillaris ist besser als im mit einem Knochenblock augmentierten Sinus maxillaris (Kreisler et al. 2006, Pjetursson et al. 2008, Wallace & Froum 2003). Andererseits ist die Entnahme von autogenen Knochentransplantaten insbesondere von intra- aber auch von extraoralen Spenderregionen limitiert. Zudem bestehen Risiken und Komplikationsmöglichkeiten sowie eine Entnahmemorbidität durch den erforderlichen Zweiteingriff zur Transplantatgewinnung (Clavero & Lundgren 2003, Galindo-Moreno et al. 2007, Jakse et al. 2001, Kline & Wolfe 1995, Kreisler et al. 2006, Nkenke et al. 2001, Raghoobar et al. 2001b, Tong et al. 1998). Um diese Risiken zu vermeiden, besteht die Alternative der Anwendung von osteokonduktiven KEM allogener, xenogener, phykogener oder synthetischer Herkunft.

Allogene KEM stammen von derselben Spezies von Spendern. Allotransplantate sind osteokonduktiv mit osteogener Kapazität (Smeets et al. 2014) und werden in der Regel in Kombination mit autogenem Knochen verwendet. Meistens wird mineralisierter gefriergetrockneter Knochen humaner Spender (freeze-dried bone allograft FDBA) oder demineralisierter (DFDBA) gefriergetrockneter Knochen, überwiegend in partikulierter Form eingesetzt. Allerdings sind FDBA und DFDBA auch in Form von Gels, Pasten, Granulaten und Blöcken verfügbar. Die Gefriertrocknung des FDBA findet bei -70 °C statt und nach klinischer Applikation des Materials wurden biologisch aktive Wachstums- und Differenzierungsfaktoren dargestellt (Shigeyama et al. 1995, Urist et al. 1984). Der Nachteil besteht in der potenziellen Gefahr der Übertragung von Infektionskrankheiten. In mehreren Fällen

wurde in der internationalen Bibliografie über eine HIV-Infektion durch die Transplantation von frischem gefrorenem Knochen von toten Spendern berichtet (CDC 1988, Simonds et al. 1992, Schratt et al. 1996 a, Schratt et al. 1996 b). Ebenfalls wurden eine Hepatitis B-Übertragung (Shutkin 1954) und eine Hepatitis C-Übertragung (Conrad et al. 1995) durch homologe Knochentransplantate bekannt. Durch die Gefriertrocknung (FDBA) oder Tiefkühlung von Knochen kann eine Inaktivierung von HIV nicht sichergestellt werden, jedoch wird die Infektiosität graduell reduziert (Buck et al. 1990). Dagegen zeigten der Prozess der Entkalkifizierung und die zusätzliche viruzide Therapie eine sichere Inaktivierung von HIV (Buck et al. 1990, Mellonig 1992, Mellonig et al. 1992). Das kumulative Risiko einer HIV-Infektion über eine Transplantation allogenen gefriergetrockneten Knochens wurde mit 1: 8.000.000 angegeben (Buck et al. 1990).

Human-Spongiosa CHB[®] ist ein allogenes gefriergetrocknetes (humanes) Knochenregenerationsmaterial, welches durch die deutsche Firma Botiss Biomaterials GmbH (Zossen bei Berlin, Deutschland) gemeinsam mit der Universitätsgewebebank der Charité Berlin entwickelt wurde. Das Ausgangsmaterial (spongiose Hüftköpfe) ausschließlich von Lebendspendern aus deutschen orthopädischen Kliniken wird serologisch und molekularbiologisch getestet. Aufgrund der hohen Regenerationsfähigkeit und der biologischen Kompatibilität zeigt Human-Spongiosa CHB[®] eine schnelle Vaskularisierung und Regeneration. Das Produkt ist für eine Vielzahl von Indikationen u.a. als Granulat, Block oder allogener Knochenring verfügbar. Human-Spongiosa CHB[®] ist osteokonduktiv mit biomechanischen Eigenschaften sowie steril ohne antigene Effekte durch validierte viruzide, fungizide, bakterizide und sporizide Aufbereitung (Beuer 2014, Pruss et al. 1999, Pruss et al. 2003).

Die xenogenen KEM stammen von anderen Spezies wie z.B. Tieren, marinen Algen und Korallen (Hulbert et al. 1972, Schimmig et al. 2003, Hitz Lindenmüller & Lambrecht 2006). Zur Vermeidung einer immunologischen Reaktion und der Übertragung von Krankheitserregern, insbesondere Prionen, müssen sie vollständig deproteiniert werden (Bereiter et al. 1991). Unter den xenogenen KEM ist der bovine deproteinierte mineralische Knochen das meistverwendete KEM (Artzi et al. 2005, Piattelli et al. 1999, Wallace et al. 1996, Whittaker et al. 1989, Zitzmann et al. 1997). 2013 berichteten Kim et al. in einer Meta-Analyse, dass Knochenersatzmaterialien bovinen Ursprungs das Risiko der Übertragung von

Prionen potenziell bergen könnten, obgleich das Risiko nach den derzeit existierenden Nachweismethoden nicht quantifizierbar sei. In früheren Publikationen wiederum wurde auf die hohe Sicherheit bestimmter xenogener KEM hingewiesen (Becker 2006, Wenz et al. 2001).

Phykogene Materialien werden beispielsweise aus dem porösen Kalziumkarbonatgerüst von Korallen oder Algen durch hydrothermalen Austausch hergestellt. Vorteile dieser Materialien sind die gute Verfügbarkeit sowie das Vorhandensein von interkonnektierenden Poren (Klawitter und Hulbert 1971, Simunek 2005).

Alloplastische KEM sind synthetisch hergestellt, bilden eine anorganische Knochenmatrix und sind üblicherweise nur osteokonduktiv. Ziel ist es, ein Gerüst für das Einwachsen von Knochen und somit für die knöcherne Regeneration des Defektes zu bieten (Garg 2005). Innerhalb der letzten Jahre wurden viele dieser Materialien eingeführt. Polymere, wie Polymethylmethacrylat, Polymilchsäure, Polyglykolsäure und Glasionomermzement (Carter et al. 1997) wurden auf ihre Eignung als KEM untersucht, aber aufgrund der toxischen Wirkung des Monomers selten klinisch verwendet (Koeck & Wagner 2004). Polymere verbleiben als Fremdkörper, weil der Organismus weder einen zellulären noch humoralen Mechanismus besitzt, diese Materialien abzubauen (Smeets et al. 2008). Keramiken aus bioaktivem Glas (Tadjoedin et al. 2000), Kalziumzirkonium (Sailer & Weber 2000), β -Trikalziumphosphat (β -TCP) (Hitz Lindenmüller & Lambrecht 2006, Horch et al. 2004, Zerbo et al. 2001), Glasionomere und besonders Hydroxylapatit (HA) werden erfolgreich als KEM verwendet (Wheeler 1997). Der Vorteil des Hydroxylapatits besteht in der Leitschienenstruktur für die Knochenneubildung, die aufgrund der Hohlräume auch im Hydroxylapatitpartikel selbst stattfindet (Sailer & Weber 2000, Blomqvist et al. 1996). Die hohe Porosität des HA erzielt eine potente osteokonduktive Wirkung (Smeets et al. 2008).

In einer systematischen Literaturübersicht ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Verlusthäufigkeit der Implantate zwischen den verwendeten KEM (Strietzel 2004). Im Review von Tong et al. (1998) wurden die verschiedenen Erfolgsraten von Implantaten verglichen, die in mit unterschiedlichen Materialien augmentierten Kieferhöhlen inseriert worden waren. Die Ergebnisse zeigten eine niedrigere Implantatverweilwahrscheinlichkeit nach einer Beobachtungszeit über 18 Monaten bei der Verwendung von HA (87 %) im Vergleich zu autogenem Knochen

(90 %) und eine relativ höhere bei der Verwendung von HA zusammen mit autogenem Knochen (94 %) und von DFDB mit HA (98 %). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant verschieden. Blomqvist et al. (1996) berichteten die höchste Misserfolgsrate der Implantate bei der Augmentation des Sinus mit autogenem Knochen allein (17,5 %).

Die oben genannten KEM können in den Modeling- und Remodelingprozess des Knochens eingebunden werden, um als Gerüst das Knochenwachstum in Gebieten zu unterstützen, wo Resorptionen aufgetreten sind und Implantate benötigt werden (Garg 2005).

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 SINUS MAXILLARIS

2.1.1 Anatomie

Der Sinus maxillaris (Kieferhöhle, Antrum maxillare oder Antrum *Higmorei*) ist die größte Nasennebenhöhle und besitzt beim Erwachsenen ein mittleres Volumen von etwa 15 cm³ (Chanavaz 1990, Solar et al. 1998). Die Variationsbreite des Volumens ist mit Werten zwischen 2 und 30 cm³ sehr groß und altersabhängig. Die sehr häufigen Form- und Größenvariationen der Kieferhöhle sind das Ergebnis unterschiedlicher, kontinuierlicher und intensiver Pneumatisation. Die Variation des Sinusvolumens ist nicht nur interindividuell unterschiedlich, sondern kann auch in den beiden Sinus einer Person asymmetrisch sein (Chanavaz 1990). Die Pneumatisation der Kieferhöhle schreitet nach dem Zahnverlust weiter voran und dehnt sich dabei häufig bis weit in den Alveolarfortsatz aus (Chanavaz 1990, Solar et al. 1998). Der Prozess der Pneumatisation kann sich bis ins hohe Alter fortsetzen (Boeninghaus & Lenarz 2007, Drafi 1978, Rohen 1994). Neben der Pneumatisation führt auch der Alveolarkammabbau nach Zahnverlust zu weiterem Knochenverlust unterhalb des Sinusbodens. Dies hat zur Folge, dass gelegentlich nur noch sehr dünne laterale und basale Knochenwände zurückbleiben. Die Variabilität in der Ausformung ist abhängig von der Entwicklung, die sich in der Regel nach der Geburt vollzieht. Die Kieferhöhle vergrößert sich vor allem in der Zeit nach der 2. Dentition, wenn im Verlauf der Zahndurchbrüche und des Streckungswachstums des Oberkiefers die Raumverhältnisse verändert werden (Rohen 1994, Solar et al. 1998).

Die Kieferhöhle hat die Form einer vierseitigen Pyramide, deren Basis die laterale Wand des Cavum nasi ist und deren Spitze zum Jochbein zeigt (Solar et al. 1998). Die Kieferhöhlen werden durch eine Öffnung im kranialen Bereich durch den Hiatus semilunaris und das Infundibulum ethmoidale zum mittleren Nasengang belüftet, durch den ggf. sich bildendes Sekret in die Nase abfließen kann. Die kraniale Begrenzung bzw. das Dach der Kieferhöhle wird durch die kaudale orbitale Wand gebildet und entspricht dem Orbitaboden, in dem der Canalis infraorbitalis verläuft. Die anteriore faciale Wand enthält im kranialen Abschnitt das Foramen infraorbitale, durch das der Nervus infraorbitalis und die entsprechenden begleitenden Gefäße austreten. Die kaudale Begrenzung bildet der Kieferhöhlenboden mit der Alveolarbucht (Recessus alveolaris). Die posteriore Wand

grenzt an die Fossa pterygopalatina (Boenninghaus & Lenarz 2007, Rohen 1994, Solar et al. 1998).

Die Blutversorgung des Sinus maxillaris erfolgt primär über die Arteria maxillaris und deren Äste (Arteria alveolaris superior posterior und Arteria infraorbitalis). Seitenäste dieser Gefäße versorgen die Kieferhöhlenschleimhaut und anastomosieren im Knochen der seitlichen Wand des Sinus maxillaris. Diese Anastomosen verlaufen epiperiostal intraossär in der lateralen Kieferhöhlenwand. Die intraossären Anastomosen verlaufen im Mittelwert von ca. 1,9 cm oberhalb des Alveolarkamms und können bei der Fensterpräparation für den lateralen Zugang im Rahmen der SBEA als „Arteria anonyma“ gelegentlich verletzt werden (Solar et al. 1999, van den Bergh et al. 2000). Die Anastomosen sind an der Versorgung der lateralen Wand der Kieferhöhle und des Processus alveolaris beteiligt. Weiter wird die Kieferhöhle von der Arteria ethmoidales anterior und Arteria labialis superior versorgt. Die Blutversorgung des Bodens des Sinus maxillaris erfolgt durch die Arteria palatina major und minor sowie Arteria sphenopalatina. Diese Gefäße penetrieren den Knochen und verzweigen sich in der mittleren, seitlichen und unteren Wand des Sinus (Solar et al. 1999).

Die Vaskularisation der lateralen Kieferhöhlenwand mit relativ großkalibrigen Gefäßen dürfte eine wesentliche Rolle dabei spielen, dass auch bei hochgradiger Kieferatrophie und völligem Verschwinden der zentromedullären Vaskularisation die periostale Ernährung des lokalen Knochens aufrecht erhalten werden kann (Solar et al. 1999).

Die venöse Versorgung erfolgt über die Vena facialis, Vena sphenopalatina und den Plexus pterygoideus (Solar et al. 1999).

Sensibel wird die Kieferhöhle aus den Rami alveolares superiores posteriores und Rami nasales mediales superiores superiores aus Ästen des N. maxillaris zudem aus den Rami alveolares superiores anteriores aus dem N. infraorbitalis versorgt (Reinert 2007).

2.1.2 Kieferhöhlenschleimhaut

Der Sinus maxillaris ist durch die Kieferhöhlenschleimhaut (Schneider-Membran) ausgekleidet. Konrad Victor Schneider hat als Erster das respiratorische Epithel der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen beschrieben. Er konnte 1665 von Galens Überzeugung widerlegen, der Nasenschleim sei ein Ausfluss des Gehirns. In seinen

beiden Büchern, *Libores de Catarrhis*, Wittenberg 1660, und *Librum de Catarrhis Specialissimum*, 1664, beschrieb Konrad Victor Schneider genau den Aufbau der respiratorischen Schleimhaut und ihre Funktion (Schneider 1646 zitiert bei Jungehülsing 2010).

Bei der Kieferhöhlenschleimhaut handelt es sich um eine am Periost der knöchernen Oberfläche befestigte Schleimhaut (Reinert 2007, Rohen 1994, Schön & Schmelzeisen 2002, Smiler et al. 1992, Waldeyer & Mayet 1993). Die gesunde Kieferhöhlenschleimhaut ist sehr dünn. Ihre Stärke beträgt in gesundem Zustand zwischen 0,13 mm und 0,5 mm (Drettner 1980) und sitzt fest auf der knöchernen Unterlage. Bestandteile der Kieferhöhlenschleimhaut sind vier Zelltypen, die zilientragenden Zylinderzellen, die zilienlosen Zylinderzellen, die Basalzellen, die schleimbildenden Becherzellen und eine Basalmembran, die sich an die Lamina propria anschließt (Reinert 2007). Der Zustand der Kieferhöhlenschleimhaut kann durch die Belüftung, die Umgebungstemperatur und die Luftfeuchtigkeit beeinflusst werden. Die Schleimbildung und das vollständige Sistieren des Zilienschlages werden durch den Zustand der Kieferhöhlenschleimhaut beeinflusst (Schön & Schmelzeisen 2002).

2.1.3 Funktion der Kieferhöhle

Die Funktion der Kieferhöhle ist bis heute nicht abschließend geklärt. Vermutlich schwinden die funktionell nicht beanspruchten Teile bei der Verteilung des Kaudruckes (Waldeyer & Mayet 1993). Ebenfalls wirken die Sinuswände als Verstrebungspfeiler zur Ableitung des Kaudruckes vom Oberkiefer auf das Schädeldach (Samandari & Mai 1995). Unterstützung der Stimmresonanz, Beteiligung am Geruchssinn, Anfeuchtung und Erwärmung (Klimatisierung) der eingeatmeten Luft oder Gewichtsreduktion des Schädels sind die hauptsächlich angenommenen Funktionen des Sinus maxillaris (van den Bergh et al. 2000, Blanton & Biggs 1969).

2.1.4 Anatomie der Kieferhöhle und Sinusbodenelevation und -augmentation

Die anteriore faziale Wand und die mediale Wand des Sinus maxillaris sind für die SBEA wichtig, da die Fensterpräparation an der fazialen Wand erfolgt und die Präparation der Schneider-Membran und das Komprimieren des KEM gegen die mediale Wand erfolgt. Außerdem können Septen (Underwood 1910) den Sinus in

zwei oder mehrere Einzelkavitäten aufteilen, die miteinander kommunizieren können. Sie sind meist, aber nicht immer in der röntgenologischen Darstellung mittels Panoramaschichtaufnahme sichtbar und müssen bei Planung und Durchführung der operativen Eingriffe an der Kieferhöhle Beachtung finden (Garg 2005). Rosano et al. (2011) beschrieben eine Prävalenz von Septen im Sinus maxillaris, die zwischen etwa 14 % und 33 % variiert. Die Vielfältigkeit der anatomischen Bedingungen in der Form der inneren Anatomie der Kieferhöhle definiert das chirurgische Vorgehen. Verhältnisse wie z. B. die Konvolutionen des Sinusbodens, Septierungen, vorübergehende Schwellungen der Kieferhöhlenschleimhaut und zumeist nach anterior zunehmend eingeeengte Kieferhöhlen können Risikofaktoren oder gar Kontraindikationen für die SBEA darstellen (van den Bergh et al. 2000).

2.2 Anatomie und Physiologie des Knochens

2.2.1 Knochenmatrix

Natürlicher Knochen wird als ein System mit einer komplexen hierarchischen Struktur beschrieben (Huang et al. 2009, Weiner et al. 1999). Die Knochenmatrix setzt sich zu etwa 50 % aus Mineralien (anorganische Anteile), zu 25 % aus organischen Verbindungen und zu 25 % aus Wasser zusammen. Der anorganische Anteil besteht zu etwa 50 % aus Phosphat und zu 35 % aus Kalzium in Form von Hydroxylapatitkristallen $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ (Junqueira & Carneiro 2005). Die restlichen Anteile setzen sich aus Kalziumphosphat, Bikarbonat, Zitrat sowie Magnesium-, Kalium- und Natriumsalzen zusammen. Die Apatitkristalle sind hexagonale Kalziumphosphatverbindungen, die ein Raumgitter darstellen und entlang der Kollagenfibrillen orientiert sind. Zu den organischen Materialien gehören das Kollagen Typ I (95 %), den Rest machen Glykoproteine und Lipide wie z.B. Osteonectin, Osteocalcin und Proteoglykane bzw. Glykosaminoglykane aus (Buckwalter et al. 1996, Junqueira & Carneiro 2005). Die Glykoproteine fördern die Bindung von Kalzium und damit wahrscheinlich die Verkalkung der Knochenmatrix (Junqueira et al. 2005). An der Oberfläche des Hydroxylapatits (HA) befindet sich eine Schicht aus Phosphat- und Calciumionen und Wasser, durch die der Ionenaustausch zwischen den Hydroxylapatit-Kristallen und den Körperflüssigkeiten stattfindet (Junqueira & Carneiro 2005).

Die geschilderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix ist für die charakteristische Härte und Widerstandsfähigkeit des Knochens verantwortlich. Das

Verhältnis von Kollagenfasern zu Hydroxylapatit bestimmt die Härte und Festigkeit des Knochens (Junqueira & Carneiro 2005). Hauptsächlich werden die Zugkräfte durch die Kollagenfasern und die Druckkräfte vor allem durch die Mineralisierung aufgefangen (Junqueira & Carneiro 2005).

2.2.2 Knochenzellen

Die Knochenzellen werden unterschieden in Osteoblasten, die neuen Knochen aufbauen, Osteoklasten, die die Knochenmatrix abbauen können sowie Osteozyten, welche die Knochenmatrix mineralisieren (Rodan & Martin 1981).

2.2.2.1 Osteoblasten

Die Osteoblasten synthetisieren die organischen Komponenten der Knochenmatrix (Kollagen I, Proteoglykane und Glykoproteine). Sie finden sich ausschließlich an der Oberfläche des Geflechtknochens (Junqueira & Carneiro 2005). Die Schicht noch nicht verkalkter Matrix wird Osteoid genannt und besteht durch die Einlagerung von Kalziumphosphat in die neu produzierte Matrix, einen Prozess, der Apposition genannt wird. Die Apposition wird von Proteoglykanen und durch verschiedene von Osteoblasten gebildete Proteine wie Osteocalcin und Osteopontin unterstützt. Auf den Osteoblasten befinden sich Rezeptoren für das Parathormon der Nebenschilddrüse, für Vitamin D₃, für Zytokine und Wachstumsfaktoren, die wiederum Faktoren produzieren, die die Proliferation und Differenzierung von Osteoklasten steigern. Es handelt sich dabei um Zytokine wie die Interleukine -1,- 6, -11 sowie TNF α und RANKL (Junqueira & Carneiro 2005).

2.2.2.2 Osteoklasten

Die Osteoklasten sind für die Knochenresorption verantwortlich und auch ihre Aktivität wird durch Parathormon gesteuert (Garg 2005). Diese Zellen gehören zum mononukleären Phagozytensystem. Das aus den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüsen produzierte Calcitonin wirkt hemmend auf die Osteoklasten und verringert den Kalziumspiegel im Serum. Östrogene wirken über Rezeptoren auf der Oberfläche von Osteoklasten und Osteoblasten direkt regulierend auf den Knochenstoffwechsel und indirekt über die Produktion von Zytokinen und einer großen Zahl weiterer Mediatoren (IGF-1, Interleukin-1, 6, TGF- β , TNF α) (Garg 2005). Somit werden die Osteoblasten aktiviert und die Osteoklastenaktivität gehemmt.

Die Bildung der Knochenmatrix wird durch Insulin und Calcitonin gefördert und durch Glucocorticoide gehemmt. Dieses Regulationssystem ist verantwortlich für das Knochenwachstum, die Knochenbruchheilung (Buckwalter et al. 1996) und den physiologischen Knochenumbau, der unter anderem durch mechanische Belastung stattfindet (Nomura & Takano-Yamamoto 2000).

2.2.2.3 Osteozyten

Wenn Osteoblasten erfolgreich Knochenmatrix aufgebaut haben und in diese Knochenmatrix eingebaut worden sind, formen sie sich in Osteozyten um. Osteozyten sind die häufigsten Knochenzellen, sie kommunizieren miteinander und mit Zellen auf der Knochenoberfläche (Garg 2005). Sie liegen innerhalb des Knochens in einem weitvernetzten Hohlräumssystem (Lakunen und Canaliculi). Die Dichte und die Fläche der Osteozytenlakunen ändern sich durch zunehmende Reifung des neugebildeten Knochens. Die Osteozytenlakunen können möglicherweise den Prozess der Konsolidierung des Transplantats beeinflussen und gezielt auf die Osteozytenbildung und das Knochen-Remodelling wirken (Kuchler et al. 2013). Um jede Zelle und ihre Ausläufer verbleibt eine schmale Zone, die nur Kollagenfibrillen und interstitielle Flüssigkeit enthält. Das ganze Hohlräumssystem garantiert die Ernährung und Kommunikation der Osteozyten. Mikuni-Takagaki et al. (1995) beschrieben, dass Osteozyten als Regulator für die Reife der Osteoid-Matrix und deren Mineralisation fungieren. Die Funktion der Osteozyten ist noch wenig erforscht. Es wird vermutet, dass sie an der Synthese von kollagenen Fasern, der Regulierung der Aktivität der Osteoklasten und an der Mineralisation mitwirken (Kerschnitzki et al. 2013).

2.2.3 Knochenphysiologie

Im mineralisierten Knochen finden auch im Erwachsenenalter kontinuierlich Umbauvorgänge statt. Zwei Prozesse kann man unterscheiden, deren Bezeichnung – aus dem Englischen kommend - sich auch im deutschen Schrifttum etabliert hat: das Modeling und das Remodeling (Roberts et al. 1987).

Der als „Modeling“ beschriebene Prozess ist ein Mechanismus, bei dem es durch Resorption und Formation an den endostalen und periostalen Oberflächen zu einer Veränderung der Form und Größe des Knochens kommt. Das „Remodeling“ ist die interne Rekonstruktion des schon bestehenden Knochens und beinhaltet lokale Veränderungen der Osteone oder Trabekel. Diese Kombination von Knochenauf-

und -abbau (Remodeling) findet das ganze Leben hindurch parallel nebeneinander statt. Allerdings überwiegt der Aufbau während des Wachstums (Junqueira & Carneiro 2005). Es findet eine interne Rekonstruktion des kortikalen und trabekulären Knochens statt (Roberts et al. 1987). Das Resultat der Umbauvorgänge ist nicht nur die strukturelle Erneuerung des Knochengewebes, sondern auch eine funktionelle Adaptation an die mechanische Belastung (Roberts et al. 1987). Der Knochenumbau wird durch verschiedene Faktoren wie Druck und Spannung durch Muskelkontraktion, Körperbewegungen, Hormone und Wachstumsfaktoren reguliert (Junqueira & Carneiro 2005).

2.3 KNOCHENERSATZMATERIALIEN

2.3.1 Eigenschaften von Hydroxylapatit

Bei der Verwendung von Hydroxylapatit (HA) bestimmen steuerbare physikalische und physikochemische Parameter (pH-Wert, Porosität, Oberfläche, Dotierung mit Fremdionen) des synthetisch hydrothermal hergestellten kristallinen Materials die Resorption und Degradationskinetik (Misch & Dietsh 1993). In der chemischen Zusammensetzung entspricht HA der Komponente des Knochenminerals ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{OH}_2)$). Die Knochenersatzmaterialien sollten auch einen neutralen bis basischen pH-Wert unter Körperbedingungen haben. Der pH-Wert beeinflusst die Integration und Löslichkeit des KEM und kann die Umgebung der KEM verändern und toxische Bestandteile freisetzen. Ein basischer pH-Wert hemmt das Bakterienwachstum und soll ebenfalls die Knochenregeneration stimulieren. Ein ideales KEM sollte folgende Kriterien erfüllen:

1. Osteoinduktion
2. Osteokonduktion
3. Volumenstabilität
4. Gewährleistung einer hohen Primärstabilität der Implantate
5. kein Risiko einer Infektion
6. keine Antigenität
7. Biokompatibilität; keine Toxizität; keine kanzerogenen / mutagenen Eigenschaften
8. einfache Verfügbarkeit (Block & Kent 1997, Scarano et al. 2012).

Die synthetischen KEM sind zumeist osteokonduktiv. Alle osteokonduktiven Materialien bieten eine Leitschiene für Endothelien, Kapillaren und nachfolgende Osteoprogenitor-Zellen zur *de novo* Knochenbildung unter Degradation oder Persistenz des eingebrachten alloplastischen Transplantates, abhängig von der Materialart. Es wird angestrebt, dass das KEM biologisch abgebaut werden kann und (nach einiger Zeit) durch neu gebildeten Knochen ersetzt wird. Bei einem idealen KEM ist der Biomaterialabbau an den Knochenaufbau gekoppelt. Das ist nur möglich, wenn das KEM in den natürlichen Auf- und Abbau des Knochens (Remodeling) einbezogen wird und durch die Osteoklastenaktivität abgebaut wird. Die schnelle Resorption durch Osteoklasten oder chemische Auflösung und die gleichzeitige Knochenneubildung sind wichtige Parameter für die Auswertung eines KEM von hoher Qualität (Abukawa et al. 2006). Osteoklasten sind auf der Oberfläche des neugebildeten Knochens und direkt auf den KEM- Partikeln zu finden (Gerber et al. 2006, Götz et al. 2008). Die Löslichkeit und Rauigkeit des KEM beeinflussen das Resorptionsverfahren durch die Osteoklasten (Taylor et al. 2002).

Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die Makroporosität, da die Neubildung von Knochen von dem Einwachsen von Blutgefäßen abhängig ist (Aghaloo et al. 2007a, Karageorgiou & Kaplan 2005, Scarano et al. 2012). Porosität wird als der Prozentsatz der leeren Räume in einem Körper definiert. Die Poren ermöglichen die Anbindung und Ausbreitung der Osteoblasten und Mesenchymzellen und ebenfalls die Vaskularisation und dadurch die Bildung neuen Knochens durch die Bone Morphogenetic Proteins (BMP). In der Folge kann sich innerhalb der Poren – bei entsprechender Größe – bzw. in der unmittelbaren Umgebung des KEM Knochen bilden (Kuboki et al. 1998). Außerdem verbessert eine poröse Oberfläche den mechanischen Kontakt zwischen dem KEM und dem vorhandenen Knochen, sodass das aus Knochen und Resten des KEM bestehende Hartgewebe eine hohe mechanische Stabilität erreichen kann (Karageorgiou & Kaplan 2005). Die hohe Porosität und die großen Poren sowie interkonnektierende Makroporen fördern das Einwachsen des KEM in den natürlichen Knochen *in vivo* einerseits, andererseits schwächen sie die mechanische Stabilität. Im Gegensatz dazu führt eine niedrige Porosität *in vitro* zur Osteogenese (Karageorgiou & Kaplan 2005). Poröses Material wird schneller von Knochenmatrix erschlossen als kompaktes KEM. Bei nanopartikulären Materialien wird eine höhere Löslichkeit, eine vollständige Resorbierbarkeit und eine initiale, vergrößerte aktive Oberfläche postuliert. Die

ossäre Integration des Materials erfolgt über primäre Kollagensynthese nach Osteoblastenadhärenz an der Oberfläche sowie konsekutiver Matrixsynthese und Kalzifizierung vom bindegewebig erschlossenen HA-Partikel ausgehend (Springer et al. 2006). Es lässt sich feststellen, dass bei höherer Porosität auch die Gerüstfunktion für die Bildung neuen Knochens besser ist und die Resorption des KEM umso schneller stattfindet, verglichen mit nicht porösen KEM.

Kristallinität ist der Zustand von Polymeren, bei dem sich durch die Ausrichtung von Molekülketten eine periodische, sich wiederholende Anordnung ergibt. Der Kristallinitätsgrad ist definiert als der prozentuale Anteil kristalliner Substanz in einer aus amorphen und kristallinen Teilen zusammengesetzten Probe (Callister & Rethwisch 2013). Mit diesem Maß ändern sich auch die Eigenschaften eines Materials. Je kristalliner ein Material ist, desto härter, allerdings auch spröder, ist es (Callister & Rethwisch 2013, Garg 2005). Für die Herstellung von Materialien ist also eine gewisse Kristallinität durchaus erwünscht, da diese für die Stabilität verantwortlich ist. Je höher die Kristallinität eines KEM ist, umso niedriger fällt die Resorptionsrate aus und umso weniger löslich ist das KEM. Deswegen resorbieren poröse KEM schneller als hochkristalline Materialien (Garg 2005).

Die Partikelgröße und die Porosität, die chemische Struktur und die Zusammensetzung der KEM spielen bezüglich des Resorptionsverhaltens eine große Rolle (Misch & Dietsh 1993). Zudem sollte ein geeignetes Knochenersatzmaterial sterilisierbar sein, ohne seine chemischen und biomechanischen Eigenschaften zu verändern. Das KEM muss in ausreichenden Mengen synthetisierbar, einfach anwendbar und vom Operateur unter klinischen Bedingungen leicht ver- und bearbeitbar sein (Block & Kent 1997).

Zusammenfassend spiegeln diese Eigenschaften die Vorteile der KEM wider. Der bedeutendste Vorteil ist ihre unbegrenzte Verfügbarkeit. Sie sind nicht durch die Ausdehnung eines Spenderareals wie bei Verwendung von autogenem Knochen begrenzt, sondern können in variablen und stets ausreichenden Mengen zur Verfügung stehen.

2.3.2 nano-poröses Hydroxylapatit

Das synthetische KEM NanoBone® (Artoss, Rostock, Deutschland) besteht aus ungesintertem nanoporösem Hydroxylapatit (npHA) (HA-Anteil: 76

Gewichtsprozent), eingebettet in eine hochporöse Siliziumdioxid-Gelmatrix (SiO_2 -Anteil: 24 Gewichtsprozent). Die Granula haben eine Partikelgröße bzw. Dicke von ca. 250 bis 300 μm . Die Kristallite (Größe 90 nm) werden durch SiO_2 -Brücken locker verknüpft (Gerber et al. 2006). Beim Trocknen durch langsames Erhitzen auf eine Temperatur von maximal 800°C erfolgt nur eine geringe Schrumpfung. Es entsteht eine hochporöse Matrix mit einer Feststoffdichte von 0,5 bis 0,7 g/cm^3 und einer Porosität von 60-80 %. Das Granulat ist in Tannenzapfenform mit ca. 51 % Makroporosität (Durchmesser: 0,6 × 2,0 bzw. 1,0 × 2,0 mm) vorhanden und weist eine interkonnektierende Porenstruktur mit Poren im Bereich von 10 bis 20 nm Größe auf (Abshagen et al. 2009, Gerber et al. 2006, Götz et al. 2008, Liu et al. 2011). Siliziumdioxid (SiO_2) ist nanostrukturiert, welches aufgrund der extrem vergrößerten äußeren und inneren spezifische Oberfläche von 84 m^2/g und der offenen Struktur, mit den offenen Bindungsstellen von SiO oder SiOH, die Adhäsion von Plasma- und Gewebsproteinen begünstigt. Das SiO_2 -Sol kondensiert beim Sol-Gel-Übergang (Gelbildung, Trocknung) in ein Silica-Xerogel. Das SiO_2 bildet ein nanoporöses Gerüst und verbindet die locker gepackten Hydroxylapatitkristallite. Generell läuft die Gelbildung in drei Stufen ab. Zunächst erfolgt durch die Polymerisation von Monomeren, Dimeren bis zu Partikeln, ein Partikelwachstum und anschließend die Vernetzung der Partikel zu Ketten bzw. Netzwerken (Iler 1979). Dabei entstehen neben Nanoporen auch Mikroporen (wenige μm bis 100 μm im Durchmesser), in die Kollagenfasern und Osteoblasten einwachsen können und daraus folgend dient das Silica-Xerogel als Matrix für die Knochenneubildung. Während der Trocknung und Formgebung entstehen sodann Makroporen (>100 μm bis mm-Bereich), welche das Einwachsen von Gefäßen ermöglichen (Abshagen et al. 2009, Gerber et al. 2006). Dies führt zu völlig neuartigen biologischen Materialeigenschaften und vor allem zur Osteokonduktion.

Aufgrund dieser Eigenschaften kommt es zu einer schnellen Knochenneubildung und zu einer vollständigen Resorption und einem Remodeling nach 8 Monaten (Götz et al. 2008). Im Prinzip wird die Siliziumdioxid-Gelmatrix in kurzer Zeit resorbiert und durch eine unstrukturierte organische Matrix innerhalb von 5 Wochen ersetzt, in der wichtige Proteine für die Osteogenese (u.a. BMP, Osteocalcin, Osteopontin, Muzine, Glykoproteine und Glycogen) enthalten sind (Gerber et al. 2006, Götz et al. 2010, Xu et al. 2009). Da die Löslichkeit von SiO_2 in Wasser bei einem neutralen pH-Wert (pH = 7) sehr niedrig ist, verläuft die Resorption

ungewöhnlich schnell im Vergleich zu anderen KEM. Die neue organische Matrix enthält keine Kollagen-Fibrillen, somit hat der um das npHA neugebildete Knochen eine niedrigere Zugfestigkeit als natürlicher Knochen (Gerber et al 2006).

2.3.3 nano-kristallines Hydroxylapatit

Das KEM (Ostim[®], Heraeus Kulzer GmbH, Hanau, Germany) ist ein vollsynthetisches, phasenreines, nanokristallines Hydroxylapatit (ncHA) in der Form einer wasserhaltigen Paste (65 % Wasser und 35 % Hydroxylapatit). Damit entspricht es in seiner chemischen Zusammensetzung und seiner kristallinen Struktur der Kalziumphosphatkomponente des natürlichen Knochens. Es enthält keinerlei Konservierungsstoffe und ist frei von Substanzen biologischen Ursprungs. Aus diesen Gründen ist das Risiko für eine Entzündungsreaktion gering (Brandt et al. 2010, Laschke et al. 2007). Aufgrund des hohen Wassergehalts hat das Material eine plastische Konsistenz. Damit ist es leicht zu verarbeiten und ermöglicht eine schnelle Vaskularisierung (Smeets et al. 2008). Frühe Vaskularisierung und schnelle Knochenneubildung erfolgen bereits innerhalb weniger Monate. Innerhalb von 7 bis 10 Tagen nach der Anwendung des Materials lässt sich im Tierversuch eine aktive Kapillarenpenetration in das KEM zeigen (Chris Arts et al. 2006, Spies et al. 2008). Eine höhere Angiogenese wurde festgestellt, wenn das Ostim[®] zusammen mit dem Faktor XIII kombiniert wird (Kilian et al. 2005). Außerdem ist der neugebildete Knochen nach 6 Monaten nicht mehr vom ursprünglichen Knochen zu unterscheiden. Die Bildung des Osteoids findet schon nach den ersten 2 Wochen statt und erreicht das Maximum innerhalb von 3 bis 4 Wochen (Chris Arts et al. 2006).

Das ncHA ist ein osteokonduktives KEM, welches in Tiermodellen schnell und komplett durch Osteoklasten resorbiert und vom neugebildeten Knochen ersetzt wird (Dingeldein et al. 1999, Laschke et al. 2007, Moghadam et al. 2004, Thorwarth et al. 2004). Die vergrößerte Bindungskapazität für freies Wasser in der Inflammationsphase der Einheilung, bedingt durch die verkleinerte Partikelgröße des ungesinterten HA, begünstigt den Influx zellulärer Elemente und die frühzeitige Kapillarisation (Huber et al. 2007).

Das ncHA hat eine ähnliche chemische Zusammensetzung der anorganischen Bestandteile wie Knochen. Wegen seiner Partikelgröße, die etwa 18 nm beträgt, hat dieses Material aufgrund seiner Löslichkeit (2,6 mg HA/100g H₂O) den Vorteil einer

schnelleren Resorption und Ersatz durch Knochen im Vergleich zu mikrokristallinem KEM (Chitsazi et al. 2011, Huber et al. 2006, Dingeldein et al. 1999). Die nadelförmigen Kristalle weisen eine große spezifische Oberfläche ca. $106 \text{ m}^2/\text{g}$ auf (Brandt et al. 2010, Smeets et al. 2008). Diese Erhöhung der aktiven Oberfläche und die visköse Konsistenz ermöglichen eine beschleunigte und vollständige zelluläre Resorption (Smeets et al. 2008). Außerdem zeigte sich ein dem natürlichen Knochen ähnliches Kalzium/Phosphat- Verhältnis von 1,675 (Brandt et al. 2010, Kilian et al. 2005). Sein pH-Wert liegt bei 7,5. Alle diese Eigenschaften führen zu einer hohen Biokompatibilität. Wegen seiner Zusammensetzung ist Ostim® röntgenopak, was die radiologische Kontrolle des augmentierten Bereichs direkt postoperativ erleichtert (Smeets et al. 2008).

Die Resorption und der Ersatz durch Knochen finden umso schneller statt, je kleiner die Partikel sind (LeGeros 2002, Karageorgiou & Kaplan 2005). Karageorgiou & Kaplan (2005) zeigten, dass eine Makroporosität von 60 % und eine zusammenhängende Porengröße von 300 bis 565 μm optimal sind. Aufgrund der hohen spezifischen Oberfläche des nanokristallinen Hydroxylapatit und seiner winzigen Partikelgröße kann es sehr gut durch Phagozytose aufgenommen und vollständig resorbiert werden (Wehrhahn et al. 2008). Der Wirkungsmechanismus von nCHA beruht auf einer lokal begrenzten Stimulation der Knochenregeneration. Ein direkter Kontakt zum vitalen Knochenlager ist erforderlich, weil nur dann die Revaskularisierung mit anschließender Knochenneubildung erfolgen kann. In einem avitalen Lager zeigt nCHA keine Wirkung, da infolge einer fehlenden Gefäßeinsprossung auch keine knochenbildenden Zellen einwandern können (Dingeldein & Engart 2001).

In einer in vivo Studie an adulten Hausschweinen zur Untersuchung des Einflusses von bovinem KEM (DBBM) und nCHA auf die Knochenneubildung wurde festgestellt, dass mehr Knochenneubildung im augmentierten Sinusboden durch nCHA als durch DBBM stattfindet und der Resorptionsprozess von nCHA schneller fortschreitet als der von DBBM. Dennoch wurde nCHA innerhalb eines Zeitraumes von 6 bis 12 Wochen nicht vollständig resorbiert. Es wurden histomorphologisch Partikelreste von nCHA nachgewiesen, jedoch weniger als von DBBM (Busenlechner et al. 2009). Bei einem weiteren Tierversuch an Hunden wurde das nCHA zur Auffüllung der Extraktionsalveole unmittelbar nach der Zahnextraktion verwendet. Die

Ergebnisse haben keine oder eine minimale Resorption des KEM 3 Monate nach der Augmentation gezeigt. Zudem wurde ein Spalt zwischen dem KEM und der Wand der Alveole gefunden, was für eine nicht ausreichende Integration dieses Materials spricht (Rothamel et al. 2008). Die histomorphometrische Untersuchung von Bohrlochdefekten an augmentierten Tibiametaphysen von 18 Göttinger-Minischweinen hat einen massiven Abbau von ncHA innerhalb der ersten 6 Wochen gezeigt. Durchschnittlich wurden 51,8 % des Materials nach 6 Wochen resorbiert. Die Knochenneubildung wurde mit 16 % der ursprünglichen Fläche berechnet (Spies et al. 2008).

Eine tierexperimentelle Studie bei Knochendefekten kritischer Größe an den distalen Femora von Kaninchen hat keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Knochenneubildung bei der Augmentation mit ncHA allein und bei Verwendung einer Mischung von ncHA und autogenem Knochen sowie von ncHA und allogenen Knochen gezeigt. Die Abstände der Beobachtungszeitpunkte nach Implantation der histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen lagen zwischen 2 und 12 Wochen. Primär konnte eine verstärkte Knochenneubildung nach den ersten sechs Wochen *post operationem* für ncHA allein gemessen werden. Es konnte keine vollständige Resorption für eines der beiden Materialien nachgewiesen werden. Histologisch ließ sich das HA auch nach zwölf Wochen im Defektbereich nachweisen. Der größte Teil des ncHA verblieb als eine kompakte Masse und folgte damit der bis dahin allgemein bekannten Eigenschaft des Hydroxylapatits - der lediglich marginalen Resorption (Brandt et al. 2010). In einer anderen experimentellen Studie wurden Implantate mit einer durch Partikelstrahlung und Säurebehandlung mikrostrukturierten und vergrößerten Oberfläche (SLA®; sand-blasted, large grit, acid-etched; Straumann Dental Implant System, Straumann AG, Waldenburg, Schweiz) in augmentierte Tibiae von Kaninchen eingesetzt. Die drei KEM, die untersucht wurden, waren DBBM, ncHA und ein Bioglas. Die Ergebnisse zeigten eine höhere, aber statistisch nicht signifikant unterschiedliche Osseointegration der Implantate bzw. Knochenneubildung sowie einen Knochen-Implantat-Kontakt sowohl in den augmentierten Gebieten als auch in den nichtaugmentierten Gebieten, histomorphometrisch anhand der prozentualen Anteile von lamellären Knochen, Geflechtknochen, Knochenmark und Resten vom KEM ermittelt. Alle drei KEM wurden als osteokonditiv charakterisiert (Carmagnola et al. 2008).

Eine andere Tierstudie zeigte eine Osseointegration von nCHA nach 8 Wochen bei Extremitätendefekten. Mit Hilfe der TRAP- (tartrate resistant acid phosphatase) Färbung konnten in der unmittelbaren Umgebung des KEM Osteoklasten nachgewiesen und dadurch eine Resorption von nCHA gezeigt werden (Chris Arts et al. 2006).

Das nCHA wurde als Knochenersatzmaterial zur Defektfüllung von Hohlräumen nach Frakturen im Kieferbereich und in anderen Bereichen des Körpers (Huber et al 2008, Pankratov et al 1995) und bei Zystenoperationen (Bezrukov et al. 1998, Grigorian et al. 2000, Gerlach und Niehues 2007) erfolgreich verwendet und es zeigte sich in den damit gefüllten Defekten eine Knochenneubildung. Das gleiche KEM wurde ebenfalls zur Auffüllung von parodontalen Defekten eingeführt (Zuev et al. 1996, Heinz & Jepsen 2006, Kasaj et al. 2008, Heinz et al. 2010). In diesen Studien wurde festgestellt, dass die zusätzliche Behandlung von intraossären Defekten mit dem nCHA zu signifikant besseren klinischen Ergebnissen als die alleinige Behandlung mit offener Kürettage führt. Ebenso berichteten Zuev et al. (1996) über eine geringere Komplikationsrate beim Auffüllen mit nCHA (1,5 %) als mit deproteinisierter boviner Knochenmatrix (DBBM). Außerdem wurde das nCHA zur Behandlung von periimplantären Knochendefekten angewendet, da das zu einer klinisch signifikanten Verminderung der Taschentiefe und zu einem klinischen Befestigungsniveaugewinn nach 6 Monaten führte (Schwarz et al. 2006). In einer weiteren klinischen Studie wurden DBBM und nCHA zur Periimplantitisbehandlung von Knochendefekten untersucht. Nach 6 Monaten wurde eine ähnliche Minimierung der Taschentiefe für beide KEM gezeigt. Aufgrund der Konsistenz der nCHA-Paste trat die Komplikation der Dislokation des KEM durch lateralen Weichgewebsdruck auf (Schwarz et al. 2006). Eine klinische Studie zur Verwendung von nCHA bei lateralen Augmentationen am Alveolarfortsatz ergab einen durchschnittlichen Anteil von 52,3 % neu gebildeten Knochens nach 6 Monaten. Geringe Mengen von Resten des KEM waren jedoch histologisch nachweisbar (Strietzel et al. 2007a). In einem Fallbericht zeigte sich, dass das nCHA mit seinen volumenstabilen Eigenschaften für die SBEA geeignet ist. Zudem wurde auch eine osteokonduktive Knochenneubildung unter dem Einsatz von nCHA nachgewiesen (Smeets et al. 2008). Heinemann et al. (2009) berichteten eine Erfolgsrate der Implantate von 100 % nach einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren.

2.3.4 Charakteristika von ncHA und npHA und deren Vergleich

Sowohl bei Ostim[®] als auch bei NanoBone[®] handelt es sich um ungesinterte, nanokristalline KEM, die in unterschiedlichen Formen, wie Hydro- oder Xerogel zur Applikation vorliegen. Das HA-Hydrogel Ostim[®] wird durch eine kontrollierte Präzipitation von Kalziumphosphat-Kristallen (stöchiometrisches Kalzium-Phosphat-Verhältnis von 1,67) und anschließender Suspension in Wasser hergestellt, strahlensterilisiert und in Spritzen abgefüllt, während das als Xerogel vorliegende NanoBone[®] durch den Sol-Gel-Prozess produziert wird und als Granulat erhältlich ist (Heraeus-Kulzer 2009, Artoss 2015).

Der wichtigste Bestandteil beider KEM ist das nanopartikuläre HA. Bei Ostim[®] befindet sich ein Anteil von 35 % in einer wässrigen Suspension, während bei NanoBone[®] der Anteil bei ca. 76 % HA liegt und der Rest durch 24 % SiO₂ ergänzt wird. Die Kristallgrößen differieren zwischen 18 nm bei Ostim[®] und 90 nm bei NanoBone[®] (Gerber et al. 2006). NanoBone[®] weist eine Härte von 40 mPa auf, welche bei Ostim[®] deutlich niedriger liegt. Laut Herstellerangaben liegt die spezifische Oberfläche bei NanoBone[®] bei 84 g/m² und bei Ostim[®] bei 100 g/m². Diese großen Oberflächen entstehen bei NanoBone[®] durch die interkonnektierende Porosität des Materials, welche durch die Herstellung bei niedrigen Temperaturen gewährleistet wird, während die große Oberfläche von Ostim[®] allein durch die Form der bei der Präzipitation gebildeten HA-Kristalle entsteht. Diese wiederum sind entscheidend für das Einwachsen von vitalem Gewebe auf bzw. in das KEM und somit für die Osteokonduktivität der Biomaterialien. Die Porosität eines Granulatkorns von NanoBone[®] liegt bei 61 %, während die Granulatschüttung eine Porosität von 75 bis 80 % aufweist. Bei Ostim[®] soll eine schnelle Vaskularisierung und Migration von knochenbildenden Zellen durch die Weichheit des Materials gewährleistet werden (Heraeus-Kulzer 2009, Artoss 2015).

3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Das Ziel der vorliegenden klinischen prospektiven Studie war die vergleichende Untersuchung der Behandlungsverläufe und der histologischen und histomorphometrischen Ergebnisse nach ausschließlicher Anwendung von zwei synthetischen Knochenersatzmaterialien und Titan-Schraubenimplantaten mit mikrostrukturierter Oberfläche bei der Sinusbodenelevationen und –augmentationen (SBEA) zur implantat-prothetischen Rehabilitationen verkürzter oder unterbrochener Zahnreihen im posterioren Oberkiefer.

Primäre Hypothese

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass sich das augmentierte Hartgewebe nach Einsatz der beiden Knochenersatzmaterialien nCHA und npHA hinsichtlich der Anteile an Knochen, KEM und Weichgewebe nach einer Liegedauer von 6 Monaten nicht unterscheidet.

Sekundäre Hypothesen

Es werden auch die folgenden sekundären Hypothesen überprüft:

- Radiografisch ist ein Unterschied der Höhe des hartgewebigen Augmentats apikal der eingesetzten Implantate zwischen den Zeitpunkten der Implantation und der Implantatfreilegung beim Vergleich zwischen den beiden KEM erkennbar.
- Radiografisch ist keine durchgehende periimplantäre Transluzenz bei der Freilegung erkennbar.
- Radiografisch ist ein vertikaler Abbau des marginalen Limbus alveolaris mesial und distal, zum Zeitpunkt der Implantatfreilegung messbar

4 METHODIK

4.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende klinische Studie wurde an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bereich Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren Patienten, die sich im Rahmen der interdisziplinären Implantatsprechstunde vorstellten. Die Teilnehmer an der Untersuchung wurden konsekutiv eingeschlossen, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten und kein Ausschlusskriterium vorlag (Tabelle 1). Dem Studienvorhaben stimmte die Ethikkommission am 12.11.2009 zu.

Es wurden insgesamt 45 Patienten in die Studie eingeschlossen. Sämtliche Daten der Patienten wurden durch einen Datenerfassungsbogen pseudonymisiert festgehalten (siehe Anhang: Datenbogen, Ethik-Votum und Registrierung). Die Zuordnung der Daten zu einem Patienten war lediglich durch eine ausschließlich dem Leiter der Studie vorliegende Zuordnungsliste der Patientenummer möglich.

Die Überprüfung der Indikationen für eine implantat-prothetische Rehabilitation im posterioren Oberkieferalveolarfortsatzbereich wurde durch die an der interdisziplinären Beratungssprechstunde beteiligten wissenschaftlichen Mitarbeiter des Bereiches Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie sowie der Abteilung für zahnärztliche Prothetik, Alterszahnmedizin und Werkstoffkunde durchgeführt.

Alle Studienteilnehmer wurden über alternative Behandlungsmethoden sowie Ablauf und Risiken der SBEA und implantat-prothetische Rehabilitation aufgeklärt. Die Aufklärung umfasste zudem Ziel, Inhalt und Bedingungen der Teilnahme an der Studie. Die allgemein bekannten Risiken vor einer Implantation und SBEA wurden zunächst durch eine ausführliche allgemeinmedizinische Anamnese identifiziert, zudem durch eine gründliche zahnärztliche Untersuchung und durch Röntgenuntersuchungen (Panoramaschichtaufnahme und ggf. dentale Volumetomographie) ergänzt. Es erfolgte eine ausführliche Therapieplanung bei strikter Beachtung der Ausschlusskriterien. Die zusätzliche Herstellung einer Operationsschablone zur optimalen Implantatpositionierung dient der Umsetzung der prothetischen Planung.

Abbruchkriterien waren die folgenden:

- Patient lehnt die weitere Teilnahme an der Studie ab,
- Patient erscheint – auch in der Recallphase – zu zwei aufeinander folgenden Terminen nicht,
- Patientin wird schwanger,
- Auftreten von Komplikationen, die die Änderung des Behandlungsplanes erfordern; treten die Komplikationen bei 3 von den 5 ersten Patienten einer Gruppe auf, wird die Studie abgebrochen.

Die präimplantologische Diagnostik umfasste:

- die übliche klinische Untersuchung: Erhebung einer allgemeinen und speziellen Krankengeschichte, Inspektion der Mundhöhle, Erhebung des Zahnstatus und Ausschluss pathologischer Veränderungen der Mundschleimhaut und der Zähne des Restgebisses sowie des Zahnhalteapparates,
- die Modellanalyse und Herstellung von Röntgenschablonen und
- die Röntgendiagnostik mittels Panoramaschichtaufnahme (PSA).

Bei anamnestisch bekannten früheren Sinusitiden sowie klinisch erkennbaren Breitendefiziten des Alveolarfortsatzes, die eine zusätzliche laterale Augmentation erforderten, wurde eine Untersuchung mittels dentaler Volumetomographie (DVT) durchgeführt.

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter über 18 bis 75 Jahre	Alter unter 18 Jahren
keine medizinischen Risikofaktoren, die jene der ASA-Klasse 2 übersteigen	allgemeinmedizinische Risikofaktoren, die die Compliance oder Fähigkeit des Patienten zu ambulanten operativen Eingriffen einschränken (Drogenmissbrauch, Alkoholkrankung oder –missbrauch), psychiatrische oder psychosomatische Erkrankungen, bekannte Allergien auf die im Rahmen der Studie einzusetzenden Materialien oder Medikamente, Gravidität
schriftliche Einverständniserklärung des Patienten mit Unterschrift	klinisch oder radiologisch festzustellende pathologische Symptome in der Mundhöhle, an den Alveolarfortsätzen oder den angrenzenden Regionen oder im Bereich der Sinus maxillares, nicht behandelte akute oder chronische Erkrankung des Parodonts und/oder der Mundschleimhaut
Indikation zur implantat-prothetischen Rehabilitation im teilbezahnten (verkürzte oder unterbrochene Zahnreihe) posterioren Oberkiefer (Regionen des ersten und zweiten Prämolaren oder Molaren, wenigstens Ersatz von 2 Zähnen) mit erhaltener oder festsitzend bzw. abnehmbar ersetzter antagonistischer Dentition.	starke Raucher (> 10 Zigaretten pro Tag)
ausreichender Platz zwischen dem Limbus alveolaris und der basalen kortikalen Begrenzung des Kieferhöhlenbodens (wenigstens 4 mm), der eine primär stabile Implantatinsertion zulässt	Patienten mit einer Anamnese, die auf jemals abgelaufene Erkrankungen der Kieferhöhlen einschließlich Sinusitis maxillaris oder Operationen der Kieferhöhlen hindeutet
gründliche, verständliche Patientenaufklärung über den zu erwartenden Behandlungsverlauf, die Risiken und Komplikationsmöglichkeiten, alternative Behandlungsoptionen und –materialien bei kritischer Berücksichtigung der Ergebnisse der präimplantologischen Diagnostik und der zu erwartenden Behandlungsergebnisse	Patienten, die den Einsatz von synthetischen Knochenersatzmaterialien ablehnen

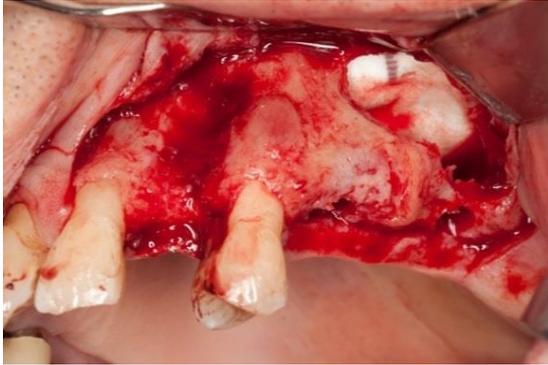
4.2 Operative Eingriffe und Probengewinnung

Alle Operationen wurden im CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bereich Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie durchgeführt. Die Prämedikation umfasste die Einnahme eines Antibiotikums (2 g Amoxicillin, Amoxicillin-ratiopharm[®], ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) und bei Penicillinallergie 600 mg Cindamycin (Clinda-saar[®], MIP Pharma GmbH, Blieskastel, Deutschland). Nach der präoperativen Mundspülung mittels 0,1 % Chlorhexidindigluconat (Ondrohexidin[®], One Drop Only GmbH, Berlin, Deutschland) für 1 Minute, erfolgte die Lokalanästhesie mit Articainhydrochlorid mit 0.001 % Epinephrinzusatz (Ultracain[®] D-S forte, Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) durch Infiltrationsanästhesie vestibulär sowie palatinal. Im Anschluss erfolgte die extraorale Hautdesinfektion mittels Povidon-Iod (7,5 % Lösung Braunol[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland).

Der operative Ablauf umfasste die paracrestal-palatinal Schnittführung mit vertikalen Entlastungsinzisionen mesiovestibulär an den mesialen bzw. disto-vestibulär an den distalen Nachbarzähnen und die Präparation des Mukoperiostlappens (MPL). Nachdem der Kieferkamm und die faziale Kieferhöhlenwand dargestellt worden waren, erfolgte der operative Zugang zum Sinusboden durch die faziale Kieferhöhlenwand mittels Präparation des Knochendeckels a. m. Tatum (Tatum 1986), die Vermessung des Abstandes zwischen dem unteren Rand des Zugangsfensters und dem Limbus alveolaris, die Präparation und Elevation der Schneider-Membran nach kranial, die schrittweise Präparation der Implantationsorte unter Verwendung der Operationsschablone, die Augmentation der medianen Anteile des gewonnenen Raumes zwischen Kieferhöhlenschleimhaut und Boden der Kieferhöhle durch Einsatz des Knochenersatzmaterials ncHA (Ostim[®], Heraeus Kulzer, Hanau, Germany) oder npHA (NanoBone[®], Artoss, Rostock, Deutschland). Sodann erfolgte der Einsatz der Schraubenimplantate aus Titan des Durchmessers 4,3 mm (Camlog Promote[®] plus screw line, Camlog, Wimsheim, Deutschland) mit mikrostrukturierter Oberfläche (gestrahlt und säuregeätzt). Es wurden ausschließlich Implantatlängen von 11 mm oder 13 mm verwendet. Die Festlegung der Implantatpositionen erfolgte mittels Operationsschablone. Anschließend wurde die Augmentation der lateralen Anteile des gewonnenen Raumes zwischen Kieferhöhlenschleimhaut und Boden der Kieferhöhle sowie die Abdeckung des lateralen Fensters mit einer resorbierbaren

Kollagenmembran equinen Ursprungs (Parasorb-Resodont[®], Resorba Medical GmbH, Nürnberg, Deutschland) durchgeführt. Der Wundverschluss erfolgte mit monofilem resorbierbarem Nahtmaterial (Polyglykolsäure-Caprolacton, Glycolon[®] 5-0, Resorba Medical GmbH, Nürnberg, Deutschland) (Abbildung 1a-1f und 2a-2h).

Der Einsatz des KEM (ncHA, Ostim[®] oder npHA, NanoBone[®]) sowie der Implantatlängen 11 oder 13 mm erfolgten nach stratifizierter Randomisierung in zwei Ebenen. Postoperativ wurde eine sektorielle PSA vom Operationsgebiet zur röntgenologischen Kontrolle der Implantatpositionen und zum Ausschluss der Dislokation von KEM angefertigt. Die postoperative Medikation umfasste die Fortsetzung der Gabe des Antibiotikums von 1000 mg Amoxicillin (Amoxicillin-ratiopharm[®], ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) achtstündlich über 7 Tage und bei Penicillinallergie alternativ von 600 mg Cindamycin (Clinda-saar[®], MIP Pharma GmbH, Blieskastel, Deutschland) achtstündlich. Als Analgetikum wurde Ibuprofen 600 mg (IbuHEXAL[®] Filmtabletten, Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland) verordnet. Zusätzlich wurden abschwellende Nasentropfen (Xylometazolinhydrochlorid, Otriven[®] 0,1 %, Novartis Consumer Health GmbH, München, Deutschland) und eine antibakterielle Mundspüllösung 0,1 % Chlorhexidindigluconat (Ondrohexidin[®], One Drop Only GmbH, Berlin, Deutschland) zur Mundspülung (Anwendung 2mal täglich bis zur Nahtentfernung) verordnet. Die Nahtentfernung erfolgte frühestens nach 7 Tagen. Der postoperative Verlauf wurde am 1. postoperativen Tag und nach 7 Tagen klinisch kontrolliert. Danach wurde in monatlichen Abständen der Heilungsverlauf kontrolliert.



1a. Zustand nach Präparation des Mukoperiostlappens, Darstellung des Alveolarfortsatzes, Präparation des Zugangsfensters, Elevation der Kieferhöhlenschleimhaut und Präparation der Implantationsorte; Einlage einer Kollagenmembran



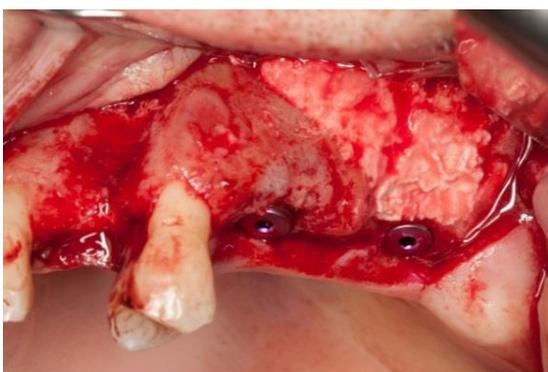
1b. Einbringen des nCHA und Auffüllung der medianen Anteile des Raumes unterhalb der Kieferhöhlenschleimhaut



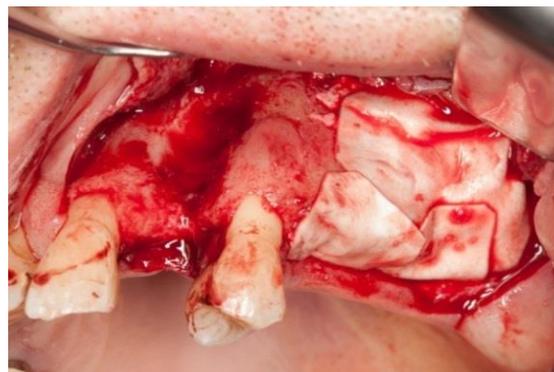
1c. Implantatinsertion



1d. Nach der Insertion beider Implantate und Auffüllung mit nCHA



1e. Implantate und nCHA



1f. Einbringen der Kollagen-Membran als Barriere über dem Zugangsfenster

Abbildung 1a- 1f: Operativer Verlauf der SBEA mittels nCHA und Implantation



2a. OP-Gebiet präoperativ

2b. Nach Präparation des MPL;
lateraler Zugang

2c. Fensterpräparation

2d. Fensterpräparation mit intakter
Kieferhöhlenschleimhaut

2e. Aufbereitung des Implantatbettes



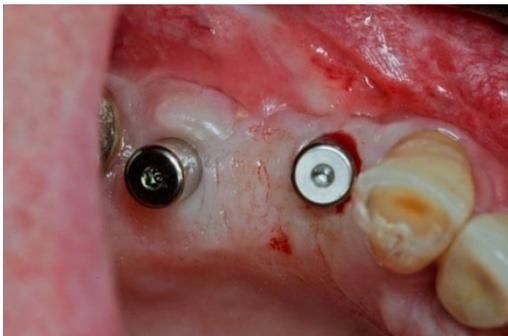
2f. Implantate nach Einbringen des nCHA

2g. Einbringen der Kollagenmembran als
Barriere über dem Zugangsfenster

2h. Reposition des MPL und Nähte

Abbildung 2a – 2h: Operativer Verlauf der SBEA mittels nPHA und Implantation.

6 Monate nach der SBEA und Implantation erfolgte die röntgenologische Darstellung des vormaligen Operationsgebietes durch eine sektorielle PSA zum Ausschluss periimplantärer Transluzenzen und zur Darstellung der Hartgewebsbildung am Boden der Kieferhöhle in der Umgebung der Implantate. In Lokalanästhesie erfolgte die operative Darstellung des Alveolarkamms und der fazialen Kieferhöhlenwand durch Präparation eines Mukoperiostlappens nach krestaler Schnittführung, die Darstellung und Entfernung der Implantatdeckschrauben und deren Austausch gegen Gingivaformer. Eine Trepanbohrung in das augmentierte Gebiet erfolgte von lateral, exakt 4 mm oberhalb der anhand der Messwerte zwischen Limbus alveolaris und kaudalen Rand des Zugangsfensters rekonstruierten vormaligen kaudalen Begrenzung des Zugangsfensters mittels Trepanfräser mit einem Außendurchmesser von 3,5 mm und Innendurchmesser von 2,5 mm und einer Bohrtiefe von 8 mm. Nach Entnahme der Biopsie erfolgte die Kontrolle auf Unversehrtheit des hartgewebigen Verschlusses der Kieferhöhle. Der anschließende Wundverschluss erfolgte durch Naht.



3a. Einschrauben der Gingivaformer



3b. Darstellung des augmentierten Gebiets



3c. Entnahme der Knochenbiopsie mit Trepanbohrer



3d. Nahtverschluss

Abbildung 3a-3d: Freilegungsoperation und Entnahme der Knochenbiopsie

4.3 **Aufbereitung der Proben zur histologischen Untersuchung**

4.3.1 Entwässerung

Die mittels Knochenbiopsie entnommenen Gewebeproben wurden schonend aus der Trepanfräse entfernt und anschließend sofort in 4 % gepufferte Formaldehydlösung (Fa. Herbeta Arzneimittel, Berlin, Deutschland) eingebracht.

Die gewonnenen Knochenbiopsien wurden in Einbettkassetten aus hochdichtem Polymer (Macrosette, Fa. NeoLab, Heidelberg, Deutschland) gegeben. Danach wurden die Proben für 3 bis 4 Stunden mit fließendem Leitungswasser gespült. Anschließend erfolgte die Entwässerung der Proben mit Hilfe eines Magnetrührers (IKAMAG[®] RET, IKA-Werk, Staufen, Deutschland) in einer aufsteigenden Ethanolreihe mit 50 %, 70 % (Roth, Kalsruhe, Deutschland), 80 %, 96 % und 100 % (Herbeta, Berlin, Deutschland) Ethanol jeweils zweimal für 24 Stunden.

4.3.2 Einbettung

Die Proben wurden für einen Zeitraum von 7 Tagen in einer mit Methylmethacrylat (MMA) gefüllten Plastikflasche belassen und im Kühlschrank bei 5°C gelagert, sodass das MMA vollständig in die Proben diffundieren konnte. Anschließend wurden die Proben aus den Einbettkassetten mittels Pinzette entnommen und sodann in ein mit frischem MMA gefülltes Glasröhrchen (Kalk-Soda-Glas, Roth, Karlsruhe, Deutschland) eingelegt und bis zur kompletten Aushärtung (ca. 6 bis 7 Tage) dort belassen. Die Einbettungslösung bestand hierbei aus (Zusammensetzung für 1L) 900 ml Methylmethacrylat, 15 g α , α 1-A₃₀-iso-butyronitril und 90 ml Dibutylphthalat (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Deutschland). Nach der Aushärtung wurden die Proben aus dem Rollrandglas entfernt (in Anlehnung an Romeis 2001).

4.3.3 Herstellung der Präparate zur histomorphologischen und histomorphometrischen Untersuchung

Die Proben wurden an einem Sägemikrotom 1600 (Fa. Leitz, Wetzlar, Deutschland) hergestellt. Es wurden vier bis sechs Schliifpräparate von jeder Knochenbiopsie gewonnen. Die eingebetteten Biopsien wurden in die Halterichtung eingespannt, Plexiglas-Objektträger wurden auf die Probe mit Sekundenkleber InstantBond[®] (Instandbond Klebstoffe, Berlin, Deutschland) aufgeklebt. Nachdem der

Kleber ausgehärtet war, wurde mit Hilfe der Rändelschraube an der Säge die Schnittdicke unter Berücksichtigung der Dicke des Sägeblattes eingestellt. Das Sägen der Präparate (Leica Biosystems, Nussloch, Deutschland) erfolgte in 10 bis 20 µm dicke Scheiben. Eine Schnittdicke von weniger als 10 konnte nicht erreicht werden, da die Gefahr bestand, dass KEM Partikel aus dem MMA herausgelöst werden könnten und somit eine zu starke Artefaktbildung auftreten könnte. Die zylinderförmigen Proben wurden in Längsachse geschnitten.

4.3.4 Dünnschlifftechnik

Der Plexiglas-Objektträger (25 x 75 x 2 mm, patho-service GmbH, Oststeinbek, Deutschland) mit der Probe wurde am Schleifgerät EXAKT® (Fa. Exakt, Norderstedt, Deutschland) mit Schleifpapier K1200 auf eine Schichtdicke von 5 bis 8 µm reduziert und geglättet und anschließend mit Schleifpapier K2500 (Fa. Exakt, Norderstedt, Deutschland) manuell feingeschliffen.

4.3.5 Färbung

Zur histomorphometrischen Auswertung wurde die Oberflächenfärbung nach *Giemsa* (Gross & Strunz 1977, Romeis 2001) durchgeführt. Eine Modifikation bestand dahingehend, dass die Schnitte nicht mit Gallaminblau-Lösung vorgefärbt oder entkalkt worden waren. Die Giemsa-Lösung besteht aus einer Mischung der Farbstoffe Azur A-Eosinat, Azur B-Eosinat, Methylenblau-Eosinat und Methylenblauchlorid, in einer Mischung aus Methanol mit Glycerin als Stabilisator (Romeis 2001). Die Intensität der Färbung hängt von der genauen Zusammensetzung der Giemsa-Lösung ab. Zellkerne erscheinen in gefärbten Ausstrichen durch eine Komplexbildung der Farbstoffe mit der Desoxyribonukleinsäure purpurrot. Das Zytoplasma wird meist bläulich dargestellt.

Die Anfertigung der Färbung erfolgte in folgenden Schritten:

- Zunächst erfolgte das Herauslösen (Mallinckrodt-Baker B.V., Deventer, Niederlande) des Kunststoffes aus den Schnitten durch Dimethylbenzol und das Einbringen in destilliertes Wasser.
- Danach erfolgte die Spülung in aufsteigender Ethanolreihe 100 %, 96 %, 70 %, 50 % Ethanol je 5 min und danach die Spülung in destilliertem Wasser.

- Die Färbung erfolgte für 45 min in 25 % Giemsa-Lösung bei Raumtemperatur. Die Giemsa-Färbung ist aus 100 ml Wasser, 25 ml Giemsa Lösung (Fa. Merck Millipore, Darmstadt, Deutschland) und 0,5 bis 0,9 ml Ethansäure 100 % zusammengesetzt.
- Nachfolgend fand die Differenzierung in 1 % Ethansäure (Fa. Merck Millipore, Darmstadt, Deutschland) auf 100 ml destilliertes Wasser statt und schließlich die Spülung in destilliertem Wasser.
- Danach erfolgten die Differenzierung in 96 % Ethanol und die Überprüfung der Färbung durch das Mikroskop. Wenn die Probe zu stark gefärbt war, erfolgte die Differenzierung in 1 % Ethansäure und wenn sie zu schwach gefärbt war, wurde die Probe nochmals in die Giemsa- Lösung eingebracht.
- Danach erfolgte das kurze Einbringen in 100 % Ethanol und das Schwenken für 5 min in 100 % Dimethylbenzol.
- Schließlich wurden die Präparate mit einem Deckglas mit Eukitt (Neolab, Heidelberg, Deutschland) abgedeckt.

4.4 Histologische Auswertung

Die Auswertung der Knochenschnitte erfolgte histomorphologisch und histomorphometrisch an Durchlichtmikroskopen.

4.4.1 Histomorphologie

Alle Schliffpräparate wurden unter einem Fotomikroskop Vario Orthoplan® (Fa. Leitz, Wetzlar, Deutschland) in 4 facher Vergrößerung betrachtet und mittels digitaler Kamera DFC 290® (Fa. Leica, Wetzlar, Deutschland) in 1,6 facher und 4 facher Vergrößerung fotografiert. Es erfolgte die histomorphologische Auswertung des ganzen Präparates und die Fotodokumentation der repräsentativen Regionen in 10 facher, 25 facher und 40 facher Vergrößerung.

4.4.2 Histomorphometrie

Die histomorphometrische Bestimmung der Anteile von Knochen (K), Resten an KEM (KEM) und Weichgewebe (WG) wurde unter Verwendung der Punktzählmethode durchgeführt (Artzi et al. 2000, Revell 1983). Jedes Präparat wurde unter einem Lichtmikroskop (Laborlux 12, Leica, Wetzlar, Deutschland) in 4 facher Vergrößerung ausgewertet. Dazu wurde ein im Okular des Lichtmikroskops

befindliches Zählgitter mit 100 µm Durchmesser und 100 Quadranten verwendet (1,23 mm x 1,23 mm, Leica, Wetzlar, Deutschland). Gezählt wurden nur die Gitterkreuzpunkte, die auf den oben genannten Geweben lagen. Das Zählen wurde in zwei Präparaten pro Knochenbiopsie und pro Patient durchgeführt. Die Zählung erfolgte in jedem Präparat dreimal und von den drei Zählungen wurde der Mittelwert berechnet. Es wurde für Knochenanteil, KEM-Anteil und Weichgewebsanteil, je ein Punkt gegeben, wenn die entsprechenden Gewebe unterhalb des Gitterkreuzes lagen. Die Summe der Punkte der einzelnen Gewebe wurde gebildet und in den prozentualen Wert umgerechnet.

4.5 Röntgenologische Daten

Prinzipiell kamen ausschließlich digitale Röntgenaufnahmen zur Anwendung. Die Vermessung erfolgte nach Kalibrierung anhand der vorhandenen röntgenopaken Referenzobjekte der Röntgenschablone (präoperative Röntgenaufnahmen) oder durch Kenntnis der Dimensionierung der eingesetzten Implantate (postoperative Röntgenuntersuchungen zur unmittelbaren postoperativen Kontrolle zum Ausschluss von Dislokationen der Implantate und des Augmentationsmaterials sowie im Rahmen der Implantatfreilegung zum Ausschluss eines vertikalen Knochenabbaus oder periimplantärer Transluzenzen im Rahmen der klinischen Routine). Die Vermessung erfolgte mittels der Software SIDEXIS XG 2.6 (Sirona Dental Systems GmbH).

Es wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten je eine sektorielle PSA angefertigt. Zur Beurteilung des vertikalen Abbaus des periimplantären Knochens sowie der Augmentatshöhe dienten die nach der Augmentation erreichte sowie die bei der Implantatfreilegung angefertigten PSA gemessenen Höhen des Hartgewebeanteils apikal der Implantate.

Insgesamt wurden DVT bei 30 Patienten angefertigt. Die Restknochenhöhe wurde in den DVT, wenn vorhanden, oder in der präoperativen PSA (bei 14 Patienten) an beiden Implantatpositionen jeweils gemessen. Die Dicke der vestibulären Lamelle (faziale Wand der Kieferhöhle) wurde an der mesialen und distalen Implantatposition in Höhe des Kieferhöhlenbodens in den vorhandenen DVT (n = 30) gemessen. Der vertikale Abbau wurde mesial und distal, begonnen von der Implantatschulter bis zu den tiefsten Punkt des transluzenten periimplantären Defektes an jedem Implantat gemessen. Die unterschiedlichen Höhen des Augmentats wurden in der sektoriellen PSA als Differenz der Höhe des Augmentats

direkt *post implantationem* und bei der Implantatfreilegung 6 Monaten später ermittelt. Die Höhe des Augmentats wurde als Abstand zwischen der kranialen Grenze der opaken, hartgewebe-dichten Struktur bis zur Mitte der Spitze der Implantate gemessen (Abbildung 4). Neu gebildetes Hartgewebe ließ sich vom ortständigen Knochen durch die unterschiedliche Spongiosaarchitektur und die fehlende trajektorielle Ausrichtung der Knochen trabekel im Bereich des augmentierten Hartgewebes unterscheiden (Abbildung 5a und 5b).

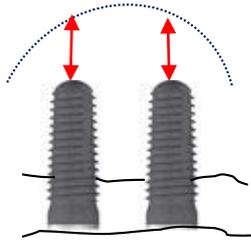


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Messung der Augmentatshöhe



Abbildung 5a und 5b:
PSA nach Implantation
(a)
und PSA am Tag der
Implantatfreilegung (b)
bei SBEA mittels nCHA

4.6 Statistik

4.6.1 Schätzung des Stichprobenumfangs

Der für die Datenauswertung erforderliche Stichprobenumfang wurde mittels der Software nQuery® Advisor Version 5.0 (Statistical Solutions Ltd., Cork, Irland) berechnet. Die erforderliche Studienteilnehmerzahl wurde unter Berücksichtigung einer geschätzten Drop-out-Rate von 15 % mit 44 Patienten berechnet.

Es wurden Untersuchungen zum Vergleich der Anteile von Knochen, Weichgewebe und Knochenersatzmaterial in den Biopsien aus mit nCHA und npHA augmentierten Bereichen durchgeführt. Ein Unterschied zwischen beiden KEM-Gruppen (nCHA und npHA) in Bezug auf die prozentualen Anteile an Knochen, Weichgewebe (Knochenmark) und Knochenersatzmaterial von jeweils 5 % bis 8 % \pm 2,5 % erschien für einen signifikanten Unterschied plausibel.

4.6.2 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte zweistufig (in zwei Ebenen), zunächst nach den beiden Knochenersatzmaterialien (KEM) und anschließend stratifiziert nach KEM in die beiden Gruppen verschiedener Implantatlängen (Sachs 2002).

4.6.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung sowie die Anfertigung der Diagramme erfolgten mit dem Datenverarbeitungsprogramm SPSS Version 22.0 (SPSS GmbH, München, Deutschland).

Um die Normalverteilung aller Werte zu überprüfen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (KS-Test) angewendet.

Zur Anwendung kamen für den Vergleich der Mittelwerte der Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt. Die Stichproben waren voneinander unabhängig. Es wurde vorher die Asymmetrie (Synonym: Schiefe, Kurtosis) der Verteilung beurteilt. Lag eine asymmetrische Verteilung vor (Kurtosis > 1), konnte nicht der T-Test für den Vergleich der Mittelwerte angewendet werden, da dann von einer Dysbalance ausgegangen werden musste.

Die Haupthypothese, dass sich das augmentierte Hartgewebe nach Einsatz der beiden Knochenersatzmaterialien nCHA und npHA hinsichtlich der Anteile an Knochen, KEM und Weichgewebe nach einer Liegedauer von 6 Monaten nicht

unterscheidet, wurde zunächst univariat mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Außerdem wurde mit dem verbundenen T-Test bzw. dem Wilcoxon-Test in jeder KEM-Gruppe auf Veränderungen vom Basiswert *post implantationem* im Vergleich zum Wert nach 6 Monaten bei der Implantatfreilegung getestet.

In einer anschließenden multivariaten Auswertung durch Kovarianzanalyse mit Messwiederholungen mit Kovariablen wie KEM und Basiswerten (prozentuale Gewebanteile anhand der histomorphometrischen Daten sowie der röntgenologisch ermittelten Daten zur Höhenreduktion des augmentierten Hartgewebes) wurde der gemeinsame Einfluss auf die Zielgrößen (Alter, KEM-Gruppe, Rauchen, allgemeinanamnestische Besonderheiten, Geschlecht) untersucht.

Zu den Fragestellungen bezüglich der sekundären Hypothesen (Reduzierung der Höhe des augmentierten Hartgewebes, Ausschluss einer durchgehenden periimplantären Transluzenz sowie eines vertikalen Abbaus des marginalen Limbus alveolaris mesial und distal zum Zeitpunkt der Implantatfreilegung) wurden die entsprechenden Daten mittels deskriptiver statistischer Verfahren analysiert.

5 ERGEBNISSE

5.1 Basisdaten

Es wurden konsekutiv 45 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Die zwei Knochenersatzmaterialien ncHA und npHA wurden randomisiert zugeteilt. Die histologischen Untersuchungen wurden an Biopsien von 44 Patienten analysiert. Ein Patient wurde aufgrund eines Implantatverlustes als Drop-out gewertet. Die Synopsis der Studie war anhand des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) – Schemas (siehe Anhang Seite 108) dargestellt (Schulz et al. 2010).

In die Gruppe mit dem KEM ncHA wurden 12 männliche und 10 weibliche Patienten eingeschlossen, in die Gruppe mit dem KEM npHA wurden 10 männliche und 12 weibliche Patienten inkludiert. Die Verteilung männlicher und weiblicher Patienten auf die beiden KEM-Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,763$).

Der Altersmedian betrug für alle inkludierten Patienten 63 Jahre. Der Mittelwert des Alters der Frauen betrug 58,1 Jahre, das der Männer 63,8 Jahre (Tabelle 2). Die Altersverteilung innerhalb der KEM-Gruppen (Abbildung 6) sowie zwischen Rauchern und Nichtrauchern und Patienten mit bzw. ohne allgemeinmedizinisches Risiko ergab keine signifikante Abweichung zur Normalverteilung. Es zeigte sich eine Normalverteilung des Alters bei den männlichen und weiblichen Studienteilnehmern (KS-Test $p = 0,215$).

Tabelle 2: Altersmittelwert und -median, Quartile Q_{25} , Q_{75} , Minimum und Maximum

	Alter (Jahre)
Mittelwert	60,95
Standardabweichung	10,51
Median	63
Quartile Q_{25}	52,50
Q_{75}	70,25
Minimum	29
Maximum	75
Mw bei KEM ncHA	61,45
Mw bei KEM npHA	60,45

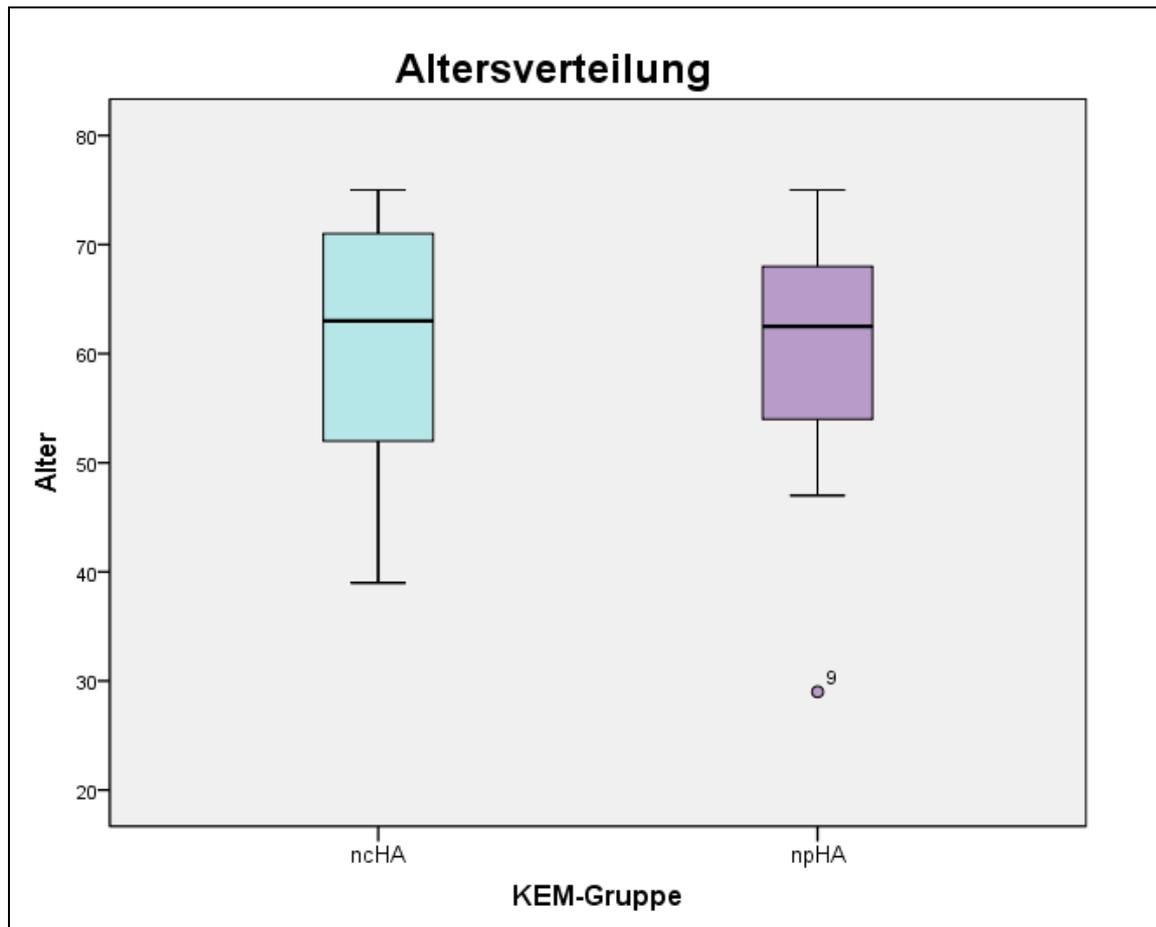


Abbildung 6: Boxplots mit der Verteilung des Alters innerhalb der KEM- Gruppen

19 Patienten (43,2 %) wiesen allgemeinanamnestische Besonderheiten auf. 7 Patienten hatten eine Hypertonie, 7 eine Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose), 2 eine Lungenerkrankung (Asthma bronchiale), 2 eine Herzerkrankung (chronische ischämische Herzerkrankung) und 1 eine neurologische Erkrankung (Abbildung 7). 4 Patienten wiesen zwei Erkrankungen auf. Die Verteilung der Patienten mit und ohne allgemeinanamnestische Besonderheiten innerhalb der KEM- Gruppen war statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,761$, Abbildung 8). 13 Patienten (29,5 %) wiesen ein spezifisches Risiko für eine Wundheilungsstörung postoperativ auf. 15,9 % ($n = 7$) der Patienten waren Raucher. 5 Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt und 2 Patienten hatten eine chronische Infektionskrankheit (Abbildung 9).

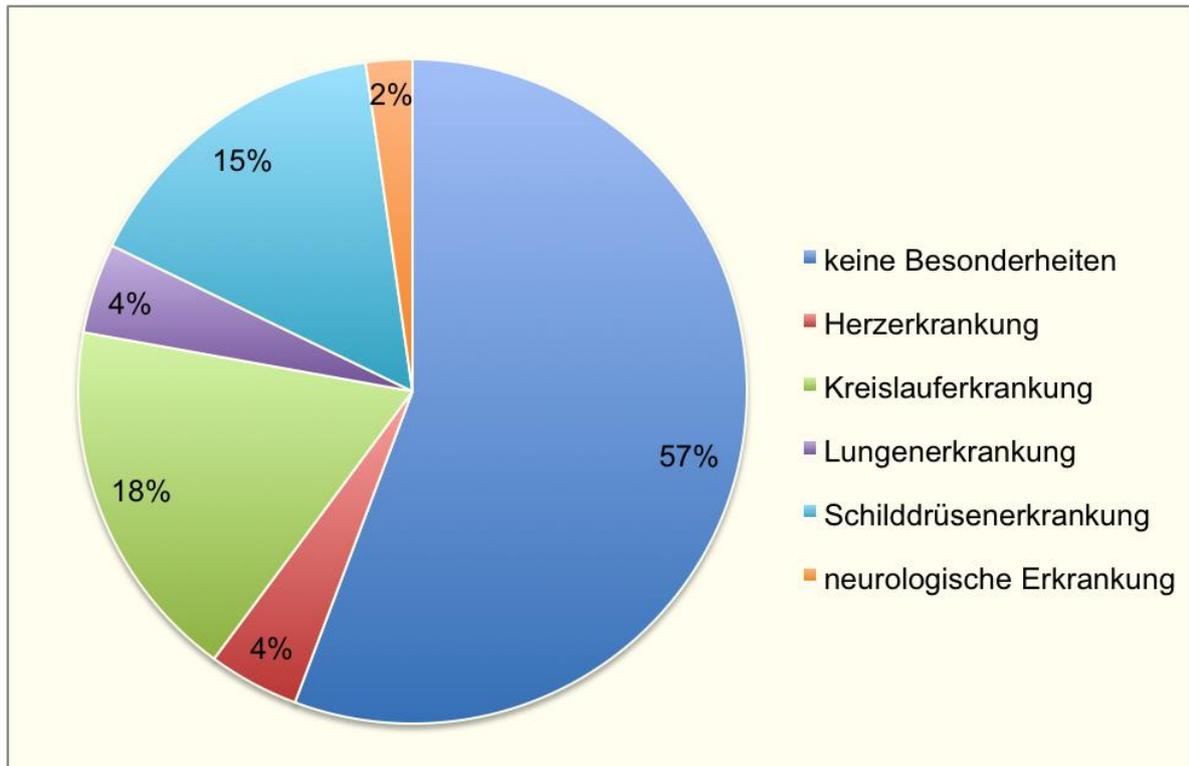


Abbildung 7: allgemeinanamnestische Besonderheiten

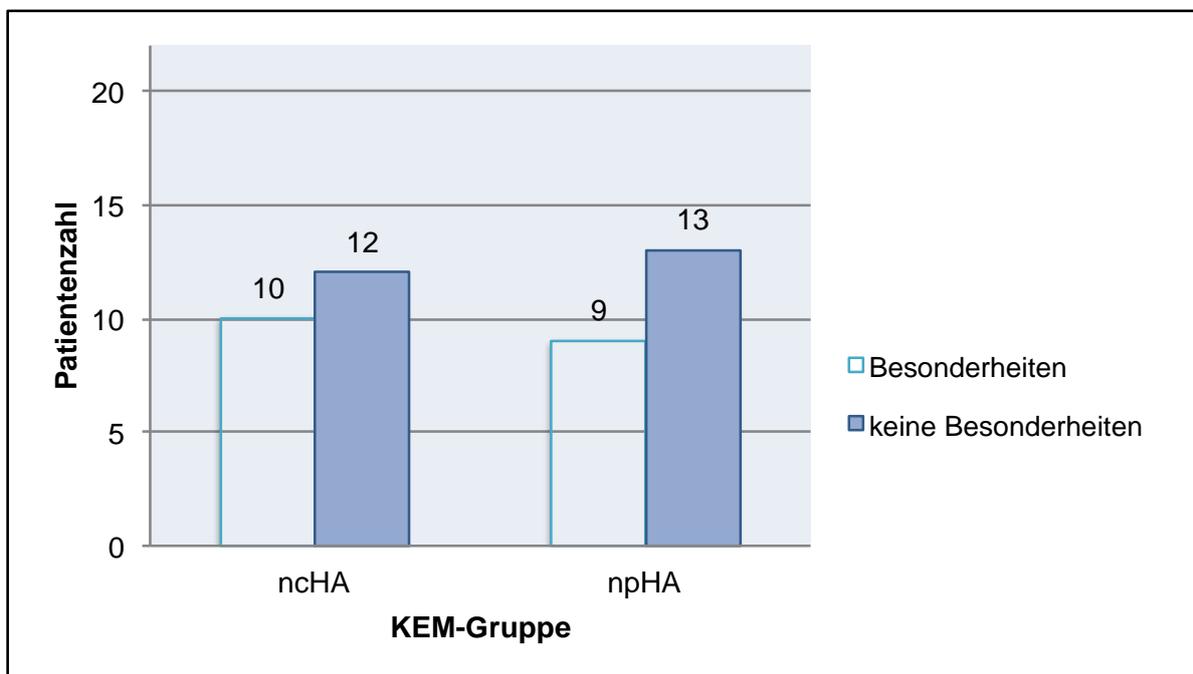


Abbildung 8: Verteilung der allgemeinanamnestischen Besonderheiten innerhalb der KEM- Gruppen

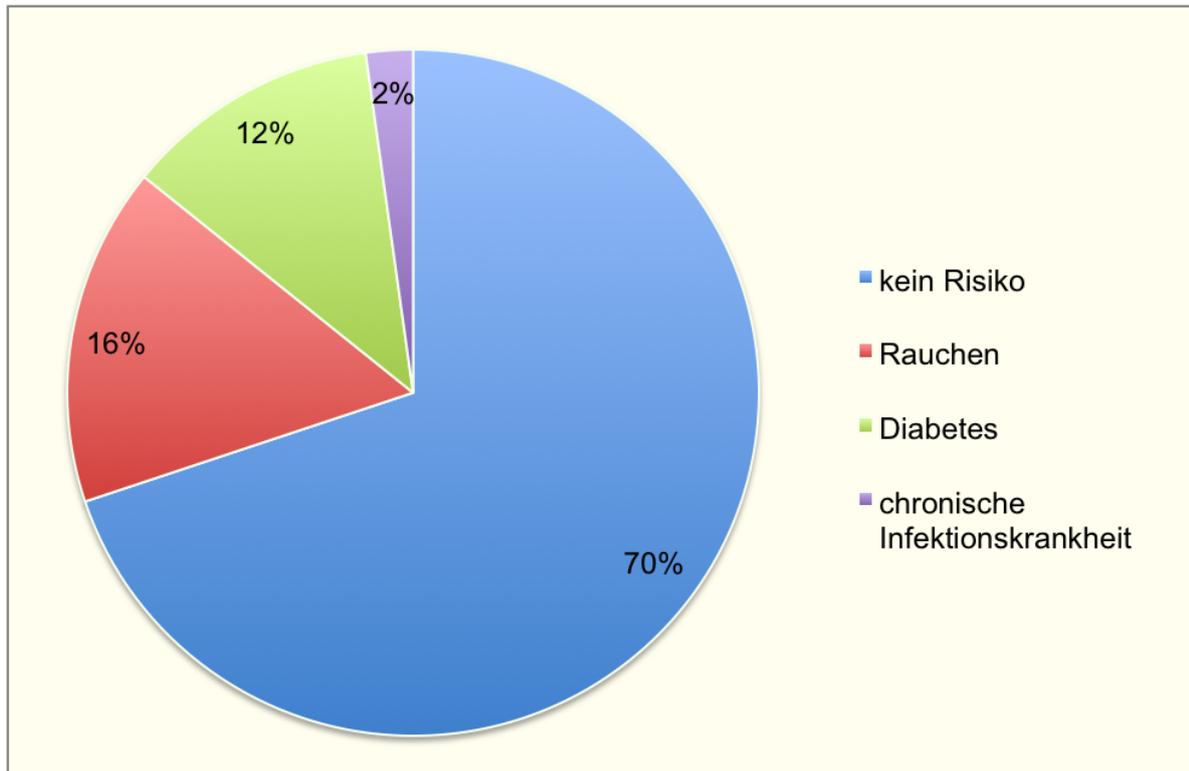


Abbildung 9: spezifische Risiken

50 % (n = 22) der Patienten nahmen Medikamente ein. Davon nahmen 15,9 % Antihypertensiva, 15,9 % Schilddrüsenhormone, 11,4 % Antidiabetika, 6,8 % Antikoagulanzen, 4,5 % β -Rezeptorenblocker, 2,3 % hormonelle Kontrazeptiva und 2,3 % Neuroleptika ein (Abbildung 10).

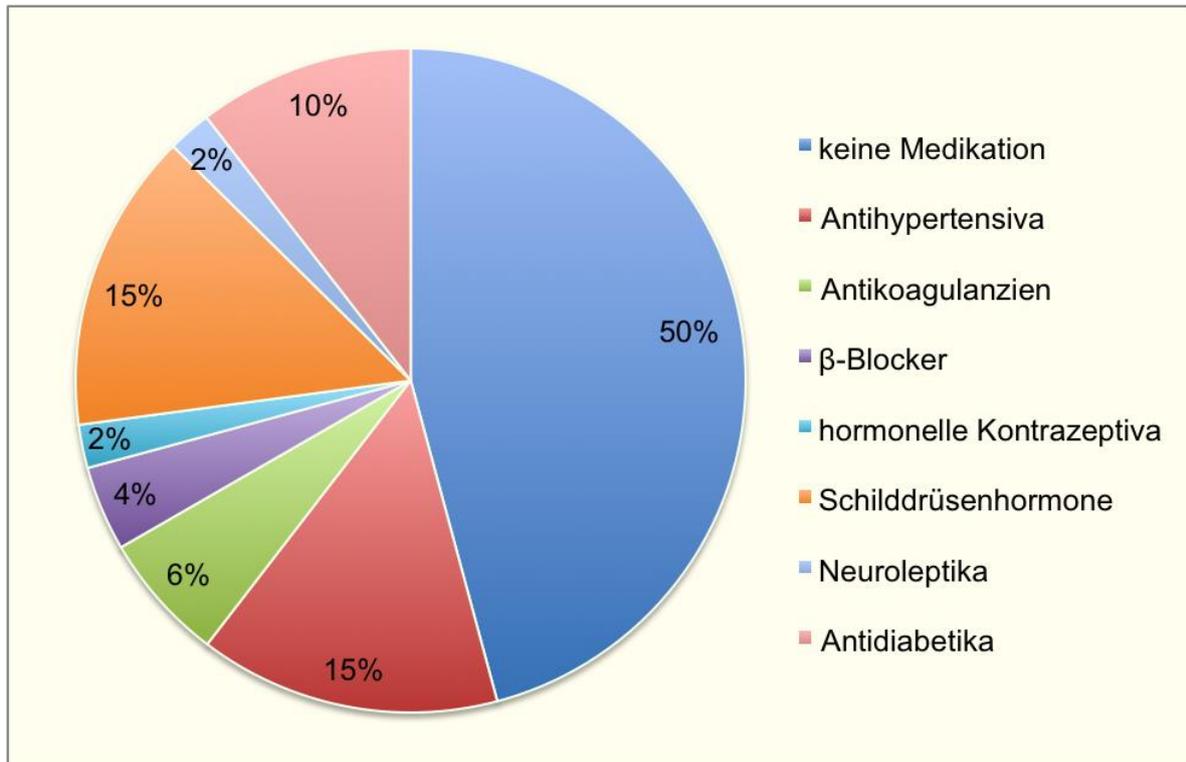


Abbildung 10: Medikamenteneinnahme

5.2 Topographische Verteilung der Implantate und Indikationen der Implantation

Insgesamt wurden 44 SBEA durchgeführt und 88 Implantate inseriert. Bei 20 Patienten (45,5 %) wurden die nicht unmittelbar nebeneinander stehenden Implantate mit einer festsitzenden Prothese (Brücke) versorgt. Bei 22 Patienten (50 %) wurden die nebeneinander platzierten Implantate mit Einzelkronen versorgt. Eine Versorgung zahnloser Kiefer wurde in 4,5 % (n = 2) der Patienten durchgeführt. Diese Patienten bekamen eine Versorgung mittels abnehmbarer teleskopierender Prothese, wobei hier nur die beiden posterioren Implantate in die Untersuchung miteinbezogen wurden. Hier handelt es sich um eine Abweichung vom Studienprotokoll die sich nachträglich durch den prothetischen Behandlungsplan bzw. Patientenwunsch ergab. Diese Implantate wurden der Indikationsgruppe der verkürzten Zahnreihe zugeordnet. Insgesamt wurden 31 Patienten mit verkürzten Zahnreihen und 13 Patienten mit unterbrochenen Zahnreihen behandelt.

5.3 Ausgangssituation am Implantationsort bzw. Knochenqualität

Die Beurteilung der Knochenqualität nach den Kriterien von Lekholm und Zarb (1985) ergab, dass der überwiegende Anteil der Implantate (51,1 %; n = 45) in einer

Implantationsregion mit der Knochenqualität von Klasse 2, weitere 38 Implantate (43,2 %) in einer Region mit der Knochenqualität Klasse 3 gesetzt wurden. 5 Implantate (5,7 %) wurden in einer Knochenqualität Klasse 1 gesetzt.

5.4 Intraoperative und postoperative Komplikationen

Bei 97,7 % der Patienten (n = 43) zeigte sich ein komplikationsfreier Verlauf der Operation. Bei einem Patienten (2,3 %) kam es zur Perforation der Schneider-Membran. Die Perforation war 3 mm groß und die Schneider-Membran konnte weiter präpariert und eleviert werden. Anschließend wurde die Perforationsstelle vollständig mit einer Kollagenmembran bedeckt und die Augmentation und Implantation weiter fortgesetzt.

In der postoperativen Phase traten bei 18 Patienten (40,9 %) Komplikationen auf. Bei 3 Patienten (16,7 % der Komplikationen) traten Nachblutungen am nächsten Tag auf. Es wurden bei zwei Patienten eine Wundrevision und chirurgische Blutstillung und bei einem Patienten die chirurgische Blutstillung mittels Nähten durchgeführt. Die bei 10 Patienten jeweils auftretende Nahtdehiszenz war mit einem Anteil von 55,5 % die am häufigsten beobachtete Komplikation. Bei 8 dieser 10 Patienten trat zudem nachfolgend eine partielle oder vollständige Exposition der Deckschraube an 8 Implantaten auf. 2 Patienten (11,1 % der Komplikationen) zeigten eine ungewöhnlich starke postoperative Schwellung, die sich, aber innerhalb von 5 Tagen zurückbildete. Bei 6,8 % aller Patienten (n = 3) trat ein intraorales und extraorales Hämatom auf (Abbildung 11). In der Gruppe der Patienten, die mit dem KEM nCHA behandelt wurden, traten signifikant häufiger Komplikationen (n = 12, 54,5 %) als bei Verwendung des KEM npHA (n = 6, 27,3 %) auf.

In der Abbildung 12 sind die einzelnen Komplikationen in jeder KEM Gruppe prozentual dargestellt.

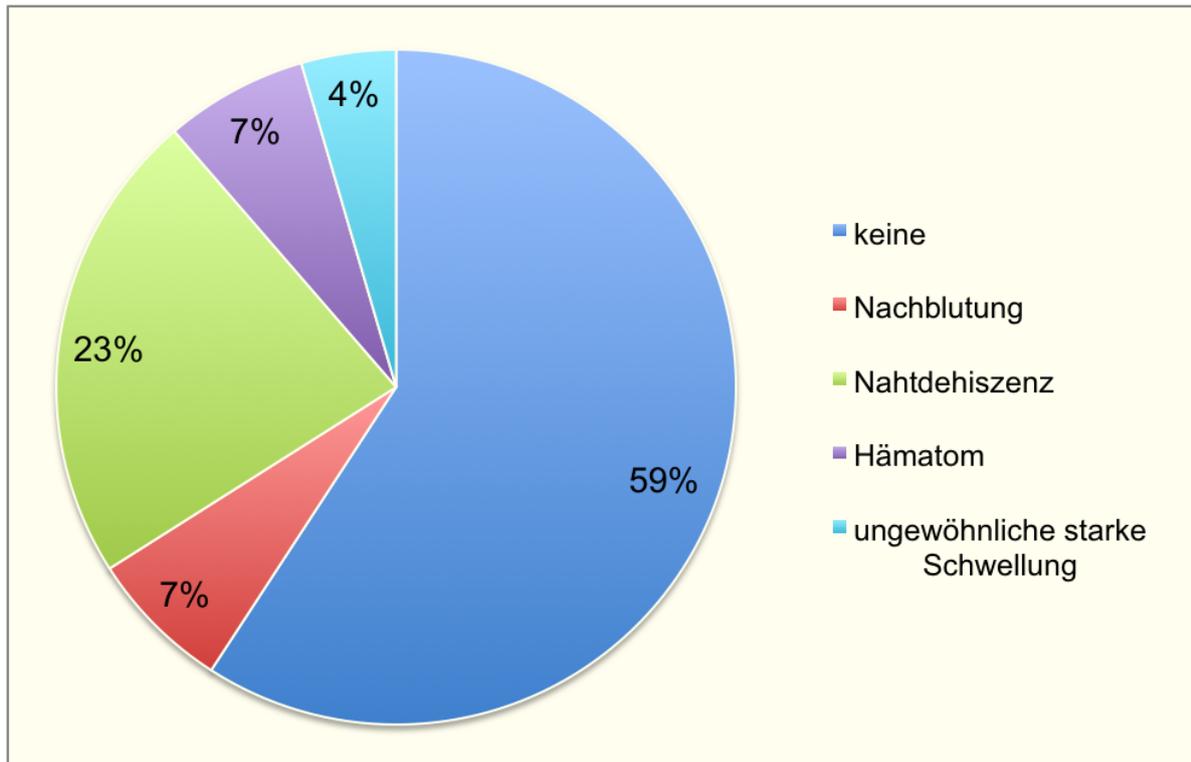


Abbildung 11: postoperative Komplikationen bei allen Patienten

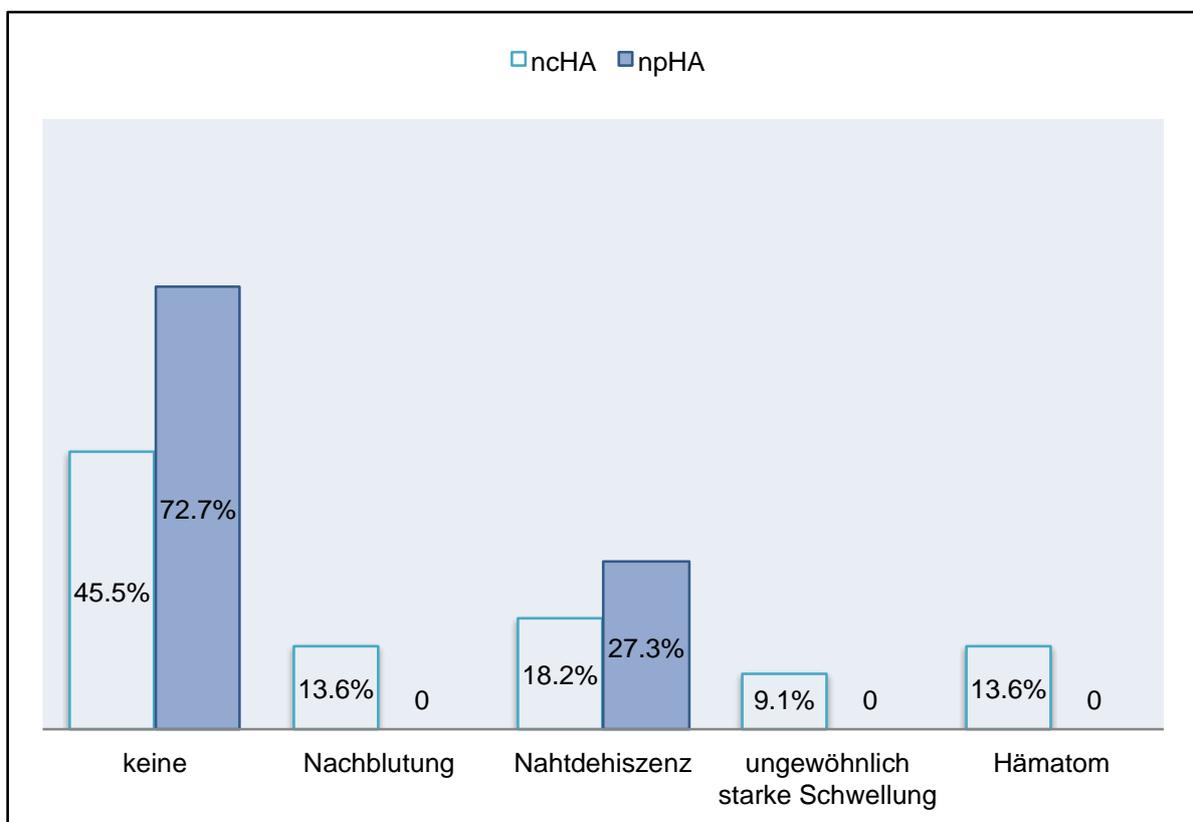


Abbildung 12: postoperative Komplikationen, aufgeteilt nach Verwendung von ncHA und npHA

5.5 Histomorphologische Auswertung

Die Abbildungen 13 und 14 a und b zeigen beispielhaft repräsentative Ausschnitte aus einem Präparat nach Anwendung des KEM nCHA. Sichtbar ist die Knochenneubildung (NK) von lamellärem Knochen mit Osteozyten in der unmittelbaren Umgebung der Knochenersatzmaterial-Partikel. Die KEM Partikel sind von Fibroblasten eingeschlossen. Es war die Umwandlung des Materials in den Knochen sichtbar. In der Kontaktzone zwischen den Osteoblasten und dem nCHA war reichlich eine amorphe Substanz, die an Osteoid erinnert, zu beobachten (Abbildung 15 a und b), die zum Teil die nCHA-Partikel infiltrierte.

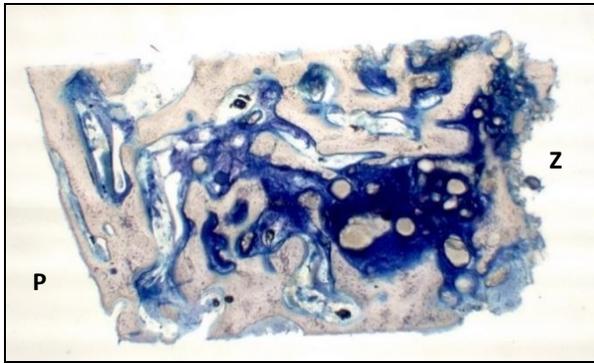


Abbildung 13: Übersichtsaufnahme des Präparates (nCHA; 4 fache Vergrößerung, P peripherer Anteil, Z zentraler Anteil des Präparates)

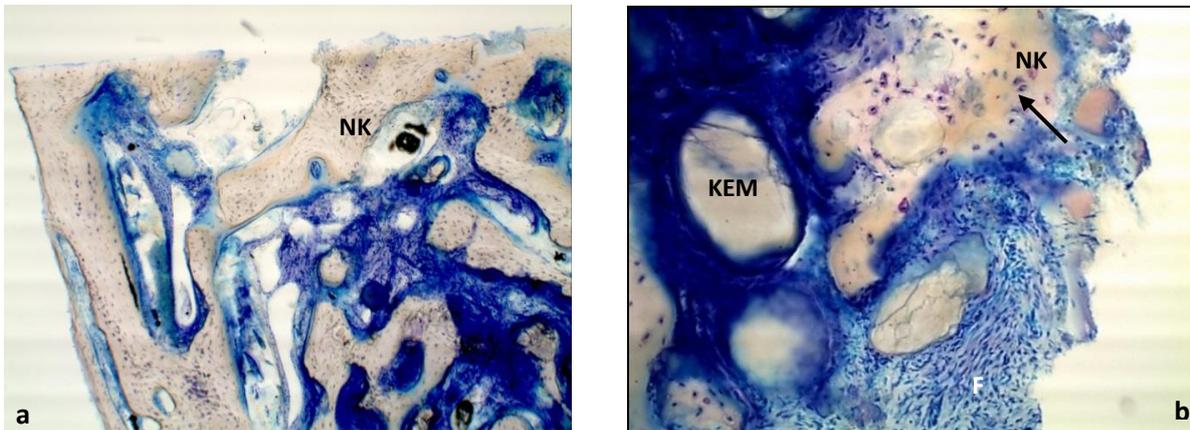


Abbildung 14a und 14b: Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 13: Darstellung des neugebildeten Knochens (NK) mit Osteozyten (schwarzer Pfeil), KEM nCHA (10 fache Vergrößerung)

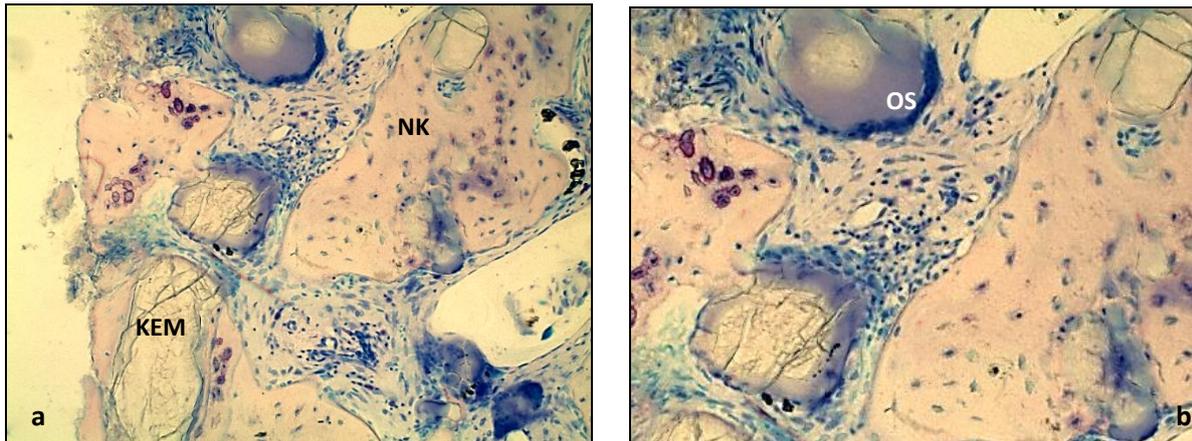


Abbildung 15a und 15b: Präparat mit nCHA: neugebildeter Knochen (NK), KEM, Osteoid (OS) (10 fache Vergrößerung)

In der Übersichtsaufnahme der Knochenbiopsie (Abbildung 16) nach Augmentation mit npHA ist Knochengewebe mit darin eingeschlossenem Knochenersatzmaterial dargestellt. In der Ausschnittsvergrößerung (Abbildung 17a) sind teilweise vollständig eingeschlossene, kleine Hydroxylapatit-Partikel in lamellärem Knochen mit Osteoblastenaktivität in der Peripherie des Partikels zu erkennen. Die Biodegradation der npHA-Partikel erfolgte aufgrund der hohen Porosität an der Oberfläche sowie über die interkonnektierenden Hohlräume durch die mononukleären Zellen. Vereinzelt sind mehrkernige Riesenzellen zu erkennen. Die dunklen Artefakte entstehen durch die unterschiedliche Korngröße des KEM. An der Oberfläche des Hydroxylapatit-Partikels zeigte sich eine zelluläre Resorption mit resorbierenden mononukleären Zellen (Makrophagen) (Abbildung 17b).

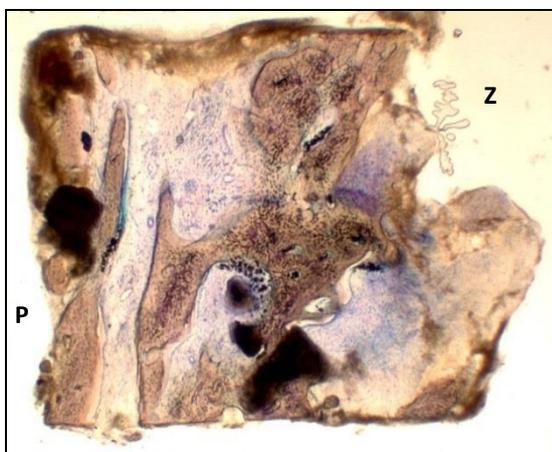


Abbildung 16: Übersichtsaufnahme des Präparates (npHA; 4 fache Vergrößerung, P peripherer Anteil, Z zentraler Anteil des Präparates)

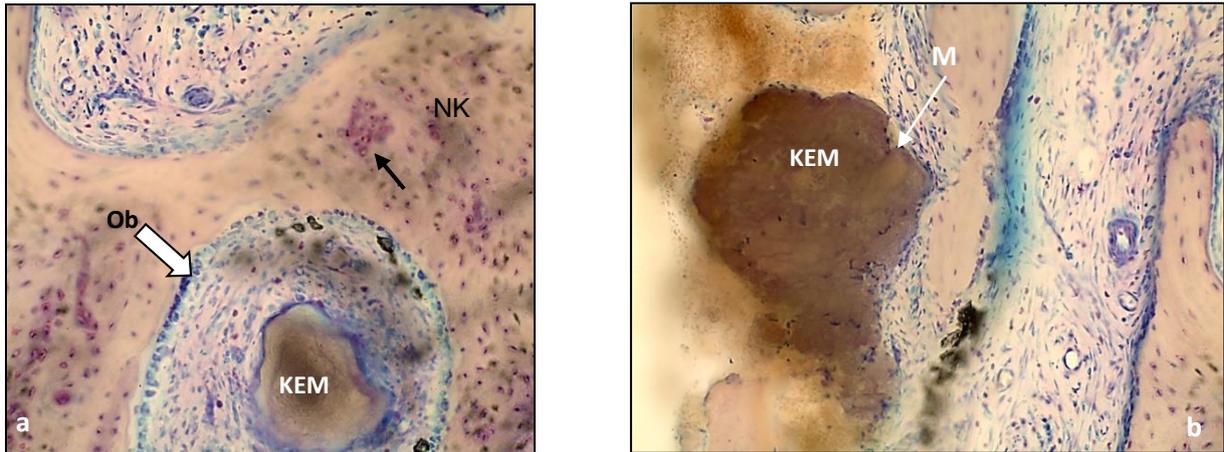


Abbildung 17a und 17b: Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 16: Darstellung des neugebildeten Knochens (NK) mit Osteoblasten (Ob), Makrophagen (M) und Osteozyten (schwarzer Pfeil); 10 fache Vergrößerung

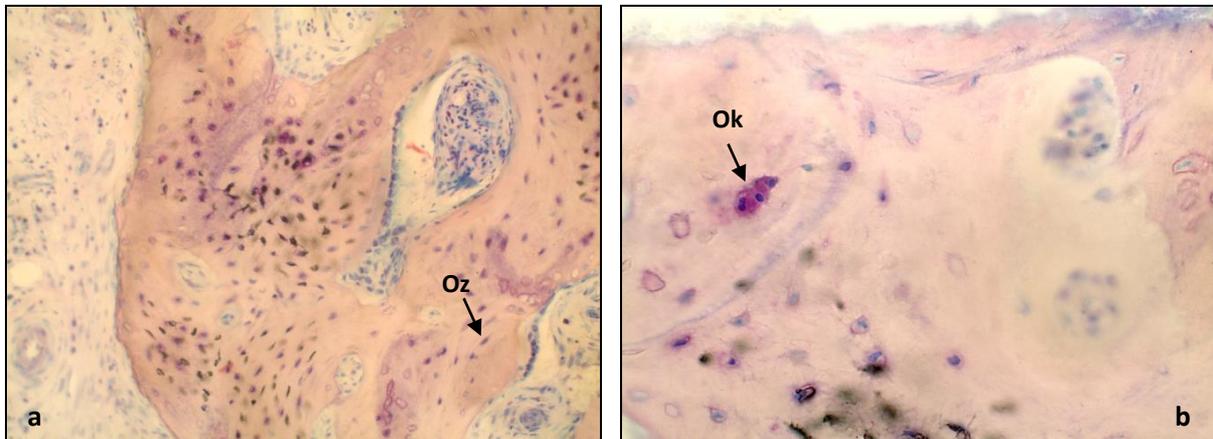


Abbildung 18a und 18b: Präparat mit npHA: Osteozyten (Oz) und Osteoklast (Ok); a:10 fache Vergrößerung und b: 25 fache Vergrößerung

Im Grenzbereich zu beiden KEM wurde Osteoblasten – meist saumförmig angeordnet – beobachtet, die von neu gebildetem Knochen umgeben waren. Der neugebildete Knochen wies Charakteristika von lamellärem und geflechtartigem Knochen mit Osteozyten auf (Abbildung 14b, 17a und 18a). Die Knochenbiopsien von beiden KEM wiesen kaum Entzündungszellen auf. Das Bindegewebe enthält ebenso mononukleäre Zellen. Darüber hinaus sind Fibrozyten und Makrophagen zu erkennen (Abbildung 18b). Die Makrophagen phagozytieren die nCHA-Partikel. So fängt die Degradation des Materials von der Peripherie an und wird bis zum fragmentären Zerfall in Partikel von Geflechtknochenstrabekeln umschlossen (Meier et al. 2008).

5.6 Histomorphometrische Auswertung

In den aus den Biopsien aus den mit dem KEM ncHA augmentierten Bereichen wurde durchschnittlich ein prozentualer Anteil an Knochen von 31,8 %, ein KEM-Anteil von 28,3 % und ein Weichgewebsanteil von 39,9 % ermittelt. In der Gruppe mit dem KEM npHA wurde durchschnittlich ein prozentualer Anteil an Knochen von 34,6 %, ein KEM-Anteil von 30 % und ein Weichgewebsanteil von 35,4 % ermittelt (Tabelle 3).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden KEM-Gruppen bezüglich der Gewebeanteile (Vergleich der Anteile von Knochen $p = 0,467$, KEM-Anteil $p = 0,453$, Weichgewebsanteil $p = 0,064$; Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 3: Mittelwerte (Mw) mit Standardabweichungen (SA) in % aus $n = 44$ Messungen und p-Werte aus dem Vergleich der Mittelwerte

n = 44	Knochen [%]	KEM [%]	Weichgewebe [%]
KEM ncHA (Mw, SA)	31,76 ± 11,61	28,36 ± 18,61	39,88 ± 11,08
KEM npHA (Mw, SA)	34,61 ± 9,17	29,97 ± 12,98	35,42 ± 6,85
p-Wert	0,467	0,453	0,064

Siehe auch Anhang: Tabelle A & B: Mw der prozentualen Anteile an Knochen, KEM und Weichgewebe an den einzelnen Präparaten bei der KEM ncHA und KEM npHA.

5.7 Röntgenologische Auswertung

5.7.1 Höhenänderung des Augmentats

Nach Vermessung der Röntgenaufnahmen wies das augmentierte Hartgewebe nach sechs Monaten im Mittel einen Höhenverlust von 0,8 mm am mesialen Implantat und 0,6 mm am distalen Implantat auf. Die zugrundeliegenden Werte waren normal verteilt. Mittels Mann-Whitney-U-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede sowohl beim Vergleich des Höhenverlustes des augmentierten Gewebes zwischen dem mesialen ($p = 0,962$) und distalen Implantat ($p = 0,526$) als auch in Bezug auf die verwendeten Knochenersatzmaterialien ($p = 0,630$).

5.7.2 Lokalisation des Implantats

Es gab keinen signifikanten Unterschied des Höhenverlustes des augmentierten Hartgewebes in Bezug auf den Abstand der Implantate (unmittelbar nebeneinander stehend oder mit einer Zahnbreite Abstand zwischen den Implantaten) bei Verwendung des KEM ncHA ($p = 0,35$) bzw. KEM npHA ($p = 0,060$).

Innerhalb der Gruppen der verwendeten KEM gab es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Resorption des Augmentats nach der röntgenologischen Auswertung *post implantationem* und bei der Freilegung 6 Monate später, jeweils an den Implantatpositionen mesial und distal. Die Ergebnisse des Vergleichs des Höhenverlustes des Augmentats innerhalb der KEM-Gruppen und bezüglich der Implantatposition (mesial, distal) zeigt die Tabelle 4. Die statistische Analyse mittels Wilcoxon-Test ergab signifikante Unterschiede. Bei beiden KEM-Gruppen war ein signifikanter Höhenverlust des Augmentats an beiden Implantatpositionen mesial und distal nachweisbar.

Tabelle 4: Mittelwerte des Höhenverlustes des Augmentats innerhalb der KEM-Gruppen (ncHA, npHA) und bezüglich der Implantatposition (mesial, distal) sowie die Mittelwerte des Höhenverlustes jeweils beider Implantate zusammen

KEM-Gruppe	Implantatposition	p-Wert	Mw des Höhenverlustes des Augmentats für jedes Implantat in mm	Mw des Höhenverlustes des Augmentats in mm
KEM ncHA	mesial	0,004	0,79	0,75
	distal	0,015	0,71	
KEM npHA	mesial	0,001	0,86	0,66
	distal	0,001	0,46	

5.7.3 Knochenersatzmaterial

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Änderungen der Höhe des augmentierten Hartgewebes sechs Monate *post implantationem* zwischen den beiden KEM-Gruppen. Der Mann-Whitney-U-Test ergab keine signifikanten

Unterschiede beim Vergleich der Mittelwerte (Mw) sowohl der Maxima (Max) als auch Minima (Min) der Differenzen der Augmentatshöhe über dem mesialen und distalen Implantat zwischen den KEM-Gruppen (Tabelle 5). Die Augmentatshöhenveränderungen waren nicht signifikant verschieden innerhalb der KEM-Gruppen. Somit wurde die sekundäre Hypothese abgelehnt. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden eingesetzten KEM bezüglich der radiografisch feststellbaren Höhendifferenz des augmentierten Hartgewebes zwischen Implantations- und Freilegungszeitpunkt (6 Monate).

Tabelle 5: Mittelwerte, Minima und Maxima der Differenzen der Augmentatshöhe über dem mesialen und distalen Implantat innerhalb der KEM-Gruppen nCHA und npHA (statistische Analyse mit dem U-Test nach Mann & Whitney)

Differenz der Augmentatshöhe	p-Wert
Mw	0,791
Max	0,545
Min	0,825

5.7.4 Dicke der vestibulären Knochenlamelle und Einfluss auf den prozentualen Knochenanteil

Je dünner die vestibuläre Knochenlamelle war, desto größer war die röntgenologisch dargestellte Differenz der Höhe des augmentierten Hartgewebes (Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman; mesiales Implantat $p = 0,021$, distales Implantat $p = 0,975$). Die Korrelationskoeffizienten waren jeweils $-0,425$ und $0,006$. Am mesialen Implantat war eine signifikante Korrelation der Dicke der vestibulären Knochenlamelle mit der Höhe des augmentierten Hartgewebes festzustellen. Am distalen Implantat war diese nicht feststellbar.

Eine Korrelation zwischen der Dicke der vestibulären Knochenlamelle und des prozentualen Knochenanteils in der Biopsie bestand nicht (Korrelationskoeffizient nach Pearson $0,162$; $p = 0,392$, Spearman-Rho $0,035$; $p = 0,855$).

5.7.5 Rauchen und Einfluss auf die Augmentatshöhe

Sieben der inkludierten Studienteilnehmer waren Raucher. Das Rauchen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Höhenreduzierung des augmentierten Hartgewebes. Der Vergleich des Höhenverlust des augmentierten Hartgewebes stratifiziert nach dem Raucher- / Nichtraucherstatus ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,627$; Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben).

5.7.6 Restknochenhöhe

Es wurden 56 Implantate bei einer Restknochenhöhe (RKH) von 6 mm oder mehr und 32 Implantate bei einer RKH von weniger als 6 mm inseriert (Tabelle 6). Die RKH (präoperativ röntgenologisch ermittelte Distanz zwischen dem Limbus alveolaris und der knöchernen Begrenzung des Bodens des Sinus maxillaris) beeinflusst nicht den Höhenverlust des augmentierten Hartgewebes an beiden Implantatpositionen mesial ($p = 0,416$) bzw. distal ($p = 0,756$; Mann-Whitney-U-Test). Generell war die Restknochenhöhe am mesialen Implantat stets größer als am Ort des distalen Implantats ($p < 0,0005$; Chi-Quadrat-Test, McNemar-Test).

Tabelle 6: Patientenanzahl mit Restknochenhöhe < 6 mm oder ≥ 6 mm an beiden Implantationsorten (mesial und distal) innerhalb der KEM-Gruppen

KEM-Gruppe	Restknochenhöhe < 6 mm	Restknochenhöhe ≥ 6 mm
KEM ncHA	6	38
KEM npHA	26	18

5.7.7 Durchgehende periimplantäre Transluzenz

Es war an keinem der Implantate eine durchgehende periimplantäre Transluzenz zum Zeitpunkt der Implantatfreilegung erkennbar.

5.7.8 Vertikaler Abbau des periimplantären Limbus alveolaris

An der mesialen Implantatposition trat bei 5 Patienten (11,4 %) und an der distalen Position bei einem Patienten (2,3 %) ein vertikaler Abbau des Limbus alveolaris zum Zeitpunkt der Implantatfreilegung auf. Der Mittelwert am mesialen Implantat betrug 1,9 mm und am distalen Implantat 2 mm (Minimum = 1 mm, Maximum = 2 mm). Es wurde hier kein Zusammenhang mit einer vorzeitigen Deckschraubenexposition nachgewiesen.

Innerhalb der KEM-Gruppen wies das mesiale Implantat statistisch signifikant häufiger (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,038$) einen mesialen vertikalen Knochenabbau verglichen mit dem distalen periimplantären Knochenverlauf auf ($p = 0,317$). Am distalen Implantat trat nur an einem Implantat ein vertikaler Knochenabbau distal auf. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der KEM-Gruppen und zwischen vertikalem Knochenabbau mesial und distal des Implantats (p mesial = 1, p distal = 0,317). Somit trat mesial des Implantats häufiger ein vertikaler Abbau des marginalen Knochens als distal auf.

Innerhalb der KEM-Gruppen wies weder das mesiale noch das distale Implantat einen statistisch signifikanten vertikalen Abbau auf (Chi-Quadrat nach Pearson: jeweils $p = 0,345$ und $p = 1$). Die Tabelle 7 zeigt, dass der Knochenabbau bzgl. die Häufigkeit des Auftretens in beiden KEM-Gruppen nahezu gleich verteilt bzw. die Verteilung nicht signifikant verschieden war (KS-Test: $p = 0,0001$). Das Ausmaß dieses Knochenabbaus ist in der Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 7: Anzahl der Implantate mit vertikaalem Abbau

KEM-Gruppe	vertikaler Abbau	
	ja	nein
ncHA	4	40
npHA	2	42

Tabelle 8: vertikaler Abbau des marginalen Knochens in mm bei Implantat mesial (m) oder distal (d)

Patient (Nr.); KEM	mesialer Abbau in mm	distaler Abbau in mm
P20; ncHA	1,94 (m)	-
P21; ncHA	0,85 (m)	-
P23; ncHA	2,21(m)	-
P30; npHA	-	0,93 (m) & 2,19 (d)
P31; ncHA	1,18(m)	-

5.7.9 Knochenqualität

Bei vier Patienten trat ein vertikaler Abbau des marginalen Limbus alveolaris bei einer Knochenqualität der Klasse 2 und bei zweien bei einer Knochenqualität der Klasse 3 auf (Klassifikation der Knochenqualität nach Lekholm und Zarb 1985). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $p = 0,439$).

Mit der Berechnung der linearen Regression sollen Einflussfaktoren auf die Höhe des Augmentats und die prozentuale Verteilung der Gewebeanteile (Knochen, KEM und Weichgewebe) im Biopsiematerial identifiziert werden. Die Einflussgrößen wie Alter, KEM-Gruppe, Rauchen, allgemeinanamnestische Besonderheiten, medikamentöse Anamnese und Geschlecht beeinflussten die Höhe des Augmentats bzw. den Mittelwert der Differenz der Höhenänderung in einem Zeitraum von 6 Monaten postoperativ nicht. Auch der prozentuale Anteil von Resten an KEM sowie auch der Weichgewebsanteil in den Biopsien bei beiden KEM- Gruppen wurde nicht von den oben genannten Einflussgrößen beeinflusst. Obwohl die Einnahme von Medikamenten einen Einfluss auf den prozentualen Knochenanteil bei der Knochenneubildung ($p = 0,021$) hatte, zeigte die weitergehende stratifizierte Untersuchung bezüglich der Art der Medikamente keinen Einfluss auf den Knochenanteil.

Das Signifikanzniveau und die Regressionskoeffizienten sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt (ANOVA Test für abhängige Stichproben).

Tabelle 9: Regressionskoeffizienten und p-Wert der Einflussgrößen auf die Höhenänderung des Augmentats

Einflussgrößen hinsichtlich der Höhenänderung des Augmentats	Regressionskoeffizienten	p-Wert
Alter	0,014	0,379
KEM-Gruppe	-0,171	0,580
Rauchen	-0,065	0,921
allgemeinanamnestische Besonderheiten	-0,375	0,444
Medikamentöse Anamnese	0,274	0,364
Geschlecht	0,222	0,469

Tabelle 10: Regressionskoeffizienten und p-Wert der Einflussgrößen auf den Knochenanteil in den Biopsien

Einflussgrößen hinsichtlich des Knochenanteils	Regressionskoeffizienten	p-Wert
Einnahme von Medikamenten	7,176	0,021
allgemeinanamnestische Besonderheiten	0,154	0,975

6. DISKUSSION

6.1 Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden randomisierten klinischen prospektiven Studie war es, die histologischen und histomorphometrischen Ergebnisse nach ausschließlicher Anwendung von zwei synthetischen Knochenersatzmaterialien, nCHA und npHA bei der simultanen Implantation von Schraubenimplantaten mit mikrostrukturierter Oberfläche im Rahmen der SBEA vergleichend zu untersuchen. Die primäre Hypothese lautete, dass sich das augmentierte Hartgewebe nach Einsatz der beiden KEM hinsichtlich der Anteile an Knochen, KEM und Weichgewebe nach einer Liegedauer von 6 Monaten nicht unterscheidet. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob beide KEM osteokonduktiv wirken und somit zur Anwendung bei der SBEA mit simultaner Implantatinsertion geeignet sind.

Bezogen auf die erste der sekundären Hypothesen sollte überprüft werden, ob radiografisch ein Unterschied der Höhe des hartgewebigen Augmentats apikal der eingesetzten Implantate zwischen den Zeitpunkten der Implantation und der Implantatfreilegung beim Vergleich zwischen den beiden KEM erkennbar ist. Die zweite sekundäre Hypothese lautete, dass radiografisch keine durchgehende periimplantäre Transluzenz bei der Freilegung erkennbar ist. Die dritte diente der Überprüfung, ob ein vertikaler Abbau des marginalen Limbus alveolaris mesial und distal zum Zeitpunkt der Implantatfreilegung messbar ist.

Die vorliegende Untersuchung war eine klinische randomisierte kontrollierte, prospektive Studie. Es wurden sowohl aus anderen Studien als relevant identifizierte (Alter, Rauchen, Geschlecht) (Hatano et al. 2004, Galindo-Moreno et al. 2012, Karabuda et al. 2006, Kreisler et al. 2007, Kim et al. 2013, Moreno Vazquez et al. 2014, Moy et al. 2005, Peng et al. 2013, Small et al. 1993, Strietzel et al. 2004, Wheeler et al. 1996) als auch zusätzliche vermutete Einflussfaktoren auf das Augmentationsergebnis (Art des KEM, allgemeinanamnestische Besonderheiten, Medikamenteneinnahme) über einen Zeitraum von sechs Monaten in zwei Patientengruppen, die jeweils ausschließlich unter Verwendung von nCHA und npHA behandelt wurden, erfasst und ausgewertet.

6.2 Patientenauswahl

Die Altersverteilung der in die Untersuchung einbezogenen Patienten reichte von 29 bis 75 Jahren und repräsentierte mit einem Median von 63 Jahren die Altersstruktur der Patienten, die eine implantat-prothetische Rehabilitation anstreben. Sie entspricht auch der Altersverteilung in anderen klinischen Studien (Hatano et al. 2004, Karabuda et al. 2006, Wheeler et al. 1996). Es bestand eine gleichmäßige Repräsentation von Frauen und Männern in beiden Untersuchungsgruppen in Bezug auf das jeweils verwendete KEM. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte nach den in Kapitel 5.1 (Tabelle 1) angegebenen Kriterien. Die Einheitlichkeit der Untersuchungsabläufe war stets gewährleistet.

6.3 Diskussion der erhobenen klinischen Parameter

6.3.1 Einfluss der allgemeinanamnestischen Risiken und Medikamenteneinnahme

40,9 % der in die vorliegende Studie aufgenommenen Patienten wiesen allgemeinanamnestische Besonderheiten auf, die sich in der Regel auf eine Grunderkrankung beschränkten. 13 Patienten (29,5 %) wiesen ein spezifisches Risiko für eine Wundheilungsstörung postoperativ auf. 15,9 % (n = 7) der Patienten waren Raucher. 5 Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt und 2 Patienten hatten eine chronische Infektionskrankheit. Der Gesundheitszustand hatte in der hier vorliegenden Untersuchung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf Qualität (gemessen bei den Anteilen der Gewebe in den Biopsien) und Höhendifferenz der augmentierten Hartgewebe sowie auf das Ausmaß des Abbaus des periimplantären Limbus alveolaris.

In der Literatur werden Störungen des Knochenstoffwechsels, Diabetes mellitus, Strahlentherapie und das Rauchen als Risiko- bzw. Einflussfaktoren für die Gesamtprognose der Verweilwahrscheinlichkeit von Implantaten mit Folge des Implantatverlustes diskutiert (Blanchaert 1998). In der Meta-Analyse von Klokkevold & Han (2007) wurde eine Implantatverweilrate bei Typ-II- Diabetikern von 91,7 % (CI_{95%} 89,1 – 94,3) und in der Kontrollgruppe von 93,2 % (CI_{95%} 92,2 – 94,1) festgestellt. Eine höhere Implantat- Frühverlustrate bei Diabetikern wurde von Mombelli & Cionca (2006) gezeigt. Die Implantatverlustrate bei Diabetikern weicht insgesamt nicht signifikant von der bei gesunden Patienten ab. Moy et al. (2005) beobachteten dagegen eine signifikante höhere Implantat-Misserfolgsrate bei

Diabetikern (RR=2,75), bei Rauchern (RR= 1,56) sowie bei älteren Patienten (Alter zwischen 60 und 79 Jahre) (RR=2,24, $p < 0,5$). Andererseits zeigten Testori et al. (2012) keinen signifikanten Einfluss allgemeiner Erkrankungen auf die Implantatverweilrate. Innerhalb eines fünfjährigen Beobachtungszeitraums zeigten sich hinsichtlich der implantatbezogenen Verweil- bzw. Erfolgswahrscheinlichkeit der Implantate jedoch keine Unterschiede zwischen den Diabetikern (94,9 %) und der Kontrollgruppe (91,6 %) (Behneke et al. 1998). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus gilt also nicht mehr als Kontraindikation einer Implantation, wenn er medikamentös behandelt und stabil eingestellt ist.

Mombelli & Cionca (2006) stellten fest, dass Kombinationen von Risikofaktoren einen höheren Einfluss auf die Implantatprognose haben als einzelnen Risikofaktoren wie z.B. der Oberkiefer als Implantationsort, das Rauchen, der Diabetes mellitus und ein Zustand nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich.

Einige Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie die koronare Krankheit, Hypertonie, Arteriosklerose und Herzinsuffizienz können die Osseointegration und den Heilungsprozess aufgrund der reduzierten Durchblutung und der verringerten Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen in die Gewebe negativ beeinflussen. Daraus folgend wird die Aktivität der Fibroblasten und der Makrophagen beeinträchtigt und die Kollagensynthese reduziert, was zu Infektionen und Wundheilungsstörungen beim Heilungsprozess führen kann (Hwang & Wang 2007). Andererseits beobachteten Moy et al. (2005) keinen Einfluss koronarer Herzerkrankungen oder der Hypertonie auf den Implantatmisserfolg.

Die Einnahme von Medikamenten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Höhendifferenz der augmentierten Hartgewebe. Andererseits wurde beobachtet, dass bei Patienten, die Medikamente eingenommen hatten, der prozentuale Knochenanteil in den Biopsien geringer war. Dies stand nicht im Zusammenhang mit der Art des Medikamentes. Es kann angenommen werden, dass Besonderheiten der Allgemeinanamnese, der Zustand der Patienten sowie die Einnahme von Medikamenten im Rahmen eines komplexen Zusammenwirkens, die Knochenneubildung bei Augmentationen beeinflussen kann. In der Literaturrecherche ließen sich keine ähnlichen Ergebnisse finden, da in den entsprechenden Studien die allgemeinen Erkrankungen und nicht die Medikamenteneinnahme untersucht wurden. In Zukunft sollten im Rahmen klinischer Studien daher auch die spezifische Medikamenteneinnahme berücksichtigt werden.

6.3.2. Einfluss des Rauchens

Sieben der an der Studie teilnehmenden Patienten (15,9 %) waren Raucher. Einer von ihnen erlitt noch während der Einheilphase einen Implantatverlust und wurde als Drop-out nicht mehr in die nachfolgenden Untersuchungen einbezogen. Das Rauchen kann hier als mögliche Ursache des Misserfolges und der fehlenden Osseointegration des Implantats vermutet werden. Bei den übrigen in diese Studie einbezogenen Rauchern hatte das Rauchen weder auf die Qualität und die Höhendifferenz der augmentierten Hartgewebe noch auf den Abbau des periimplantären Limbus alveolaris einen statistisch signifikanten Einfluss.

In den Ergebnissen der Sinus Consensus Conference von 1996 (Jensen et al. 1998) wurde kein signifikanter Einfluss des Nikotinkonsums auf den Implantatverlust dokumentiert. Auch Peleg et al. (2006) stellten bei der Untersuchung von 2.132 Implantaten nach SBEA und simultaner Implantation bei 226 Patienten fest, dass sich die Implantatverweilrate nach einem Follow-up von 9 Jahren mit 97,9 % nicht signifikant zwischen Rauchern und Nichtrauchern unterschied. Im Gegensatz dazu stellte in zahlreichen anderen Studien der Nikotinkonsum nachweislich einen Faktor dar, der die Prognose endossaler Implantate sowie den Verlauf der Wundheilung und die Ergebnisse nach augmentativen Maßnahmen offenbar negativ beeinflusst (Strietzel 2001, Strietzel et al. 2004, Strietzel et al. 2007b). Das Rauchen hat eine Störung der peripheren Durchblutung mit erhöhtem Knochenabbau an Implantaten, eine gestörte Kollagensynthese sowie eingeschränkte Funktion der neutrophilen Granulozyten zur Folge (Mosely et al. 1978, Daftari et al. 1994). Nikotin hemmt die Zellproliferation und die Revaskularisation des Augmentats und stört die Osteoblastenfunktion (Mosely et al. 1978, Daftari et al. 1994). Daher ist zu erwarten, dass die Häufigkeit von Komplikationen nach operativen dentoalveolären Eingriffen bei Rauchern erhöht sein kann. Dies wurde in der Review von Clementini et al. (2014) bestätigt. Es wurde ein höherer periimplantärer marginaler Knochenverlust bei Rauchern (0,164 mm pro Jahr) als bei Nichtrauchern beobachtet.

Strietzel et al. (2007b) berechneten in einer Meta-Analyse eine OR für den Implantatverlust bei Rauchern von 2.6 (CI_{95%} 1.7 – 4.1) und eine OR für biologische Komplikationen bei Augmentationen (vorrangig SBEA) von 3.6 (CI_{95%} 2.3 – 5.8). In einer Meta-Analyse zeigten Klokkevold & Han (2007) eine Verweilrate von 89,7 % bei Rauchern und 93,3 % bei Nichtrauchern sowie eine Erfolgsrate von jeweils 77 % und 91 %.

Rauchen gilt als Risikofaktor für das gehäufte Auftreten von Komplikationen im Zusammenhang mit der SBEA (Kreisler et al. 2007, Moreno Vazquez et al. 2014, Small et al. 1993, Strietzel et al. 2004). Angesichts der signifikanten Zusammenhänge zwischen Implantatverlusten nach SBEA und Rauchen sollte die Indikation zur SBEA bei starken Rauchern grundsätzlich kritisch und im Kontext mit weiteren Anhaltspunkten für andere Risikofaktoren sowie unter Berücksichtigung der erforderlichen optimalen Compliance gestellt werden (Block & Kent 1997, Small et al. 1993, Strietzel et al. 2004; Strietzel et al. 2007b).

In der Studie von Moreno Vazquez et al. (2014) waren 54 Patienten Raucher. Unter ihnen entwickelten 11 (20,4 %) eine Komplikation verglichen mit einer Komplikationsrate von 19,2 % in der Nichtrauchergruppe (14 von 73 Patienten). Die Komplikationsrate aller 127 Patienten betrug 19,7 % und die Verweilrate der Implantate in beiden Gruppen mehr als 95 %. Die Implantatverlustrate war bei Rauchern höher (3,2 %) als bei Nichtrauchern (1,9 %). Rauchen ist daher als Risikofaktor für die Implantatverweilrate einzuschätzen. Es erhöht die Wahrscheinlichkeit des Verlustes der Implantate im augmentierten Bereich um einen Faktor von 3,5 im Vergleich zu Nichtrauchern. Bain & Moy (1993) berichteten in einem Review von einer signifikant höheren Misserfolgsrate bei Rauchern (11,3 %) im Vergleich zu Nichtrauchern (4,8 %). Kan et al. (1999) untersuchten den Einfluss des Nikotinkonsums auf die Implantaterfolgsrate nach SBEA. Bei 60 Patienten (davon 16 Raucher) wurden insgesamt 228 Implantate im Zusammenhang mit einer SBEA inseriert und im Mittel 41,6 Monate nachbeobachtet. Die Implantaterfolgsrate unterschied sich signifikant in beiden Gruppen und lag bei den Rauchern bei 65,3 % und bei den Nichtrauchern bei 82,7 %.

6.3.3. Einfluss der Perforation der Schneider-Membran

Pjetursson et al. 2008 gaben in einer Meta-Analyse Perforationen der Schneider-Membran mit einer Häufigkeit von 19,5 % (0-58,3 %) an. In ihren prospektiven Studien zeigten Karabuda et al. 2006 und Becker et al. 2008, dass die Perforation weder die Osseointegration noch die Implantatverweilrate beeinträchtigt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Perforation der Schneider-Membran und einer länger anhaltenden postoperativen Sinusitis oder einem Implantatverlust und eine Dislokation des KEM festgestellt (Becker et al. 2008, Kaptein et al. 1998).

Schwarz et al. (2015) gaben die Prävalenz der Perforation der Schneider-Membran mit 8,6 % an. Dies war statistisch signifikant korreliert mit dem Vorhandensein von Septen (OR = 4,8; $p = 0,02$), Rauchen (OR = 4,8; $p = 0,02$) und einer verringerten Restknochenhöhe (OR = 0,01; $p < 0,001$). Das Auftreten einer postoperativen Sinusitis war bei einer Perforation statistisch häufiger (OR = 10,5), ebenso bei Rauchern (OR = 12,3). Weder die Perforation der Membran noch eine postoperative Sinusitis führten jedoch zu einer signifikant kürzeren Implantatverweilrate (Nkenke & Stelzle 2009, Testori et al. 2012, Schwarz et al. 2015).

In der klinischen Studie von Ardekian et al. 2006 wurde das Rauchen als Risikofaktor für eine Perforation festgestellt. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass das Risiko für eine Perforation der Schneider-Membran bei einer RKH von 3 mm höher ist als bei einer RKH von 6 mm. Auch Nolan et al. 2014 berichteten von einem Augmentats-Misserfolg bei jeder SBEA mit einer RKH von weniger als 3 mm.

In der retrospektiven klinischen Studie von Shiffler et al. (2015) war die Membranperforationsrate relativ häufig (59,8 %), aber es gab keinen Hinweis darauf, dass das Auftreten und die Größe der Membranperforation die Wahrscheinlichkeit der postoperativen Komplikationen beeinflusst. Die Studie von Hernández-Alfaro et al. (2008) ist eine der wenigen, die die Größe der Perforation beurteilte, jedoch waren die Größe der Perforation und der Implantatmisserfolg voneinander abhängig (je größer die Perforation, desto geringer war die Implantatverweilrate). Oh & Kraut (2011) berichteten von fünf Implantatverlusten ($n = 438$) im Zusammenhang mit einer SBEA, von denen vier Implantatverluste bei perforierten Membranen auftraten.

In der hier vorliegenden Studie trat eine Perforation der Kieferhöhlenschleimhaut auf. Die Perforation war hier etwa 3 mm groß und wurde mittels einer resorbierbaren Kollagenmembran abgedeckt und die weitere Augmentation und Implantation fortgesetzt. Es war kein Einfluss auf die Osseointegration der Implantate sowie des Augmentats festzustellen. Maßnahmen zum Verschluss der Perforation beinhalten das Vernähen der Schleimhaut mit einem resorbierbaren Nahtmaterial, die Anwendung eines Fibrinklebers oder das Einlegen einer resorbierbaren (z. B. Kollagen-) Membran oder oxydierter Zellulose über der Perforation (Kreisler et al. 2007). In der Arbeit von Mazor et al. 2000 wurden die Defekte mit einer resorbierbaren Membran abgedeckt. Khoury 1999 versorgte die Perforationen mit einer Vicryl-Naht und Fibrinkleber. Die einzige Perforation der

präsentierten Studie wurde mittels Abdeckung mit einer resorbierbaren Kollagenmembran versorgt. Die weiteren Maßnahmen gingen nicht über die generell postoperativ verordnete Medikation hinaus.

6.4 Histomorphologische Ergebnisse

In beiden KEM, ncHA und npHA, wurden Osteoblasten dargestellt und insbesondere die KEM-Partikel waren von Osteoblasten eingeschlossen. Der neugebildete Knochen wies Charakteristika von lamellärem und geflechtartigem Knochen mit Osteozyten in der unmittelbaren Umgebung der KEM-Partikel auf. Dies wurde auch in anderen klinischen Arbeiten bestätigt (Klein et al. 2009, Kuchler et al. 2013, Meier et al. 2008). In der Kontaktzone zwischen den Osteoblasten und dem KEM war reichlich Osteoid zu beobachten. Die Knochenbiopsien von beiden KEM wiesen kaum Entzündungszellen auf. Die Abwesenheit von Entzündungszellen oder Hinweise auf immunologische Reaktionen konnten auch Wolf et al. 2014 bei der Verwendung von npHA zur SBEA zeigen. An der Oberfläche der Hydroxylapatit – Partikel des npHA zeigten sich resorbierende mononukleäre Zellen bzw. Makrophagen (Harms et al. 2012). Das Bindegewebe enthält ebenso mononukleäre Zellen, vor allem Plasmazellen und Lymphozyten (Harms et al. 2012). Darüber hinaus waren Fibrozyten und Makrophagen zu erkennen. Die Makrophagen phagozytierten die KEM- Partikel (Harms et al. 2012). Vereinzelt waren mehrkernige Riesenzellen zu erkennen (Busenlechner et al. 2009, Gerber et al. 2006, Götz et al. 2008, Harms et al. 2012). Die Degradation des Materials begann an der Peripherie der Partikel und wurde bis zum fragmentären Zerfall der Partikel von Geflechtknochen trabekeln umschlossen (Gerber et al. 2006, Götz et al. 2008, Harms et al. 2012). Diese histomorphologischen Charakteristika entsprachen den Ergebnissen der klinischen Studien von Meier et al. (2008) und Strietzel et al. (2007a). Im Gegensatz dazu zeigte Thorwarth et al. 2004 in einer Tierstudie keine Reste von KEM-Partikeln und damit eine vollständige Umwandlung des synthetischen ncHA in Knochen.

In einer klinischen Studie (Stübinger et al. 2009) zur SBEA und Implantation hat die lichtmikroskopische Auswertung der Biopsien 6 Monate nach der Implantation keinen Hinweis auf eine entzündliche Reaktion in der Umgebung von npHA gezeigt.

Partikelreste des npHA waren in den Biopsien nachweisbar, deren komplette Resorption sich nach 8 bis 9 Monaten zeigte. In der nahen Umgebung des KEM wurde Bindegewebe nachgewiesen, was als Hinweis auf die Aktivität des Mesenchyms gedeutet wurde, wodurch die Resorption des KEM und das Remodeling des Knochens unterstützt werden. Zudem wurde neugebildeter Knochen trabekulärer Struktur nachgewiesen (Stübinger et al. 2009). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde keine entzündliche Reaktion in der Umgebung des KEM npHA beobachtet. Die histomorphologischen Ergebnisse ähneln denen von Stübinger et al. 2009 bezüglich der Knochenneubildung und der Resorption des KEM npHA.

6.5 Histomorphometrische Ergebnisse

Die hier ausgewählte histomorphometrische Methode der Punktzählmethode wurde bereits von Bellhouse 1981, Revell 1983 und Schroeder & Münzel-Pedrazzoli 1973 beschrieben und später von den Arbeitsgruppen von Artzi et al. 2000, Carmagnola et al. 2008, Canullo et al. 2009, Kruse et al. 2011 und Strietzel et al. 2007a verwendet. Andere Arbeitsgruppen haben bei der histomorphometrischen Analyse von Knochenbiopsien mit der Hilfe einer entsprechenden Software Flächenanteile der verschiedenen Gewebe und KEM-Reste digital dargestellt und vermessen (Götz et al. 2010, Harms et al. 2012, Kuchler et al. 2013, Thorwarth et al. 2004). Die Punktzählmethode benötigt mehr Zeit. Die digitale Analyse histologischer Präparate mit der Hilfe von Software ist schneller und minimiert die Fehlerwahrscheinlichkeit des Untersuchers (Revell 1983, Stewart et al. 2013). Oft begrenzt die unterschiedliche Schichtdicke der angefertigten Dünnschliffe aufgrund der unterschiedlichen Härte der KEM-Partikel im umgebenden Gewebe den fehlerfreien Einsatz einer Software zur Vermessung von Flächenanteilen im histologischen Präparat. So konnte auch in der vorliegenden Studie aufgrund der unterschiedlichen Körnung und Härte der Partikel der beiden verwendeten KEM keine digitale Vermessung der unterschiedlichen Material- bzw. Gewebeanteile durchgeführt werden.

6.5.1 ncHA und Resorption des ncHA

ncHA (Ostim[®]) wurde bislang zumeist in Tierversuchen untersucht, allerdings meist ohne mechanische Belastung des Materials (Brandt et al. 2010). Für den klinischen Einsatz relevante Ergebnisse wurden bisher nur zu einem geringen Teil

anhand klinischer Studien gezeigt. Es wurde festgestellt, dass eine Mikromobilität des KEM von 500-150 μm zu einer Bildung von Weichgewebe in der Umgebung des Materials führt (Soballe et al. 2002a, Soballe et al. 2002b). Es wurde geschlussfolgert, dass eine Mikromobilität von bis zu 50 μm keinen negativen Effekt auf die Knochenneubildung hat (Pilliar et al. 1986). Der Grenzwert dafür wird bei 100 μm angegeben (Szmukler-Moncler et al. 1998). Smeets et al. (2008) haben festgestellt, dass die frühzeitige Belastung bzw. Überbelastung der Suprakonstruktion und damit des Implantates durch zu starke Mikromobilität den suffizienten Knochenumbau zur Erreichung der Sekundärstabilität verhindern kann und dies zu einer unvollständigen Osseointegration des synthetischen ncHA führt.

Für den Einsatz des ncHA ist der Kontakt mit dem vitalen Lagerknochen essentiell, um eine Vaskularisierung in den mit KEM gefüllten Defekt und somit die Einwanderung von knochenbildenden Zellen zu gewährleisten. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass das ncHA an den Defekt umgebenden Knochen bindet und die Knochenheilung durch Stimulation der Osteoblastenaktivität anregt (Price et al. 2011). Das KEM hat dabei eher eine passive Rolle und als Quelle für die Osteogenese dienen die Kapillareinsprossung sowie die perivaskulären Gewebe (Price et al. 2011). Die Knochenneubildung entsteht durch eine appositionelle De-novo-Ossifikation vom Rand und eine Knochenneubildung im KEM (Price et al. 2011). Im avitalen Knochenlager kann durch fehlende Gefäßeinsprossung in das ncHA keine Knochenneubildung erfolgen (Dingeldein & Engart 2001, Laschke et al. 2007, Price et al. 2011, Schnettler et al. 2004).

Der Umbauprozess des KEM durch Osteoklasten, Makrophagen und Riesenzellen sowie der teilweise erfolgte Abtransport in regionäre Lymphknoten wurde bei klinischen Anwendungen in der Traumatologie und bei Auffüllungen von Knochendefekten nach Zystenoperationen beschrieben (Bezrukov et al. 1998, Pankratov et al. 1995). Brandt et al. (2010) ermittelten in einer Tierstudie, dass ein kleiner Teil des ncHA in die Femurdiaphyse abwanderte. Dieser Anteil enthielt HA Partikel und führte zu teils schweren Osteolysen des kortikalen Knochens ab der 4. Woche *post implantationem*. Die dabei entstehenden HA- Kristalle haben eine unphysiologische Kristallmorphologie und werden aufgrund der sehr geringen Löslichkeit nicht resorbiert. Zudem können sie durch Phagozytose in das Lymphsystem gelangen (de Groot 1980).

Die Mehrheit der Publikationen über ncHA berichtet über Ergebnisse tierexperimenteller Arbeiten. In der in vivo Studie von Thorwarth et al. (2004) bei 24 adulten Hausschweinen betreffend die Auffüllung von 1 cm großen Defekten des Os frontale im Durchmesser zeigte die mikroradiographische sowie histologische Auswertung der Biopsien 6 Monate postoperativ einen Knochenanteil von 44,2 % bei alleinigem ncHA, 43,7 % bei der Kombination ncHA und autologem Knochen (aK) und 54,9 % bei alleiniger Verwendung von aK. Es wurde, gegensätzlich zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie, eine vollständige Degradation des ncHA nach acht Wochen beobachtet. Bei der Augmentation allein unter Verwendung von ncHA erfolgte die Degradation sehr schnell. Im Gegensatz dazu liefen die Resorptionsvorgänge bei einer Kombination des ncHA mit aK verzögert ab. Der Nachteil der Augmentation unter ausschließlicher Verwendung von ncHA bestand in den fehlenden biomechanischen Eigenschaften wie z. B. der Stabilität des ncHA, wohingegen bei der Kombination mit aK die Formstabilität des augmentierten Hartgewebes erreicht werden konnte.

Carmagnola et al. (2008) fanden in einer Untersuchung an 10 Kaninchen durch Auffüllung von Tibia-Defekten mit ncHA nach Auswertung der Biopsien 6 Wochen postoperativ 34,7 % Knochen, 13 % KEM-Anteil und 50,7 % Weichgewebe.

Thorwarth et al. 2004 berichteten von einer vollständigen Resorption des ncHA an adulten Hausschweinen. Drei Tage postoperativ wurde mikroradiographisch, makroskopisch und histomorphometrisch ein Zerfall des ncHA und 8 Wochen später eine Defektheilung mit neugebildetem Knochen beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigten die in vivo-Studien von Busenlechner et al. (2008), Brandt et al. (2010), Huber et al. (2008) und Rothamel et al. (2008) keine vollständige Resorption des ncHA. Busenlechner et al. (2008) zeigten nach Augmentation von Defekten kritischer Größe des Os frontale an Minischweinen einen prozentualen Anteil neugebildeten Knochens von $23,3 \pm 18,3$ % drei Monate postoperativ.

Brandt et al. 2010 setzten ncHA zur Defektauffüllung am distalen Femur von Kaninchen ein. Die ncHA-Partikel waren 4 Wochen postoperativ von trabekulären Knochen umgeben und zeigten kein weiteres Resorptionsverhalten insbesondere in den zentralen Teilen. Es waren nur Osteoklasten ähnliche Riesenzellen in direktem Kontakt zum Knochen und nicht im Kontakt zu den KEM-Partikeln erkennbar. Spies et al. 2008 zeigten, dass 6 Wochen nach der Augmentation der Tibia an Goettinger

Minischweinen die Degradation des Materials abgeschlossen war und der Defekt – frei von KEM-Resten – durch Knochen aufgefüllt war.

Eine prospektive klinische Studie (Strietzel et al. 2007a) zur lateralen Augmentation des Alveolarfortsatzes mittels nCHA zur Vorbereitung des Implantatlagers an 14 Patienten und Entnahme der Knochenbiopsie 6 Monate postoperativ zeigte einen Knochenanteil von 46,6 %, einen KEM-Anteil von 23,4 % und einen Weichgewebsanteil von 30 % peripher. Zudem wurden zentral ein Knochenanteil von 63,8 %, ein KEM-Anteil von 15,1 % und ein Weichgewebsanteil von 21,1 % gemessen. Die ermittelten Anteile der drei Gewebekomponenten in den Biopsien unterschieden sich in den peripheren und zentralen Biopsieanteilen nicht signifikant. In der vorliegenden Studie wurde die Biopsie als Ganzes untersucht und nicht als peripherer und zentraler Teil getrennt ausgewertet.

In der hier vorgestellten Arbeit wurde in der Gruppe der mit nCHA augmentierten Patienten 6 Monate nach Einsatz des Materials bei der SBEA durchschnittlich ein prozentualer Knochenanteil von 31,8 %, ein KEM-Anteil von 28,4 % und Weichgewebsanteil von 39,9 % ermittelt. Diese Ergebnisse waren ähnlich denen der Studie zur lateralen Augmentation des Alveolarfortsatzes von Strietzel et al. (2007a) nach einem vergleichbaren Beobachtungszeitraum.

Zusammenfassend berichteten die meisten Autoren von einer Resorption des Materials, wenn das nCHA ausschließlich Kontakt zu den Weichgeweben und nicht zum Knochen hatte. Mehreren in vivo-Studien zeigten, dass nCHA innerhalb eines Zeitraumes von 2 bis 12 Wochen in von Knochen umgebenen raumbietenden Defekten minimal oder überhaupt nicht resorbiert wurde (Brandt et al. 2010, Busenlechner et al. 2008, Carmagnola et al. 2008, Chris Arts et al. 2006, Huber et al. 2008, Rothamel et al. 2008, Spies et al. 2008). Die Arbeitsgruppe von Thorwarth (2004) stellte dagegen im Tierversuch eine vollständige Resorption des nCHA in raumbietenden Defekten nach 6 Monaten fest. Trotzdem weist das Material eine hohe Biokompatibilität, Osteokompatibilität, Bioaktivität, Osteokonduktivität und Osseointegration auf (Horch et al. 2006, Huang et al. 2004, Kao & Scott 2007, Kolk et al. 2012). Aus diesen Gründen stellt das nCHA als KEM im stabilen und ersatzstarken Lager eine Alternative zum Einsatz autogener Transplantate dar. nCHA scheint eher nicht vollständig resorbierbar und Reste dieses KEM verbleiben – zumindest über den Untersuchungszeitraum von 6 Monaten - vor Ort ohne weitere

Degradation, wenn die KEM-Partikel von neugebildetem Knochen eingeschlossen sind. Das wurde mit der vorliegenden Untersuchung bestätigt.

6.5.2 npHA und Resorption des npHA

In der vorliegenden Studie wurde in der Gruppe der mit npHA behandelten Patienten in den Biopsien durchschnittlich ein prozentualer Knochenanteil von 34,6 %, ein KEM-Anteil von 30 % und ein Weichgewebsanteil von 35,4 % ermittelt. Diese Anteile unterschieden sich nicht signifikant von den ermittelten Gewebe- und KEM-Anteilen in den Biopsien aus den mit ncHA augmentierten Bereichen.

Eine in-vivo Studie an 6 Kaninchen mit kleinen Defekten des Os frontale ergab anhand der Biopsie 4 Wochen postoperativ einen Knochenanteil von 21,2 % nach der Augmentation mittels npHA (Kruse et al. 2011). Außerdem zeigte sich generell ein sehr früher Beginn der Resorption und Ersatz des KEM durch den eigenen Knochen. Der Wert ist niedriger, verglichen mit dem der vorliegenden Studie, da die Liegedauer erheblich kürzer war. Außerdem hat das Os frontale von Kaninchen eine andere Knochenphysiologie als der Sinus maxillaris des Menschen. Die Augmentation mittels DBBM zeigte 17,5 % neugebildeten Knochen ohne statistisch signifikanten Unterschied. Ähnlich wurden in einer weiteren Studie (Schlegel et al. 2009) mit SBEA bei erwachsenen Schweinen im Vergleich zu Patienten β -TCP, DBBM und autogener Knochen untersucht. Knochenneubildung wurde in allen Fällen ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den tierischen Experimenten und den klinischen Anwendungen sowie innerhalb der KEM-Gruppen ($p = 0,054$) nachgewiesen. Statistisch signifikante Unterschiede wurden in der Resorptionsrate bei der DBBM Gruppe ($22,4 \% \pm 1,9 \%$ bei Tieren; $9,9 \% \pm 2,0 \%$ bei Menschen; $p = 0,01$) wegen der unterschiedlichen osteoklastischen Kinetik zwischen Tieren und Menschen gezeigt.

Nach Auffüllung von Knochendefekten (Größe: $1,05 \text{ cm}^3$) der Tibia bei 18 Schafen waren auf der Oberfläche des Biomaterials mehrkernige Riesenzellen und Resorptionslakunen nachweisbar, was auf einen Abbau durch Osteoklasten hinweist (Harms et al. 2012).

Im Gegensatz zum ncHA wurden über die Anwendung von npHA deutlich mehr klinische Studien publiziert (Canullo et al. 2009, Canullo et al. 2012, Klein et al. 2009, Kruse et al. 2001, Meier et al. 2008, Wolf et al. 2014).

Canullo et al. 2009 haben in ihrer prospektiven klinischen Studie zum Einsatz von npHA bei der SBEA an 10 Patienten nach der Entnahme und Auswertung der Knochenbiopsien 3 bzw. 6 Monate postoperativ jeweils einen Knochenanteil von 8 % und 48 %, einen KEM-Anteil von 45 % und 28 % und einen Weichgewebsanteil von 47 % und 24 % ermittelt. Es wurde eine Zunahme des Knochenanteils 3 Monate nach der ersten Biopsie sowie eine Verminderung des KEM- und Weichgewebsanteils beobachtet. Das zeigt die Degradation des Materials und die zunehmende Knochenneubildung. Zudem konnte ein schnellerer Umbau des npHA (NanoBone®) im Vergleich zu anderen Knochenersatzmaterialien (β -TCP und DBBM) 3 Monate nach der Augmentation gezeigt werden. Die Verteilung der prozentualen Anteile der Gewebe in den Biopsien ähnelt den Ergebnissen der vorliegenden Studie bei der Entnahme der Biopsie 6 Monate postoperativ.

Die gleiche Arbeitsgruppe führte 2012 SBEA unter Verwendung von npHA an 16 Patienten durch, wobei 3 Monate später eine Knochenbiopsie entnommen wurde. Die histomorphometrischen Ergebnisse zeigten 32,5 % Knochen, 38,3 % KEM-Partikel und 29,2 % Weichgewebe. Im Vergleich zu der Studie von 2009 wurden 6 Monate später $48 \pm 4,6$ % Knochen, $28 \pm 5,3$ % KEM-Partikel und $24 \pm 7,2$ % Weichgewebe gefunden. Biopsien, die 3 Monate postoperativ entnommen wurden, zeigten deutlich weniger lamellären Knochen ($8 \pm 3,3\%$) und einen höheren Anteil an KEM-Partikeln ($45 \pm 5,1\%$) und Weichgewebe ($47 \pm 6,8\%$). Das zeigt, dass je länger ein KEM vor Ort bleibt, desto mehr Knochenneubildung und weniger KEM-Partikel in den Biopsien nachzuweisen sind. Die histomorphometrischen Ergebnisse ähneln den Ergebnissen der vorliegenden Studie, wenn die Entnahme der Biopsie 6 Monaten postoperativ erfolgte.

In der klinischen Studie von Meier et al. (2008) wurde der Einsatz von npHA (NanoBone®) bei der SBEA untersucht. Die histomorphometrische Auswertung der 3 Monate nach SBEA gewonnenen Knochenbiopsien zeigte im Mittelwert einen Anteil neu gebildeten Knochens von 37,7 %, 19,3 % Reste von NanoBone® sowie 43 % Weichgewebe. Diese Ergebnisse waren den in der hier vorgestellten Studie sehr ähnlich. Ein poröses KEM aus einer Kombination von 70 % HA und 30 % β -TCP (Osteon®) verwendeten Kim et al. 2008 an 17 Patienten im Rahmen von SBEA. Der neugebildete Knochen betrug jeweils 4 und 6 Monate nach der Knochenbiopsie 40,6 % und 51,9 %. In einer ähnlichen Studie nach SBEA bei 5 Patienten mittels porösem

HA (Interpore 200®) wurden 20 % neugebildeter Knochen, 33 % KEM und 47 % Bindegewebe beobachtet (Moy et al. 1993).

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer klinischen Untersuchung von Götz et al. (2008) dargestellt. Es wurde histologisch ein sehr frühes Einsprossen von Kapillaren in das npHA beobachtet und ein Netz von kleinen Gefäßen im Granulat nachgewiesen. Die Vaskularisierung beschleunigte die Knochenneubildung, weil die Osteoblasten das Einsprossen der Kapillaren fördern (Abshagen et al. 2009). So bietet npHA ein Gerüst für die Osteoblastenproliferation auf seiner Oberfläche und führt somit zu mehr Knochenneubildung, als es beim DBBM beobachtet wurde (Liu et al. 2011). Bei einer klinischen Studie zeigten Galindo-Moreno et al. (2013) nach 17 SBEA, dass die prozentualen Werte von Knochen, KEM Partikeln (DBBM), Weichgewebe, Osteozyten und Osteoblasten nach 6 Monaten, 3 Jahren und 7 Jahren waren ähnlich. In der vorliegenden Studie wurde die Kapillareinsprossung nicht mittels Immunhistochemie gezeigt, aber es konnte vitaler Knochen mit Gefäßen sowie Osteozyten und Osteoblasten dargestellt werden.

Andererseits ergab sich in einer anderen Studie von Smiler und Holmes (1987), nach SBEA mit porösem HA bei vier Patienten, 23 % Knochenneubildung, 32 % Reste von HA und 45 % Bindegewebe nach 4 bis 5 Monaten Einheilzeit. Die Beobachtungszeit der Osseointegration des KEM war kürzer als in der hier präsentierten Studie. Das könnte den niedrigeren Anteil des neugebildeten Knochens und den höheren Bindegewebeanteil, verglichen mit den von Smiler und Holmes (1987) publizierten Werten erklären. Es wurde eine reduzierte Differenzierung der Bindegewebe festgestellt. Als ideale Einheildauer des KEM nach SBEA wurde von Yildirim et al. (2000) eine Zeit zwischen 6 und 9 Monaten angegeben. Die histomorphologische und histomorphometrische Ergebnisse der hier vorgestellten Studie ähneln denen der oben genannten Studien, bei denen mehrheitlich die Biopsien 6 Monate postoperativ entnommen wurden.

Bei der von Wolf et al. (2014) publizierten klinischen Studie zur SBEA mittels npHA bei 17 Patienten zeigte die histomorphometrische Analyse von 20 Biopsien nach 7 Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den dort untersuchten beiden Altersgruppen (41 bis 52 sowie 66 bis 71 Jahre) bezüglich der Knochenneubildung und der Anwesenheit von Osteoklasten-ähnlichen Zellen nach histochemischer Färbung mit TRAP. Reste von KEM- Partikeln waren in allen Biopsien erkennbar. Es waren keine Entzündungszeichen oder immunologische

Reaktionen vorhanden (Wolf et al. 2014). Auch bei der hier vorgestellten Studie gab es keinen Einfluss des Alters auf die histomorphometrischen Ergebnisse bzw. etwaige Entzündungszeichen.

Bei einer klinischen Studie von Klein et al. 2009 zeigte sich nach mikrocomputertomographischer Analyse von Biopsiekernen eine gute knöcherne Integration des KEM nach SBEA und Knochenbiopsie nach 14 Monaten. Es war lamellärer Knochen in engem Kontakt zu den npHA- Partikeln erkennbar. Die Partikel zeigen eine Biodegradation und gute Vaskularisation. Der Anteil neugebildeten Knochens betrug 37 %, der des verbliebenen KEM 20 % und der des nicht mineralisierten Weichgeweben 43 %, Ergebnisse, die den hier vorgestellten sehr ähneln.

Die Ergebnisse der vier oben genannten in-vivo Studien (Harms et al. 2012, Klein et al. 2009, Kruse et al. 2011 und Schlegel et al. 2009) zeigen, dass NanoBone® als nanoporöses Hydroxylapatit die Kriterien für ein Knochenersatzmaterial erfüllt, vergleichsweise rasch resorbiert wird und eine relativ schnelle Knochenneubildung begünstigt. Man kann hier die Ergebnisse einer in-vivo-Untersuchung mit denen einer klinischen Studie, aufgrund der unterschiedlichen Knochenphysiologie zwischen Tieren und Menschen nicht direkt vergleichen. Außerdem waren die Einheilzeit des Augmentats und der Zeitpunkt der Biopsie nicht immer vergleichbar.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse mehrerer aktueller Übersichtsarbeiten, dass der Erfolg einer SBEA nicht vom verwendeten KEM abhängig ist (Nkenke & Stelzle 2009, Chiapasco et al. 2009, Esposito et al. 2010). Die klinische Studie von Hallman et al. (2002) zeigte keinen signifikanten Unterschied bei den klinischen Ergebnissen für KEM in Kombination mit aK oder bei Einsatz von aK allein (Al-Nawas & Schiegnitz 2014). Diese Schlussfolgerungen wurden von den Ergebnissen der vorliegenden Studie bestätigt. Beide KEM - ncHA und npHA - zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der histomorphologischen, histomorphometrischen und radiographischen Ergebnisse. Beide Materialien scheinen also gleichermaßen für den Einsatz als KEM im Rahmen einer SBEA geeignet.

6.6 Röntgenologische Auswertung

In der Studien von Bae et al. (2010) und Galindo-Moreno et al. (2013) werden unterschiedliche Verfahren bezüglich der Röntgentechnik, der Messvorschriften, der Abstände von Kontrollaufnahmen sowie der Referenzpunkte, auf die die eintretenden Veränderungen angegeben. PSA wurden vermehrt zur Kontrolle und als radiologische Darstellungsform der periimplantären Knochensituation eingesetzt.

In der vorliegenden Studie erfolgte die Vermessung nach Kalibrierung durch Kenntnis der Dimensionierung der eingesetzten Implantate in der postoperativen bzw. nach der Implantatfreilegung angefertigten PSA. Bae et al. (2010) und Galindo-Moreno et al. (2013) verwendeten auch die Methode der Kalibrierung in der PSA durch Bezug auf die Länge des inserierten Implantatkörpers als Referenz.

6.6.1 Einfluss des KEM, der Perforation der Schneider-Membran, der Implantatposition und des Geschlechts auf die Höhe des augmentierten Hartgewebes

In der vorliegenden Studie wies das röntgenologisch erkennbare augmentierte Hartgewebe nach 6 Monaten durchschnittlich einen Höhenverlust von 0,8 mm am mesialen Implantat (Implantat 1) und 0,6 mm am distalen Implantat (Implantat 2) auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Änderungen der Höhe des augmentierten Hartgewebes sechs Monate *post implantationem* zwischen den beiden KEM-Gruppen nCHA und npHA.

In einer retrospektiven Studie von Kim et al. 2014 wies die Höhe des Augmentats eine durchschnittliche Reduzierung nach SBEA und gleichzeitiger Implantation von $3,2 \pm 3,0$ mm nach 3 Jahren Beobachtungszeit auf. Dabei hatten die operativen Methoden, das KEM (DBBM oder allogener Knochen mit oder ohne aK) sowie die auftretenden Komplikationen (Perforation der Kieferhöhlenschleimhaut) keinen signifikanten Einfluss auf die Verweilrate der Implantate (94,7 %). Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete 2009 von einem signifikanten Unterschied in der Resorptionsrate der Augmentatshöhe in Abhängigkeit vom verwendeten KEM (aK allein oder Kombination von aK mit DBBM) (Kim et al. 2009). Die fehlende Korrelation zwischen Perforation der Kieferhöhlenschleimhaut und der Resorptionsrate des Augmentats wurde von der Arbeitsgruppe um Peng et al. (2013) bestätigt.

Nkenke & Stelzle (2009) stellten in ihrer Übersichtsarbeit fest, dass ein Transplantatverlust oder eine mögliche Sinusitis unabhängig vom verwendeten KEM auftritt. Barone et al. (2006) zeigten, dass keine Korrelation zwischen den Komplikationen und dem KEM bei der SBEA besteht. Bezüglich der Einheilzeit wurde die Knochenneubildung 6 Monate postoperativ beobachtet. Die Implantatverweilrate betrug 94,3 %. In der vorliegenden Studie war der Höhenverlust des augmentierten Hartgewebes nicht signifikant verschieden zwischen den KEM-Gruppen, die Ergebnisse somit ähnlich denen der Studie von Kim et al. (2014). Die Perforation der Schneider-Membran beeinflusste die Augmentatshöhe offenbar nicht signifikant (Kim et al. 2014). Dieses Ergebnis wurde von der vorgestellten Studie bestätigt.

Ähnliche Ergebnisse haben Schlegel et al. 2007 präsentiert. Ein Höhenverlust von durchschnittlich 11,7 % nach 6 Monaten wurde festgestellt. Insgesamt gingen im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren 29,1 % der Höhe des augmentierten Hartgewebes verloren.

Kim et al. 2013 berichteten von einer Resorptionsrate von $0,9 \pm 0,9$ mm ein Jahr nach SBEA mit gleichzeitiger Implantation. Die Höhenreduzierung des Augmentats war ähnlich zu den hier präsentierten Ergebnissen.

Hatano et al. 2004 zeigten bei der Untersuchung nach SBEA und Insertion von 294 Implantaten bei 191 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren, dass der überwiegende Augmentatshöhenverlust innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre nach der Augmentation auftritt. Es wurde geschlussfolgert, dass die Repneumatisation des Sinus maxillaris zum größten Teil in den ersten 2 bis 3 Jahren stattfindet und sich danach stabilisiert. Wichtig für die Erfolgsrate der Implantate waren ein stabiles KEM und der Erhalt der Augmentatshöhe.

In der vorliegenden Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Höhenreduzierung des Augmentats zwischen Männern und Frauen. Kontroverse Ergebnisse zeigten einige Studien (Kim JH, Kim YK & Bae JH 2013 und Peng et al. 2013), bei denen eine signifikant höhere Resorptionsrate bei Männern als bei Frauen zu beobachten war.

Canullo et al. 2012 berichteten, nach SBEA mittels npHA (NanoBone®) nach einer Einheilzeit von 3 Monaten und einer Restknochenhöhe zwischen 1 bis 4 mm, eine Höhe des augmentierten Hartgewebes im Sinus maxillaris von $13,8 \pm 1,3$ mm, mit einem Gewinn von durchschnittlich 11 mm. Bae et al. 2010 zeigten keine Korrelation der Höhenreduzierung des Augmentats mit dem marginalen Abbau des

periimplantären Knochens. Die Reduzierung der Augmentatshöhe war innerhalb der zwei Gruppen (einzeitiges und zweizeitiges Vorgehen) statistisch nicht signifikant. Ein Jahr postoperativ wurde eine Höhenreduzierung des Augmentats von ca. 0,9 mm beobachtet. Garlini et al. (2010) zeigten eine Reduzierung der Augmentatshöhe von durchschnittlich 1,8 mm (0 bis 4 mm), gemessen apikal des Implantats, nach einem Nachuntersuchungszeitraum von 11 Jahren. Es wurde ein Höhengewinn des Hartgewebes am Boden der Kieferhöhle von durchschnittlich 15 mm (Spannweite 11 bis 18,5 mm) nach Augmentation mittels 88 % HA und 9,5 % Kollagen mit Glukosaminen berichtet (Garlini et al. 2010).

In der hier vorgestellten Studie war der Beobachtungszeitraum der Höhe des augmentierten Hartgewebes von der Implantation bis zur Freilegung des Implantats mit 6 Monaten geringer als in vergleichbaren Studien. Bei der Mehrheit der Studien wurde die Resorptionsrate bzw. Reduzierung der Augmentatshöhe nach der prothetischen Belastung der Implantate gemessen (Kim et al. 2014, Schlegel et al. 2007).

Zusammenfassend hatte die Art des Knochenersatzmaterials und die Perforation der Kieferhöhlenschleimhaut auf die Augmentatshöhe keinen signifikanten Einfluss. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Höhenreduzierung des Augmentats zwischen Männern und Frauen sowie bezüglich der Implantatposition zwischen mesialem und distalem Implantat.

6.6.2 Einfluss des Rauchens auf die Augmentatshöhe

Das Rauchen hatte in der hier vorgestellten Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Reduzierung der Höhe des Augmentats. 7 der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Raucher. Prinzipiell wurde bei allen – auch den nicht rauchenden – Patienten entsprechend dem Studienprotokoll eine *perioperative* antiinfektiöse Therapie durchgeführt. Damit wurde den Empfehlungen aus einer Übersichtsarbeit von Sharaf & Dodson (2011) gefolgt, nach denen eine *perioperative* antiinfektiöse Therapie die Misserfolgsrate der Implantate verringert. Barone et al. (2006) beobachteten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Häufigkeit von Infektionen. Galindo-Moreno et al. 2012 zeigten, dass das Rauchen und der Alkoholabusus einen negativen Einfluss auf die Neubildung vitalen Knochens bei der SBEA haben. Der negative Einfluss des Rauchens ist auf die verringerte Sauerstoffkapazität der Erythrozyten, Veränderungen in der

Mikrozirkulation, Wirkung auf Fibroblasten und Bindegewebe und Wirkungen auf die Chemotaxis und die Adhäsion bzw. Phagozytose der Leukozyten (Barone et al. 2006, Levin et al. 2004) zurückzuführen.

In der vorliegenden Studie hatte das Rauchen auf die Stabilität der Augmentatshöhe keinen signifikanten Einfluss.

6.6.3 Einfluss der präoperativen gemessenen Restknochenhöhe auf die Augmentatshöhe

In der vorliegenden Studie wurden 32 Implantate bei einer RKH von weniger als 6 mm und 56 Implantate bei einer RKH von mindestens 6 mm inseriert. Die RKH beeinflusst nicht den Höhenverlust des Augmentats an beiden Implantationsorten 1 (mesiale Position) ($p = 0,416$) und 2 (distale Position) ($p = 0,756$) bzw. die mesiale und distale Position.

Peng et al. (2013) zeigten eine signifikante Relevanz zwischen der RKH und dem Abbau des KEM. Die Implantate wurden bezüglich der RKH in zwei Gruppen eingeteilt; 42 Implantate mit einer RKH von über 4 mm und 22 Implantate mit einer RKH von weniger als 4 mm. Es wurde ein signifikant ($p < 0,05$) höherer Abbau bei der Gruppe mit der RKH von über 4 mm festgestellt.

Kim et al. 2013 zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Restknochenhöhe und der Resorptionsrate des Augmentats. Die Restknochenhöhe betrug *präoperativ* 5,2 mm im Durchschnitt, direkt *postoperativ* 17,5 mm und ein Jahr später 16,6 mm. Die Erfolgsrate betrug 92 %, die Verweilrate der Implantate 100 %.

Ein weiteres Ziel der Studie war zu zeigen, ob die Restknochenhöhe einen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens der Perforation der Schneider-Membran spielte. Das wurde nicht bestätigt, da nur eine Perforation auftrat. Laut Jensen et al. (1998) spielt die RKH eine signifikante Rolle für die Verweilrate der Implantate bei der SBEA. Pjetursson et al. (2009) bestätigten dies in ihrer Studie. Die kumulative Implantatverweilrate nach einer mittleren Beobachtungszeit von 3,2 Jahren betrug 97,4 %. In Bezug auf die Ausgangssituation konnte eine Verweilrate von 91,3 % bei einer Restknochenhöhe unter 4 mm, 90 % bei einer Restknochenhöhe zwischen 4 und 5 mm und 100 % bei mehr als 5 mm festgestellt werden.

Del Fabbro et al. 2004 zeigten, dass die Restknochenhöhe eine der wichtigsten Faktoren für die Implantatverweilrate ist. In diesem Review sowie in den Reviews von Wallace & Froum 2003 und Fugazzoto & Vlassis 2007 wurde eine

Implantatverweilrate von 97,01 %, trotz einer Restknochenhöhe von 1 bis 4 mm, beobachtet.

Peleg et al. 2006 zeigten eine kumulative Implantatverweilrate von 97,9 % nach 9 Jahren Beobachtungszeit. 20,4 % der Implantate wurden im stark atrophierten posterioren Oberkiefer mit einer Restknochenhöhe unterhalb des Sinus maxillaris von mindestens 1 bis 2 mm und nach einer Einheilzeit von 6 bis 10 Monaten inseriert. Die Implantate wurden drei Gruppen bezüglich der Restknochenhöhe zugeteilt (Gruppe 1: 1 bis 2 mm, Gruppe 2: 3 bis 5 mm, Gruppe 3: > 5 mm). 2 Implantate (4,1 %) in der Gruppe 1 waren nicht osseointegriert. Als mögliche Ursache wurde die Präparation eines größeren lateralen Fensters und somit der fehlende autogene Knochen vor Ort vermutet.

Felice et al. 2014 berichteten über ein erhöhtes Implantatverlustrisiko bei SBEA und gleichzeitiger Implantation bei einer RKH von 1 bis 3 mm. Ein Jahr nach Belastung verloren die Patienten 1 mm von periimplantären Knochen im Vergleich zu dem zweizeitigen Vorgehen (0,93 mm). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Kan et al. 2002 berichteten, dass die initiale Knochenhöhe für die Implantatprognose keine wesentliche Rolle spielte. Bei einem Ausgangsknochenangebot von unter oder gleich 4 mm lag die Implantaterfolgsrate bei 88,1 %, bei über 4 mm bei 90,9 %.

Die RKH scheint den Höhenverlust des Augmentats nicht signifikant zu beeinflussen.

6.6.4 Vertikaler Abbau des Limbus alveolaris mesial und distal

Es wurde ein eventueller Knochenabbau am Implantat, röntgenologisch feststellbar am Tag der Implantatfreilegung, gemessen. An der mesialen Implantatposition trat bei 5 Patienten (11,4 %) und an der distalen Position bei einem Patienten (2,3 %) ein vertikaler Abbau des Limbus alveolaris zum Zeitpunkt der Implantatfreilegung auf. Der Mittelwert am mesialen Implantat betrug 1,9 mm und am distalen Implantat 2 mm. Ähnliche Ergebnisse beobachteten Heinemann et al. 2009. Sie berichteten von einem Abbau von 0,6 mm mesial und 0,5 mm distal im ersten Jahr nach prothetischer Belastung und von einem jährlichen Abbau danach von 0,1 mm mesial und 0,1 mm distal. Eine andere Studie berichtete über mehr marginalen Abbau mesial als distal am Implantat (Calvo-Guirado et al. 2014). Das bedeutet, dass

mesial offenbar häufiger ein Abbau des marginalen Knochens als distal am Implantat auftritt.

Die Erfolgskriterien der Implantate stellten verschiedene Arbeitsgruppen vor. Jahn und d'Hoedt 1992 stellten einen mittleren vertikalen (der Mittelwert zwischen mesialem und distalem Abbau) Knochenabbau von weniger als 30 % der Implantatlänge als Erfolgskriterium vor. Früher berichtete Albrektsson et al. (1986) über einen akzeptablen vertikalen Abbau, der nach dem ersten Jahr unter Belastung weniger als 0,2 mm pro Jahr betragen sollte.

Bae et al. 2010 stellten keinen Unterschied bezüglich des marginalen Knochenabbaus bei fehlender oder vorhandener Perforation der Schneider-Membran fest.

Kim et al. 2008 berichteten von einem marginalen Knochenabbau von 0,7 mm nach einem Jahr prothetischer Belastung. In der Studie von Kim et al. 2013 betrug der mittlere marginale Abbau des periimplantären Knochens ein Jahr nach prothetischer Belastung $0,2 \pm 0,3$ mm. Peng et al. 2013 präsentierten einen mittleren Abbau von 1,3 mm nach einer Beobachtungszeit von 2,7 Jahren nach prothetischer Belastung. Es wurde ein vermehrter progressiver Abbau des marginalen Knochens von mehr als 2 mm bei zwei Patienten mit chronischer Sinusitis maxillaris und bei einem Patienten nach Perforation der Schneider-Membran beobachtet. In der vorgestellten Untersuchung wurde keine Korrelation zwischen der Reduktion des periimplantären marginalen Knochenlevels und einer Perforation der Schneider-Membran festgestellt. Darüber hinaus beeinflusst die Art des KEM den vertikalen Abbau des periimplantären Limbus alveolaris nicht signifikant.

Die Mehrheit der Studien berichtet über einen marginalen Knochenabbau mindestens ein Jahr nach prothetischer Versorgung und Belastung der Implantate. Die vorgestellten Werte des vertikalen periimplantären marginalen Knochenabbaus bei insgesamt 6 Patienten (13,7 %) wurden zum Zeitpunkt der Implantatfreilegung gemessen, bevor die prothetische Rehabilitation stattfand. Der marginale Knochenabbau, horizontal und vertikal, sollte nach der prothetischen Versorgung und Belastung in regelmäßigen Abständen gemessen werden. Nur dann wären die gemessenen Werte auch über einen längeren Zeitraum vergleichbar zu denen von anderen Studien.

6.6.5 Einfluss der Dicke der vestibulären Knochenlamelle im Bereich des Zugangsfensters auf die Augmentatshöhe

In der Literatur sind Untersuchungen zum Einfluss der Dicke der vestibulären Knochenlamelle im Bereich des Zugangsfensters auf die Heilung bzw. Osseointegration des Implantats und Augmentats bislang nicht publiziert worden. In der vorliegenden Studie ergab sich bei der Auswertung der Höhenreduzierung des Augmentats in Abhängigkeit von der Dicke der vestibulären Knochenlamelle, dass die röntgenologisch darstellbare Differenz der Augmentatshöhe umso größer war, je dünner die Dicke der Knochenlamelle war. Als mögliche Ursachen hierfür kann die geringere Vaskularisation und kapilläre Einsprossung der knöchernen Umgebung des Sinus maxillaris in das augmentierte Gebiet bei dünnerer vestibulärer Knochenlamelle diskutiert werden. Hinsichtlich des Einflusses der Dicke der vestibulären Knochenlamelle auf den prozentualen Knochenanteil in den entnommenen Gewebeproben wurde keine Korrelation beobachtet.

Lediglich die Größe des lateralen Fensters beeinflusst die Knochenneubildung: ein größeres Zugangsfenster beeinflusste die Knochenneubildung negativ (Avila-Ortiz et al. 2012).

Zusammenfassend wurde ein Einfluss der Dicke der vestibulären Knochenlamelle auf die Augmentatshöhe nur am mesialen Implantat bestätigt. Die Dicke hatte auf den prozentualen Anteil bei der Knochenneubildung keinen signifikanten Einfluss.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die implantat-prothetische Rehabilitation mit simultaner SBEA im posterioren atrophierten Oberkiefer unter Verwendung von autologem Knochen oder einer Kombination von autologem Knochen und KEM oder bei ausschließlicher Verwendung von KEM ist eine evidenzbasierte Therapieoption. KEM nehmen einen hohen Stellenwert ein, da sie eine attraktive Alternative zum körpereigenen (autologen) oder allogenen Knochentransplantat darstellen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, zwei synthetische KEM (ncHA und npHA) beim Einsatz zur SBEA im Rahmen von implantat-prothetischen Rehabilitationen verkürzter oder unterbrochener Zahnreihen im posterioren Oberkiefer histomorphologisch und histomorphometrisch im Hinblick darauf zu untersuchen, ob sich die beiden KEM hinsichtlich der Anteile an Knochen, KEM und Weichgewebe nach einer Liegedauer von 6 Monaten unterscheiden. Zudem sollte untersucht werden, ob nach 6 Monaten zwischen den beiden KEM ein Unterschied bezüglich der radiografisch feststellbaren Höhe des augmentierten Hartgewebes besteht.

Insgesamt wurden 45 Patienten im Rahmen der klinischen prospektiven Studie behandelt, ein Patient wurde nach einem frühen Implantatverlust von den weiteren Untersuchungen ausgenommen. Somit wurden 44 Patienten einbezogen, bei denen insgesamt 88 Schraubenimplantate der Längen 11 oder 13 mm (Camlog®) mit einem einheitlichen Durchmesser (4,3 mm) mit mikrostrukturerter Oberfläche (Promote plus®) unter simultaner SBEA mit lateralem Zugang zum Einsatz kamen. Als Augmentationsmaterial kamen dabei ncHA (Ostim®) oder npHA (NanoBone®) zum Einsatz. Die Zuordnung des KEM und der Implantatlängen erfolgte randomisiert. Die unbelastete Einheilzeit der Implantate und des KEM betrug 6 Monate. Die Knochenbiopsien wurden bei der Implantatfreilegung aus dem Bereich des lateralen Zugangsfensters – also ausschließlich aus dem augmentierten Bereich - entnommen. Zur histomorphologischen sowie histomorphometrischen Auswertung kamen 44 Biopsien.

Die histomorphometrische Analyse der vorliegenden Untersuchung zeigt, dass die Anteile an neu gebildetem Knochen, Resten von KEM bzw. Weichgewebe zwischen den beiden untersuchten Materialien keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Histomorphologisch zeigten sich keine Zeichen von Entzündungen im Bereich der

Augmentate. Beide KEM unterstützten die Knochenneubildung, waren jedoch nach 6 Monaten noch nicht vollständig resorbiert.

Alle eingesetzten Implantate waren zum Zeitpunkt der Freilegung klinisch osseointegriert und zeigten röntgenologisch keine periimplantären Transluzenzen. Dislokationen des Knochenersatzmaterials waren röntgenologisch nicht festzustellen. In der radiologischen Auswertung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede sowohl bei dem Vergleich des Höhenverlustes des augmentierten Gewebes zwischen der mesialen und distalen Implantatposition als auch in Bezug auf die verwendeten KEM. Das Geschlecht spielte dabei auch keine Rolle in der Höhenreduzierung des Augmentats. Das Rauchen sowie die Restknochenhöhe beeinflussten nicht den Höhenverlust des Augmentats.

Je dünner die vestibuläre Knochenlamelle im Bereich des Zugangsfensters über die faziale Kiefenhöhlenwand war, desto größer stellte sich die röntgenologisch dargestellte Differenz der Höhe des augmentierten Hartgewebes dar. Innerhalb der KEM-Gruppen wies das mesiale Implantat häufiger einen vertikalen Abbau des marginalen Knochens im Zeitpunkt der Implantatfreilegung auf.

In der hier vorgestellten Studie erfüllten beide untersuchten KEM (ncHA und npHA) beim Einsatz zur SBEA die Forderungen nach Biokompatibilität, Osseointegration und Osteokonduktion. Schlussfolgend wurde die primäre Haupthypothese, dass sich das augmentierte Hartgewebe nach Einsatz der beiden Knochenersatzmaterialien ncHA und npHA hinsichtlich der Anteile an Knochen, KEM und Weichgewebe nach einer Liegedauer von 6 Monaten nicht unterscheidet, bestätigt. Darüber hinaus wurden zwei von den sekundären Hypothesen (Reduzierung der Höhe des augmentierten Hartgewebes, Ausschluss eines vertikalen Abbaus des marginalen Limbus alveolaris mesial und distal zum Zeitpunkt der Implantatfreilegung) abgelehnt. Die sekundäre Hypothese, dass keiner durchgehenden periimplantären Transluzenz bei der Freilegung erkennbar ist, wurde an allen Implantaten bestätigt.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abshagen K, Schrodi I, Gerber T, Vollmar B. In vivo analysis of biocompatibility and vascularization of the synthetic bone grafting substitute NanoBone. *J Biomed Mater Res* 2009;91(2):557-566.
2. Abukawa H, Papadaki M, Abulikemu M, Leaf J, Vacanti JP, Kaban LB, Troulis Maria J. The engineering of craniofacial tissues in the laboratory: a review of biomaterials for scaffolds and implant coatings. *Dent Clin North Am* 2006;50(2):205-216.
3. Aghaloo TL, Amantea CM, Cowan CM, Richardson JA, Wu B, Parhami F, Tetradis S. Oxysterols enhance osteoblast differentiation in vitro and bone healing in vivo. *J Orthop Res* 2007a;25:1488–1497.
4. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007b;22:49-70.
5. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Ericson RA. The long-term efficiency of currently used dental implants: A review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1986;1(1):11-25.
6. Al-Nawas B, Schiegnitz E. Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7(2):219-34.
7. Ardekian L, Oved-Peleg E, Mactei EE, Peled M. The clinical significance of sinus membrane perforation during augmentation of the maxillary sinus. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:277.
8. Artoss: Produktinformationen zu NanoBone® www.artoss.com, Informationsbroschüre 2015
9. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol.* 2000;71(6):1015-23.

10. Artzi Z, Nemcovsky CE, Tal H, Dayan D. Histopathological morphometric evaluation of 2 different hydroxyapatite-bone derivatives in sinus augmentation procedures: a comparative study in humans. *J Periodontol* 2001;72:911–920.
11. Artzi Z, Kozlovsky A, Nemcovsky CE, Weinreb M. The amount of newly formed bone in sinus grafting procedures depends on tissue depth as well as the type and residual amount of the grafted material. *J Clin Periodontol* 2005;32(2):193-199.
12. Avila-Ortiz G, Wang HL, Galindo-Moreno P, Misch CE, Rudek I, Neiva R. Influence of lateral window dimensions on vital bone formation following maxillary sinus augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012;27(5):1230-1238.
13. Bae JH, Kim YK, Kim SG, Yun PY, Kim JS. Sinus bone graft using new alloplastic bone graft material (Osteon)-II: clinical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(3):14-20.
14. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993;8(6):609-15.
15. Barone A, Santini S, Sbordone L, Crespi R, Covani U. A clinical study of the outcomes and complications associated with maxillary sinus augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21(1):81-85.
16. Barone A, Ricci M, Grassi RF, Nannmark U, Quaranta A, Covani U. A 6-month histological analysis on maxillary sinus augmentation with and without use of collagen membranes over the osteotomy window: randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(1):1-6.
17. Becker W, Schenk R, Higuchi K, Lekholm U, Becker BE. Variations in bone regeneration adjacent to implants augmented with barrier membranes alone or with demineralized freeze-dried bone or autologous grafts: a study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10(2):143-154.
18. Becker J: Zahnärztliche Mitteilung zum Risiko der Krankheitsübertragung durch xenogene Knochenersatzmaterialien in der Implantologie und Parodontologie. *Wissenschaftliche Mitteilung der DGZMK* 2006.

18. Becker ST, Terheyden H, Steinriede A, Behrens E, Springer I, Wiltfang J. Prospective observation of 41 perforations of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(12):1285-1289.
19. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B, Wagner W. Diabetes mellitus -- ein Risikofaktor für enossale Implantate im zahnlosen Unterkiefer? Ergebnisse einer kontrollierten Studie über 5 Jahre. *DZZ* 1998;5:53.
20. Bellhouse DR: Area estimation by point-counting techniques. *Biometrics* 1981;37:303–312.
21. Bereiter H, Melcher GA, Gautier E, Huggler AH. Erfahrungen mit Bio-Oss, einem bovinen Apatit, bei verschiedenen klinischen Indikationsbereichen. In: Huggler A.H., Kuner E.H. (Hrsg.) *Aktueller Stand beim Knochenersatz. Hefte zur Unfallheilkunde.* 1991, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 117-126.
22. Beuer S: Eine schonende Methode im atrophierten Kieferkamm. *Z Oral Implant* 10.Jahrgang 2014;2:94-100.
23. Bezrukov VM, Grigoryants LA, Zuev VP, Pankratov AS. Surgical treatment of cysts of the jaws using ultrahighly dispersed hydroxyapatite. *Stomatol (Mosk)* 1998;77:31-35.
24. Blanchaert R. Implants in the medically challenged patient. *Dent Clin North Am* 1998;42(1):35–45.
25. Blanton PL, Biggs NL. Eighteen hundred years of controversy: the paranasal sinuses. *Am J Anat* 1969;12:135-148.
26. Block MS, Kent JN. Sinus augmentation for dental implants: The use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1281-1286.
27. Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S. Retrospective analysis of one-stage maxillary sinus augmentation with endosseous implants. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1996;11(4):512-521.

28. Boenninghaus HJ, Lenarz T. Nase, Nebenhöhlen und Gesicht. Anatomie und Physiologie In: HNO. Hrsg: Boenninghaus HJ, Lenarz T Kapitel 6, S 127-128, 13. Auflage Springer (2007).
29. Boyne P, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Maxillofac Surg* 1980;38:613-616.
30. Brandt J, Henning S, Michler G, Hein W, Bernstein A, Schulz M. Nanocrystalline hydroxyapatite for bone repair: an animal study. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(1):283-294.
31. Buck BE, Resnick L, Shah SM, Malinin TI. Human immunodeficiency virus cultured from bone. Implications for transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(251):249-253.
32. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instr Course Lect*. 1996;45:371-386.
33. Busenlechner D, Tangl S, Mair B, Fugger G, Gruber R, Redl H, Watzek G. Simultaneous in vivo comparison of bone substitutes in a guided bone regeneration model. *Biomaterials* 2008;29(22):3195-3200.
34. Busenlechner D, Huber CD, Vasak C, Dobsak A, Gruber R, Watzek G: Sinus augmentation analysis revised: the gradient of graft consolidation. *Clin Oral Impl Res* 2009;20(10):1078-1083.
35. Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54(4):420-432.
36. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Impl Res* 1998;9:137–150.
37. Callister W, Rethwisch G. Polymerstrukturen. In: *Materialwissenschaften und Werkstofftechnik: Eine Einführung* In: *Curriculum Zahnärztliche Chirurgie Band 1*. Hrsg.: Michael Scheffler, Kapitel 14, 489- 521, John Wiley & Sons (2013)

38. Calvo-Guirado JL, Gómez-Moreno G, Delgado-Ruiz RA, Maté Sánchez de Val JE, Negri B, Ramírez Fernández MP. Clinical and radiographic evaluation of osseotite-expanded platform implants related to crestal bone loss: a 10-year study. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(3):352-358.
39. Canullo L, Dellavia C, Heinemann F. Maxillary sinus floor augmentation using a nano-crystalline hydroxyapatite silica gel: case series and 3-month preliminary histological results. *Ann Anat.* 2009;194(2):174-178.
40. Canullo L, Patacchia O, Sisti A, Heinemann F. Implant restoration 3 months after one stage sinus lift surgery in severely resorbed maxillae: 2-year results of a multicenter prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(3):412-420.
41. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(2):137-143.
42. Carmagnola D, Abati S, Celestino S, Chiapasco M, Bosshardt D, Lang NP. Oral implants placed in bone defects treated with Bio-Oss, Ostim-Paste or PerioGlas: an experimental study in the rabbit tibiae. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(12):1246-1253.
43. Carter DH, Sloan P, Brook IM, Hatton PV. Role of exchanged ions in the integration of ionomeric (glass polyalkenoate) bone substitutes. *Biomaterials* 1997;18(6):459-466.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Epidemiologic Notes and Reports Transmission of HIV through Bone Transplantation: Case Report and Public Health Recommendations. *MMWR* 1988;37(39):597-599.
45. Chan MF, Howell RA, Cawood JI. Prosthetic rehabilitation of the atrophic maxilla using pre-implant surgery and endosseous implants. *Br Dent J* 1996;181:51-58.
46. Chanavaz M: Maxillary Sinus: Anatomy, Physiology, Surgery, and Bone Grafting Related to Implantology - Eleven Years of Surgical Experience (1979-1990). *J Oral Impl* 1990;16:199-209.

47. Chanavaz M: Sinus graft procedures and implant dentistry: a review of 21 years of surgical experience (1979–2000). *Implant Dent* 2000;9(3):197-206.
48. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M. Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(2):136-159.
49. Chiapasco M, Zaniboni M, Rimondini L. Dental implants placed in grafted maxillary sinuses: a retrospective analysis of clinical outcome according to the initial clinical situation and a proposal of defect classification. *Clin Oral Implants Res* 2008;19(4):416-428.
50. Chiapasco M, Zaniboni M. Methods to treat the edentulous posterior maxilla: implants with sinus grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(4):867-871.
51. Chitsazi MT, Shirmohammadi A, Faramarzie M, Pourabbas R, Rostamzadeh An. A clinical comparison of nano-crystalline hydroxyapatite (Ostim) and autogenous bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(3):448-453.
52. Chris Arts JJ, Verdonschot N, Schreurs BW, Buma P. The use of a bioresorbable nano-crystalline hydroxyapatite paste in acetabular bone impaction grafting. *Biomaterials* 2006;27(7):1110-1118.
53. Clavero J, Lundgren S. Ramus or chin grafts for maxillary sinus inlay and local onlay augmentation: comparison of donor site morbidity and complications. *Clin Impl Dent Relat Res* 2003;5:154-160.
54. Clementini M, Rossetti PH, Penarrocha D, Micarelli C, Bonachela WC, Canullo L. Systemic risk factors for peri-implant bone loss: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(3):323-34
55. Conrad EU, Gretch DR, Obermeyer KR, Moogk MS, Sayers M, Wilson JJ, Strong MD. Transmission of the hepatitis- C virus by tissue transplantation. *J Bone Joint Surg* 1995;77:214–224.
56. Daftari TK, Whitesides TE, Heller JG, Goodrich AC, McCarey BE, Hutton WC. Nicotine on the revascularization of bone graft. An experimental study in rabbits. *Spine* 1994;19:904-911.

57. de Groot K. Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials* 1980;1:47-50.
58. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24(6):565-577.
59. Dingeldein E, Strauß A, Donath K. Untersuchungen zum Einfluss von Ostim auf die Knochenheilung bei Kaninchen und zur Biokompatibilität von Kalziumsulfatkugeln mit Ostim. 1999 Internal Report, Coripharm GmbH & Co.
60. Dingeldein E, Engart B. Ostim® -Paste Produktinformation. Osartis GmbH & Co. KG, Obernburg (2001).
61. Draf W: Endoskopische Anatomie und Pathologie der Nasennebenhöhlen. In: Endoskopie der Nasennebenhöhlen. Technik, typische Befunde, therapeutische Möglichkeiten. Hrsg: Draf W Mit e. Geleitw. von Kley W. Kapitel IIA, S 27-29 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1978).
62. Drettner B. Pathophysiology of paranasal sinuses with clinical implications. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1980;5(4):277-284.
63. Duttenhoefer F, Souren C, Menne D, Emmerich D, Schön R, Sauerbier S. Long-term survival of dental implants placed in the grafted maxillary sinus: systematic review and meta-analysis of treatment modalities. *PLoS One.* 2013;8(9):e75357.
64. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, Worthington H, Coulthard P. Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol.* 2010;3(1):7-26.
65. Felice P, Pistilli R, Piattelli M, Soardi E, Barausse C, Esposito M. 1-stage versus 2-stage lateral sinus lift procedures: 1-year post-loading results of a multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7(1):65-75.
66. Friedmann A, Strietzel FP, Marezki B, Pitaru S, Bernimoulin J-P. Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane

- compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Impl Res* 2002;13:587-594.
67. Fugazzotto PA, Vlassis J. Report of 1633 implants in 814 augmented sinus areas in function for up to 180 months. *Implant Dent* 2007;16:369–378.
 68. Galindo-Moreno P, Avila G, Fernández-Barbero JE, Aguilar M, Sánchez-Fernández E, Cutando A, Wang HL. Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(3):376-382.
 69. Galindo-Moreno P, Moreno-Riestra I, Ávila-Ortiz G, Padial-Molina M, Gallas-Torreira M, Sánchez-Fernández E, Mesa F, Wang HL, O'Valle F. Predictive factors for maxillary sinus augmentation outcomes: a case series analysis. *Implant Dent*. 2012;21(5):433-440.
 70. Galindo-Moreno P, Hernández-Cortés P, Mesa F, Carranza N, Juodzbalys G, Aguilar M, O'Valle F. Slow resorption of anorganic bovine bone by osteoclasts in maxillary sinus augmentation. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013;15(6):858-866.
 71. Garg AK: Knochen: Biologie, Gewinnung, Transplantation in der zahnärztlichen Implantologie. Hrsg: Quintessenz Verlag–GmbH (2005).
 72. Garlini G, Redemagni M, Donini M, Maiorana C. Maxillary sinus elevation with an alloplastic material and implants: 11 years of clinical and radiologic follow-up. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):1152-1157.
 73. Gerber T, Holzhüter G, Götz W, Bienengraber V, Henkel KO, Rumpel E. Nanostructuring of Biomaterials – A Pathway to Bone Grafting Substitute Eur J Trauma 2006;32:132–140.
 74. Gerlach KL, Niehues D. Die Behandlung der Kieferzysten mit einem neuartigen nanopartikularen Hydroxylapatit. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2007;11:131–137.
 75. Götz W, Gerber T, Michel B, Lössdorfer S, Henkel KO, Heinemann F. Immunohistochemical characterization of nanocrystalline hydroxyapatite silica gel (NanoBone) osteogenesis: a study of biopsies from human jaws. *Clin Oral Impl Res* 2008;19:1016-1026.

76. Götz W, Lenz S, Reichert C, Henkel KO, Bienengräber V, Pernicka L, Gundlach KK, Gredes T, Gerber T, Gedrange T, Heinemann F. A preliminary study in osteoinduction by a nano-crystalline hydroxyapatite in the mini pig. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010;48(4):589-96.
77. Grigor'ian AS, Grigor'iants LA, Podoinikova MN. The surgical treatment of jaw cysts using hydroxyapatite with an ultrahigh degree of dispersity. *Stomatol (Mosk)* 2000;79:9-12.
78. Gross UM, Strunz V. Surface staining of sawed sections of undecalcified bone containing alloplastic implants. *Stain Technology* 1977;52:217–219.
79. Hämmerle CH, Jung RE, Feloutzis A. A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. *J Clinical Periodontol* 2002;29(3):226-231.
80. Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17(5):635–643.
81. Harms C, Helms K, Taschner T, Stratos I, Ignatius A, Gerber T, Lenz S, Rammelt S, Vollmar B, Mittlmeier T. Osteogenic capacity of nanocrystalline bone cement in a weight-bearing defect at the ovine tibial metaphysis. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:2883-2889.
82. Hatano N, Shimizu Y, Ooya K. A clinical long-term radiographic evaluation of graft height changes after maxillary sinus floor augmentation with a 2:1 autogenous bone/xenograft mixture and simultaneous placement of dental implants. *Clin Oral Impl Res* 2004;15:339–345.
83. Heinemann F, Mundt T, Biffar R, Gedrange T, Götz W. A 3-year clinical and radiographic study of implants placed simultaneously with maxillary sinus floor augmentations using a new nanocrystalline hydroxyapatite. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(8):91-97.

84. Heinz B, Jepsen S. Ostim® in der Behandlung von knöchernen Parodontaldefekten. Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie. *J Clin Periodontol* 2006;33:53.
85. Heinz B, Kasaj A, Teich M, Jepsen S. Clinical effects of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of intrabony periodontal defects: a randomized controlled clinical study. *Clin Oral Invest* 2010;14(5):525-531.
86. Hernández-Alfaro F, Torradeflot MM, Marti C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures. *Clin Oral Impl Res.* 2008;19:91-98.
87. Heraeus-Kulzer: Produktinformationen zu Ostim® www.heraeus-kulzer.de, Anwenderinformationsbroschüren (2009)
88. Hitz Lindenmüller I, Lambrecht JTh. Sinusbodenelevation und Implantation – eine retrospektive Untersuchung. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2006;116:142–149.
89. Horch HH, Sader R, Pautke C, Neff A, Deppe H, Kolk A. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(8):708-13.
90. Huang J, Best SM, Bonfield W, Brooks RA, Rushton N, Jayasinghe SN, Edirisinghe MJ. In vitro assessment of the biological response to nano-sized hydroxyapatite. *J Mater Sci Mater Med.* 2004;15(4):441-5.
91. Huang Z, Tian J, Yu B, Xu Y, Feng Q. A bone-like nano hydroxyapatite/collagen loaded injectable scaffold. *Biomed Mater* 2009;4(5):55005 (online Artikel doi: 10.1088/1748-6041/4/5/055005).
92. Huber FX, Belyaev O, Hillmeier J, Kock HJ, Huber C, Meeder PJ, Berger I. First histological observations on the incorporation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste ostim in human cancellous bone. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:50.

93. Huber FX, Hillmeier J, Kock HJ, McArthur N, Huber C, Diwo M, Baier M, Meeder PJ. Filling of metaphyseal defects with nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) for fractures of the radius. *Zentralbl Chir.* Dec 2008;133(6):577-581.
94. Hulbert SF, Morrison SJ, Klawitter JJ. Tissue reaction to three ceramics of porous and nonporous structures. *J Biomed Mater Res* 1972;6:347-374.
95. Hürzeler MB, Kirsch A, Ackermann KL, Quiñones CR. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with dental implants in the augmented maxillary sinus: a 5-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1996;11(4):466-475.
96. Hwang D, Wang H-L. Medical contraindications to Implant Therapy: Part II: Relative contraindications. *Implant Dent.* 2007;16(1):13-23.
97. Iler RK: *The Chemistry of Silica: Solubility, Polymerization, Colloid and Surface Properties and Biochemistry of Silica.* Kapitel 3: Polymerization of Silica, S: 222. John Wiley & Sons. Inc. New York 1. Auflage 1979.
98. Jahn M, d'Hoedt B. Zur Definition des Erfolges bei dentalen Implantaten. *Z Zahnärztl Impl* 1992;8:221-226.
99. Jakse N, Seibert F-J, Lorenzoni M, Eskici A, Pertl C. A modified technique of harvesting tibialcancellous bone and its use for sinus grafting. *Clin Oral Impl Res* 2001;13:488-494.
100. Jensen OT. Guided bone graft augmentation. In Buser D, Dahlin C, Schenk RK (eds): *Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry.* Chicago, IL, Quintessence, 1994, S 235-264.
101. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ. Report of the sinus consensus conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13:11–41.
102. Jungehülsing M: *Der Sinuslift aus der Sicht des HNO-Arztes – Teil 1.* ZMK 2010
103. Junqueira LC, Carneiro J (Hrsg.) *Histologie.* Springer Berlin, Heidelberg, New York (2005).
104. Kan JY, Rungcharassaeng K, Lozada JL, Goodacre CJ. Effects of smoking on implant success in grafted maxillary sinuses. *J Prosthet Dent* 1999;82:307-311.

105. Kan JY, Rungcharassaeng K, Kim J, Lozada JL, Goodacre CJ. Factors affecting the survival of implants placed in grafted maxillary sinuses: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2002;7(5):485-489.
106. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007;19(4):513-21.
107. Kaptein ML, de Putter C, de Lange GL, Blijdorp PA. Survival of cylindrical implants in composite grafted maxillary sinuses. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(12):1376-1380.
108. Kaptein ML, De Lange GL, Blijdorp PA. Peri-implant tissue health in reconstructed atrophic maxillae: report of 88 patients and 470 implants. *J Oral Rehabil* 1999;26(6):464-474.
109. Karabuda C, Arisan V, Özyuvaci H. Effects of sinus membrane perforations on the success of dental implants placed in the augmented sinus. *J Periodontol.* 2006;77(12):1991-1997.
110. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials* 2005;26:5474-5491.
111. Kasaj A, Röhrig B, Zafiropoulos GG, Willershausen B. Clinical evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of human periodontal bony defects: a randomized controlled clinical trial: 6-month results. *J Periodontol* 2008;79(3):394-400.
112. Kerschnitzki M, Kollmannsberger P, Burghammer M, Duda G, Weinkamer R, Wagermaier W, Fratzl P. Architecture of the osteocyte network correlates with bone material quality. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013;28(8):1837–1845.
113. Khoury F. Augmentation of the Sinus Floor with Mandibular Bone Block and Simultaneous Implantation: A 6-Year Clinical Investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:557-564.
114. Kilian O, Fuhrmann R, Alt V, Noll T, Coskun S, Dingeldein E, Schnettler R, Franke RP. Plasma transglutaminase factor XIII induces microvessel ingrowth

- into biodegradable hydroxyapatite implants in rats. *Biomaterials* 2005;26(14):1819-1827.
115. Kim YK, Yun PY, Lim SC, Kim SG, Lee HJ, Ong JL. Clinical evaluations of Osteon as a new alloplastic material in sinus bone grafting and its effect on bone healing. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008;86:270-277.
116. Kim YK, Yun PY, Kim SG, Kim BS, Ong JL. Evaluation of sinus bone resorption and marginal bone loss after sinus bone grafting and implant placement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(2):21-28.
117. Kim Y, Nowzari H, Rich SK. Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2013;15(5):645–653.
118. Kim JH, Kim YK, Bae JH. Retrospective clinical study on sinus bone graft and tapered-body implant placement. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2013;39(2):77-84.
119. Kim YK, Kim SG, Kim BS, Jeong KI. Resorption of bone graft after maxillary sinus grafting and simultaneous implant placement. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2014;40(3):117-122.
120. Klawitter JJ, Hulbert SF. Application of porous ceramics for the attachment of load bearing orthopedic applications. *J Biomed Mater Res Symp* 1971;2:161.
121. Klein MO, Gotz H, Duschner H, Wagner W. Bony integration of an alloplastic bone substitute material (NanoBone®) after maxillary sinus augmentation *Z Zahnärztl Impl* 2009;25(4):354-362.
122. Kline RM, Wolfe SA. Complications associated with the harvesting of cranial bone grafts. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:5-13.
123. Klokkevold PR, Han TJ. How do smoking, diabetes, and periodontitis affect outcomes of implant treatment? *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22:173-202.
124. Koeck W, Wagner W (Hrsg). *Implantatmaterialien und Konstruktionprinzipien der Implantate aus chirurgischer Sicht.* In: *Praxis der Zahnheilkunde Band 13 : Implantologie Elsevier Urban & Fischer München (2004).*

125. Kolk A, Handschel J, Drescher W, Rothamel D, Kloss F, Blessmann M, Heiland M, Wolff KD, Smeets R. Current trends and future perspectives of bone substitute materials - from space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):706-18.
126. Kreisler M, Moritz O, Weihe C, d'Hoedt B. Die externe Sinusbodenelevation vor dem Hintergrund der evidenzbasierten Medizin. Teil 1: Allgemeine Aspekte und Einfluss des Augmentationsmaterials auf die Implantatprognose. *Z Zahnärztl Impl* 2006;22:299-323.
127. Kreisler M, Moritz O, Weihe C, d'Hoedt B. Die externe Sinusbodenelevation vor dem Hintergrund der evidenzbasierten Medizin. Teil 2: Sinusliftimmanente und –unabhängige Faktoren und ihr Einfluss auf die Implantatprognose. *Z Zahnärztl Impl* 2007;23:68-86.
128. Kruse A, Jung RE, Nicholls F, Zwahlen RA, Hämmerle CH, Weber FE. Bone regeneration in the presence of a synthetic hydroxyapatite/silica oxide-based and a xenogenic hydroxyapatite-based bone substitute material. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(5):506-511.
129. Kuboki Y, Takita H, Kobayashi D, Tsuruga E, Inoue M, Murata M, Nagai N, Dohi Y, Ohgushi H. BMP-induced osteogenesis on the surface of hydroxyapatite with geometrically feasible and nonfeasible structures: topology of osteogenesis. *J Biomed Mater Res* 1998;39(2):190-199.
130. Kuchler U, Pfingstner G, Busenlechner D, Dobsak T, Reich K, Heimel P, Gruber R. Osteocyte lacunar density and area in newly formed bone of the augmented sinus. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(3):285-289.
131. Laschke MW, Witt K, Pohlemann T, Menger MD. Injectable nanocrystalline hydroxyapatite paste for bone substitution: In vivo analysis of biocompatibility and vascularization. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007;82:494-505.
132. LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;395:81-98.

133. Lekholm U, Zarb GA. In: Patient selection and preparation. Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry. Hrsg.: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T, Quintessence Publishing Company Chicago; 1985 S: 199–209.
134. Levin L, Herzberg R, Dolev E, et al: Smoking and complications of onlay bone grafts and sinus lift operations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:369-373.
135. Liu Q, Douglas T, Zamponi C, Becker ST, Sherry E, Sivananthan S, Warnke F, Wiltfang J, Warnke PH. Comparison of in vitro biocompatibility of NanoBone[®] and BioOss[®] for human osteoblasts. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(11):1259-1264.
137. Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Chaushu G. The use of hydroxylapatite bone cement for sinus floor augmentation with simultaneous implant placement in the atrophic maxilla. A report of 10 cases. *J Periodontol* 2000;71:1187-1194.
138. Meier J, Wolf E, Bienengraber V. Einsatz des synthetischen nanostrukturierten Knochenaufbaumaterials NanoBone bei Sinusbodenelevation. *Implantologie* 2008;16(3):301-314.
139. Mellonig JT. Autogenous and allogeneic bone grafts in periodontal therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3(4):333-352.
140. Mellonig JT, Prewett AB, Moyer MP. HIV inactivation in a bone allograft. *J Periodontol* 1992;63(12):979-983.
141. Mikuni-Takagaki Y, Kakai Y, Satoyoshi M, Kawano E, Suzuki Y, Kawase T, Saito S. Matrix mineralization and the differentiation of osteocyte-like cells in culture. *J Bone Miner Res* 1995;10:231-242.
142. Misch CE, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent* 1993;2(3):158-167.
143. Moghadam HG, Sándor GK, Holmes HH, Clokie CM. Histomorphometric evaluation of bone regeneration using allogeneic and alloplastic bone substitutes. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(2):202-213.
144. Mombelli A & Cionca N. Systematic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Impl Res* 2006;17:97-103.

145. Moreno Vazquez JC, Gonzalez de Rivera AS, Gil HS, Mifsut RS. Complication rate in 200 consecutive sinus lift procedures: guidelines for prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(5):892-901.
146. Mosely LH, Finseth F, Goody M. Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 1978;61:570-575.
147. Moy PK, Lundgren S, Holmes RE. Maxillary sinus augmentation: Histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:857–862.
148. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(4):569-577.
149. Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Radespiel-Tröger M, Kloss F, Neukam F-W. Morbidity of harvesting of chin grafts: a prospective study. *Clin Oral Impl Res* 2001;12:495-502.
150. Nkenke E, Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(4):124-133.
151. Nolan PJ, Freeman K, Kraut RA. Correlation between Schneiderian membrane perforation and sinus lift graft outcome: a retrospective evaluation of 359 augmented sinus. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(1):47-52.
152. Nomura S, Takano-Yamamoto T. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol* 2000;19:91-96.
153. Oh E, Kraut RA. Effect of sinus membrane perforation on dental implant integration: a retrospective study on 128 patients. *Implant Dent.* 2011;20(1):13-19.
154. Pankratov AS, Zuev VP, Alekseeva AN. The use of hydroxyapatite with ultrahigh dispersity in the combined treatment of patients with mandibular fractures. *Stomatologija* 1995;74:22-25.

155. Peleg M, Mazor Z, Garg AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus and simultaneous implant placement in patients with 3 to 5 mm of residual alveolar bone height. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1999;14(4):549-556.
156. Peleg M, Garg AK, Mazor Z. Predictability of simultaneous implant placement in the severely atrophic posterior maxilla: a 9-year longitudinal experience study of 2132 implants placed into 731 human sinus grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:94–102.
157. Peng W, Kim IK, Cho HY, Pae SP, Jung BS, Cho HW, Seo JH. Assessment of the autogenous bone graft for sinus elevation. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2013;39(6):274-282.
158. Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli. A Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:835–840.
159. Pilliar RM, Lee JM, Maniopoulos C. Observations on the Effect of Movement on Bone Ingrowth into Porous-Surfaced Implants. *Clin Orthop* 1986;208:108-113.
160. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. Part I: Lateral approach. *J Clin Periodontol* 2008;35(8):216-240.
161. Pjetursson BE, Rast C, Brägger U, Schmidlin K, Zwahlen M, Lang NP. Maxillary sinus floor elevation using the (transalveolar) osteotome technique with or without grafting material. Part I: implant survival and patient's perception. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:667-676
162. Price AM, Nunn M, Oppenheim FG, Van Dyke TE. De novo bone formation after the sinus lift procedure. *J Periodontol*. 2011;82(9):1245-1255.
163. Pruss A, Kao M, Kiesewetter H, von Versen R, Pauli G. Virus safety of avital bone tissue transplants: evaluation of sterilization steps of spongiosa cuboids using a peracetic acid-methanol mixture. *Biologicals*. 1999;27(3):195-201.

164. Pruss A, Göbel UB, Pauli G, Kao M, Seibold M, Mönig HJ, Hansen A, von Versen R. Peracetic acid-ethanol treatment of allogeneic avital bone tissue transplants--a reliable sterilization method. *Ann Transplant*. 2003;8(2):34-42.
165. Raghoobar GM, Batenburg RH, Timmenga NM, Vissink A, Reintsema H. Morbidity and complications of bone grafting of the floor of the maxillary sinus for the placement of endosseous implants. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999;3(1):65-69.
166. Raghoobar GM, Louwse C, Kalk WWI, Vissink A. Morbidity of chin bone harvesting. *Clin Oral Impl Res* 2001;12:503-507.
167. Reinert S. Odontogene Kieferhöhlenerkrankungen. In: *Mund- Kiefer Gesichtschirurgie* Hrsg.: Horch HH. Kapitel 7, 224-2274, 4. Auflage. Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag (2007).
168. Revell PA. Histomorphometry of bone. *J Clin Pathol* 1983;36:1323-1331.
169. Richter EJ. Implantate in der Zahnheilkunde. Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK. *Dtsch Zahnärztl Z* 2005;60:915-916.
170. Roberts WE, Turley PK, Brezniak N, Felder PJ. Bone physiology and metabolism. *J Calif Dent Assoc* 1987;15:54-61.
171. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption--a hypothesis. *Calcif Tissue Int*. 1981;33(4):349-351.
172. Rodoni LR, Glauser R, Feloutzis A, Hämmerle CH. Implants in the posterior maxilla: a comparative clinical and radiologic study. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2005;20(2):231-237.
173. Rohen JW: Rhythmische Transport- und Verteilungssysteme: Atmungsorgane (Respirationstrakt) und Topographische Anatomie von Kopf und Hals. In: *Anatomie für Zahnmediziner: Lehrbuch der funktionellen und topographischen Anatomie des Menschen*, 3. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S: 230-231, 534-535 (1994).
174. Romeis. 3.6 spezifische Einbettmethoden für Hartgewebe und Zähne, 3.8 Färbemethoden für eingebettete Hartgewebeschnitte und Dünnschliffpräparate.

- In: Mikroskopische Technik, 17. neubearbeitete Auflage Herausgegeben von: P. Böck, Urban & Schwarzenberg Verlag 2001 S: 540, 556-558.
175. Rosano G, Gaudy JF, Chaumanet G, Del Fabbro M, Taschieri S. Maxillary sinus septa. Prevalence and anatomy. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2012;113(1):32-35.
176. Rothamel D, Schwarz F, Hertel M, Engelhardt E, Donath K, Kuehn P, Becker J. Dimensional ridge alterations following socket preservation using a nanocrystalline hydroxyapatite paste. A histomorphometrical study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(8):741-747.
177. Ruoff H, Terheyden H. Retrospektive radiographische Untersuchung zur Langzeitstabilität des Sinusaugmentats nach Augmentation mit xenogenem Knochenersatzmaterial (Geistlich Bio-Oss). *Z Zahnärztl Impl* 2009;25(2):160-169.
178. Sachs L. In: *Angewandte Statistik* Auflage: 10, S: 101, Springer Verlag, Berlin 2002
179. Sailer HF, Weber FE. Knochenersatzmaterialien. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000;4:384-391.
180. Samandari F, Mai JK. Nasennebenhöhlen In: *Curriculum Funktionelle Anatomie für Zahnmediziner*, Kapitel 9, S 243, Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin (1995).
181. Sharaf B, Dodson TB. Does the use of prophylactic antibiotics decrease implant failure? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2011;23(4):547-50.
182. Scarano A, Degidi M, Perrotti V, Piattelli A, Iezzi G. Sinus augmentation with phylogenetic hydroxyapatite: histological and histomorphometrical results after 6 months in humans. A case series. *Oral Maxillofac Surg.* 2012;16(1):41-45.
183. Schimming R, Hoffmann M, Schmelzeisen R. Tissue engineering autologer Knochentransplantate: Mögliche Indikationen und klinischer Einsatz in der Implantologie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2003;113:1293-1301.
184. Schlegel KA, Rupprecht S, Petrovic L, Honert C, Srour S, von Wilmsky C, Felszegy E, Nkenke E, Lutz R. Preclinical animal model for de novo bone

- formation in human maxillary sinus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(3):e37-e44.
185. Schneider C.V. *Librum de Catarrhis specialissimum*. 1646.
 186. Schnettler R, Stahl JP, Alt V, Pavlidis T, Dingeldein E, Wenisch S. Calcium Phosphate-Based Bone Substitutes. *Eur J of Trauma* 2004;30:219-229.
 187. Schön R, Schmelzeisen R. Mund-Antrum-Verbindung. In: *Curriculum Zahnärztliche Chirurgie Band 1*. Hrsg.: Reichart, PA, Hausamen J-E, Becker J, Neukam FW, Schliephake H, Schmelzeisen R Kapitel 13, S 325-327, Quintessenz Verlag–GmbH (2002).
 188. Schratt HE, Regel G, Kieseewetter B, Tscherne H. HIV-Infektion durch kältekonservierte Knochentransplantate. *Unfallchirurg* 1996a;99:679-684.
 189. Schratt HE, Regel G, Lobenhoffer P, Tscherne H. Organization of a bone and tissue bank. Consequences for organization of bone and tissue banks after HIV and hepatitis C infections. *Unfallchirurg* 1996b;99(11):880-888.
 190. Schroeder HE, Münzel-Pedrazzoli S. Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue. Morphometric model, tissue sampling and test of stereologic procedures. *J Microsc*. 1973;99(3):301-329.
 191. Schulz K, Douglas G, Altman D, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials *BMJ* 2010;340:332.
 192. Schwarz F, Bieling K, Latz T, Nuesry E, Becker J. Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series. *J Clin Periodontol* 2006;33(7) 491-499.
 193. Schwarz L, Schiebel V, Hof M, Ulm C, Watzek G, Pommer B. Risk Factors of Membrane Perforation and Postoperative Complications in Sinus Floor Elevation Surgery: Review of 407 Augmentation Procedures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015; pii: S0278-2391(15)00114-7. doi: 10.1016/j.joms.2015.01.039.
 194. Shiffler K, Lee D, Aghaloo T, Moy PK, Pi-Anfruns J. Sinus membrane perforations and the incidence of complications: a retrospective study from a

- residency program. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; pii: S2212-4403(15)00560-X. doi: 10.1016/j.oooo.2015.02.477.
195. Shigeyama Y, D' Errico JA, Stone R, Somerman MJ. Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. *J Periodontol* 1995;66(6) 478-487.
196. Shutkin NM. Homologous-serum hepatitis following the use of refrigerated bone-bank bone. *J Bone Joint Surg* 1954;36A:160-162.
197. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL, Coleman TR, Bottenfield S, Conley LJ, Kohlenberg SH, Castro KG, Dahan BA, Schable CA, Rayfield MA, Rogers MF. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Engl J Med* 1992;326:726-732.
198. Simunek A, Cierny M, Kopecka D, Kohout A, Bukac J, Vahalova D. The sinus lift with phycogenic bone substitute. A histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:342-348
199. Small SA, Zinner ID, Panno FV, Shapiro HJ, Stein JI. Augmenting the maxillary sinus for implants: report of 27 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:523–528.
200. Smeets R, Grosjean MB, Jelitte G, Heiland M, Kasaj A, Riediger D, Yildirim M, Spiekermann H, Maciejewski O. Hydroxylapatit- Knochenersatzmaterial (Ostim) bei der Sinusbodenelevation. Knochenregeneration mittels eines nanokristallinen phasenreinen Hydroxylapatits (Ostim). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2008;118(3):203-212.
201. Smeets R, Jung O, Hanken H, Hartjen P, Al am A, Gröbe A, Heiland M, Gosau M, Rothamel D, Schlee M, Ingthaut G, Kolk A. Was können regenerative Materialien in der Zahnmedizin leisten – und wo sind die Grenzen? *Dtsch Zahnärztl Z* 2014;69:722–734.
202. Smiler DG, Holmes RE. Sinus lift procedure using porous hydroxyapatite: a preliminary clinical report. *J Oral Implantol.* 1987;13(2):239-253.

203. Smiler DG, Johnson PW, Lozada JL, Misch C, Rosenlicht JL, Tatum OH, Wagner JR. Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dent Clin North Am* 1992;36:151-186.
204. Soballe K, Hansen ES, B-Rasmussen H, Jorgensen PH, Bunger C. Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions. *J Orthop Res* 1992a;10(2):285-299.
205. Soballe K, Brockstedt-Rasmussen H, Hansen ES, Bunger C. Hydroxyapatite coating modifies implant membrane formation. Controlled micromotions studied in dogs. *Acta Orthop.* 1992b;63:128-140.
206. Solar P, Aro G, Ulm Ch, Bernhart T. Die Auswirkungen des Zahnverlustes auf die Anatomie der Maxilla. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 1998;108(9):871-875.
207. Solar P, Geyerhofer U, Traxler H, Windisch A, Ulm C, Watzek G. Blood supply to the maxillary sinus relevant to sinus floor elevation procedures. *Clin Oral Implants Res* 1999;10(1):34-44.
208. Spies C, Schnürer S, Gotterbarm T, Breusch S. Animal study of the bone substitute material Ostim within osseous defects in Göttingerminipigs. *Z Orthop Unfall* 2008;146(1):64-69.
209. Springer IN, Nocini PF, Schlegel KA, De Santis D, Park J, Warnke PH, Terheyden H, Zimmermann R, Chiarini L, Gardner K, Ferrari F, Wiltfang J. Two techniques for the preparation of cell-scaffold constructs suitable for sinus augmentation: steps into clinical application. *Tissue Eng* 2006;12(9):2649-2656.
210. Stewart MC, McCormick LE, Goliath JR, Sciulli PW, Stout SD. A Comparison of Histomorphometric Data Collection Methods. *J Forensic Sci* 2013;58(1):109-113.
211. Strietzel FP. Risiken und Komplikationen der membrangesteuerten Knochenregeneration. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2001;5:28-32.
212. Strietzel FP. Therapieplanung und operatives Vorgehen, Besonderheit der Indikationsgruppen. In: *Curriculum Zahnärztliche Chirurgie Band 1*. Hrsg.: Reichart, PA, Hausamen J-E, Becker J, Neukam FW, Schliephake H, Schmelzeisen R Kapitel 16.7, 417- 423, Quintessenz Verlag–GmbH (2002).

213. Strietzel FP. Sinusbodenelevation und – augmentation. Evidenzgestützte Aussagen zu Prognose und Risikofaktoren. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2004;8:93–105.
214. Strietzel FP, Reichart PA, Graf HL: Lateral alveolar ridge augmentation using a synthetic nano-crystalline hydroxyapatite bone substitution material (Ostim). Preliminary clinical and histological results. *Clin Oral Impl Res* 2007a;18:743-751.
215. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Kuchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2007b;34:523-544.
216. Stübinger S, Ghanaati S, Orth C, Hilbig U, Saldamli B, Biesterfeld S, Kirkpatrick CJ, Sader RA. Maxillary sinus grafting with a nano-structured biomaterial: preliminary clinical and histological results. *Eur Surg Res* 2009;42(3):143-149.
217. Szmukler-Moncler S, Salama H, Reingewirtz Y, Dubrulle JH. Timing of loading and effect of micromotion on bone-dental implant interface: Review of experimental literature. *J Biomed Mater Res* 1998;43:192-203.
218. Tadjedin ES, de Lange GL, Holzmann PJ, Kuiper L, Burger EH. Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range. *Clin Oral Impl Res* 2000;11:334–344.
219. Tarnow DP, Wallace SS, Froum SJ, Rohrer MD, Cho SC. Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevations with and without barrier membrane placement in 12 patients: Part 3 of an ongoing prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000; 20(2):117-125.
220. Tatum H. Maxillary and sinus implant reconstruction. *Dent Clin North Am* 1986;30:207-229.
221. Taylor JC, Cuff SE, Leger JP, Morra A, Anderson GI. In vitro osteoclast resorption of bone substitute biomaterials used for implant site augmentation: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2002;17:321.

222. Testori T, Weinstein RL, Taschieri S, Del Fabbro M. Risk factor analysis following maxillary sinus augmentation: a retrospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27(5):1170-1176.
223. Thorwarth M, Schlegel KA, Srour S, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J. Studies of bony regeneration of osseous defects by using a nanoparticulate hydroxyapatite (Ostim). *Implantologie* 2004;12:21-32.
224. Tong DC, Rioux K, Drangsholt M, Beirne OR. A Review of Survival Rates for Implants Placed in Grafted Maxillary Sinuses Using Meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13:175-182.
225. Ulm C, Solar P, Matejka M, Watzek G. Die Atrophie des zahnlosen und teilbezahnten Processus alveolaris maxillae. *Implantologie* 1993;4:305-313.
226. Underwood AS. An inquiry into the anatomy and pathology of the maxillary sinus. *J Anat Physiol* 1910;44:354-369.
227. Urist MR, Huo YK, Brownell AG, Hohl WM, Buyske J, Lietze A, Tempst P, Hunkapiller M, DeLange RJ. Purification of bovine bone morphogenetic protein by hydroxyapatite chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:371-375.
228. van den Bergh JP, ten Bruggenkate CM, Disch FJ, Tuinzing DB. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:256-265.
229. Waldeyer A, Mayet A. Kopf und Hals. II) Der Gesichts- oder Viszeralschädel. 4) Die Nasennebenhöhlen. In: *Anatomie des Menschen Band 2*, S 39-42, 16. Auflage Walter de Gruyter Berlin New York (1993).
230. Wallace SS, Froum SJ, Tarnow DP. Histologic evaluation of a sinus elevation procedure: a clinical report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16(1):46-51.
231. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. An evidence-based literature review. *Ann Periodontol* 2003;8:328-343.

232. Watzek G, Mailath-Pokorny G. Zahnärztliche Implantate. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M (Hrsg) Zahnärztliche Chirurgie. (2000) Thieme Verlag, Stuttgart New York, S 127-168.
233. Watzek G. Treatment of patients with extreme maxillary atrophy using sinus floor augmentation and implants: preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998;27(6):428-434.
234. Webster TJ, Ahn ES. Nanostructured Biomaterials for Tissue Engineering Bone. *Adv Biochem Engin/ Biotechnol* 2006;103:275-308.
235. Wehrbein H, Diedrich P. Die fortschreitende Pneumatisation der basalen Kieferhöhle nach Extraktion und Lückenschluss. *Fortschr Kieferorthop* 1992;53:77- 83.
236. Wehrhahn F, Nkenke E, Srour S, Schlegel A. Biologischer Hintergrund und klinische Evidenz Knochenersatzmaterial. *zm* 2008;98(10):1426-1432.
237. Weiner S, Traub W, Wagner HD. Lamellar bone: structure-function relations. *J Struct Biol* 1999;126:241-255.
238. Wenz B, Oesch B, Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. *Biomaterials* 2001;22:1599-1606.
239. Wheeler SL. Sinus Augmentation for Dental Implants: The use of alloplastic materials. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1287- 1293.
240. Wheeler SL, Holmes RE, Calhoun CJ. Six-year clinical and histologic study of sinus-lift grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:26–34.
241. Whittaker JM, James RA, Lozada J, Cordova C, GaRey DJ. Histological response and clinical evaluation of heterograft and allograft materials in the elevation of the maxillary sinus for the preparation of endosteal dental implant sites. Simultaneous sinus elevation and root form implantation: an eight-month autopsy report. *J Oral Implantol* 1989; 5(2):141-144.
242. Wolf M, Wurm A, Heinemann F, Gerber T, Reichert C, Jäger A, Götz W. The effect of patient age on bone formation using a fully synthetic nanocrystalline

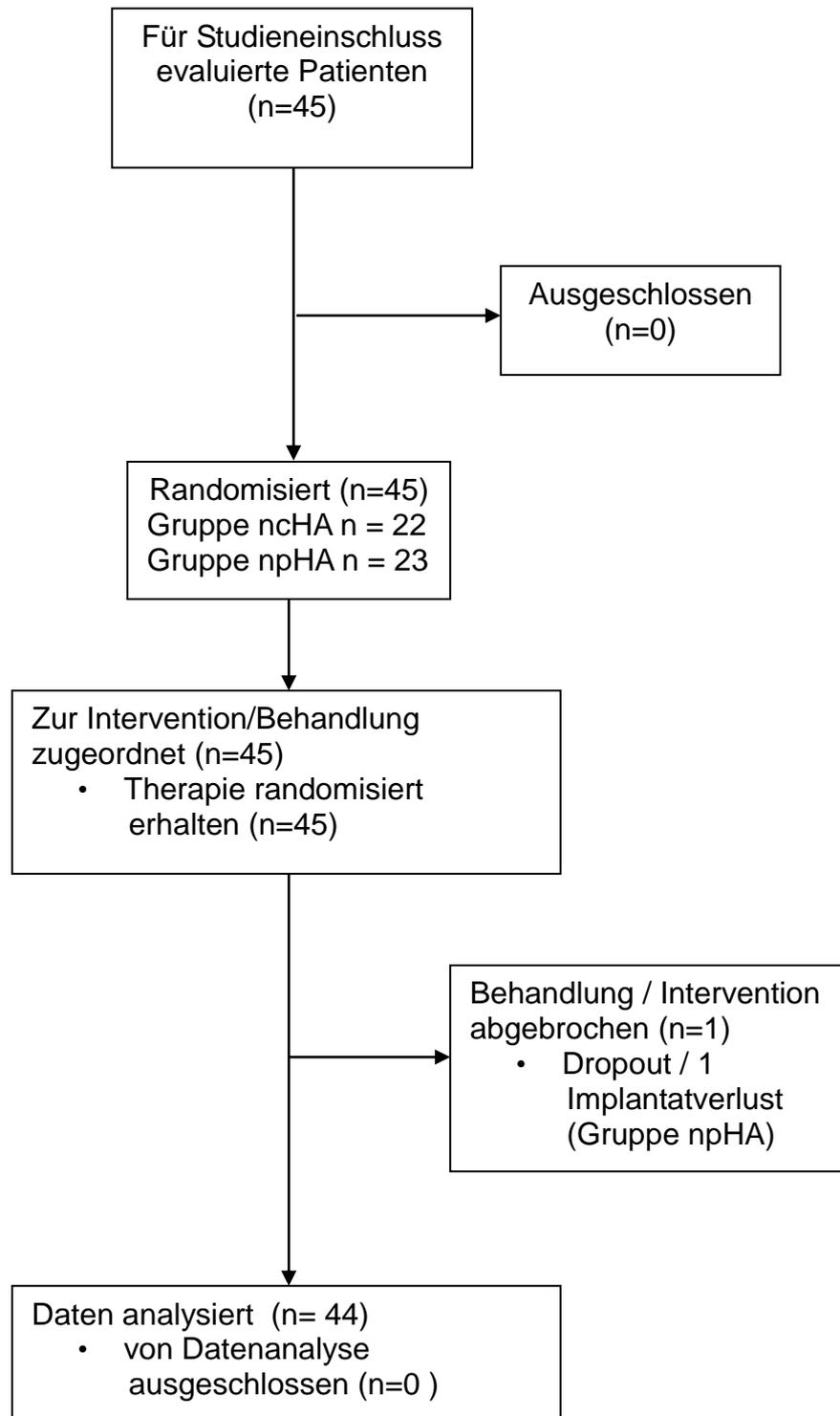
- bone augmentation material in maxillary sinus grafting. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(4):976-983.
243. Wolfart S. In: *Implantatprothetik. Ein künftiges Standardwerk*. Quintessenz Verlag 2014.
244. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1988;3:209-214.
245. Xu W, Holzhüter G, Sorg H, Wolter D, Lenz S, Gerber T, Vollmar B. Early Matrix Change of a Nanostructured Bone Grafting Substitute in the Rat. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2009;91B:692–699.
246. Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood. *Clin Oral Impl Res* 2000;11:217–229.
247. Zerbo IR, Bronckers AL, de Lange GL, van Beek GJ, Burger EH. Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate. A report of two cases. *Clin Oral Impl Res* 2001;12(4):379-384.
248. Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1997;12(6):844-852.
249. Zuev VP, Dmitrieva LA, Pankratov AS, Filatova NA. The comparative characteristics of stimulators of reparative osteogenesis in the treatment of periodontal diseases. *Stomatologia*. 1996;75:31–34.

9 ANHANG

ABKÜRZUNGEN

BMP	Bone Morphogenetic Proteins
DVT	Digitale Volumen Tomographie
DFDBA	decalcified freeze dried bone allograft
DBBM	deproteinized bovine bone mineral
FDBA	freeze dried bone allograft
HA	Hydroxylapatit
KEM	Knochenersatzmaterial
MMA	Methylmethacrylat
ncHA	nano-kristallines Hydroxylapatit
npHA	Nano-poröses Hydroxylapatit
PSA	Panoramaschichtaufnahme
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor K β Ligand
RKH	Restknochenhöhe
SBEA	Sinusbodenelevation und -augmentation
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
TRAP	<i>tartrate-resistant</i> acid phosphatase
SLA [®]	Sand-blasted Large grit Acid-etched

Consort - Schema



STUDIE

Drittelmittel Referenznummer (Grant project reference): CF 40804 Camlog Foundation

Ethik-Kommissions-Antrag Nummer: EA 4/055/09

Datum der Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission: 12.11.2009

DIMDI Registriernummer: 0009953

Tabelle A & B. ncHA & npHA: Prozentualer Wert und Mw für die Präparate a und b jedes Patienten.

Tabelle A	Präparat	Knochen %	KEM-ncHA %	Weichgewebe %
Lfd Nr.				
1	A	11,1	55,73	33,16
	B	11,83	62,22	25,94
2	A	36,88	18,06	45,06
	B	30,27	23,45	46,29
3	A	30,52	26,62	42,86
	B	21,9	32,12	45,99
4	A	42,95	6,04	51,01
	B	43,18	9,09	47,73
5	A	41,78	16,44	41,78
	B	32,86	4,29	62,86
6	A	28,85	41,35	29,81
	B	19,23	44,87	35,9
7	A	41,67	22,62	35,71
	B	29,03	37,1	33,87
8	A	15,74	55,56	28,7
	B	13,55	64,52	21,94
9	A	63,21	16,98	19,81
	B	45,16	10,97	43,87
10	A	36,55	16,55	46,9
	B	15,45	15,45	69,11
11	A	8,16	81,63	10,2
	B	11,43	76,19	12,38
12	A	40,74	26,46	32,8
	B	45,77	31,34	22,89
13	a	30,14	26,94	42,92
	b	27,03	39,19	33,78
14	a	29,32	35,34	35,34
	b	34,17	44,17	21,67
15	a	27,83	20	52,17
	b	39,47	19,3	41,23
16	a	49,49	12,12	38,38
	b	41,45	13,99	44,56
17	a	43,29	9,09	47,62
	b	48,42	14,21	37,37
18	a	49,47	6,38	44,15
	b	39,68	7,94	52,38
19	a	32,99	12,69	54,31
	b	32,57	16,57	50,86
20	a	22,16	18,75	59,09
	b	31,33	36,67	32,00
21	a	22,31	30,77	46,92
	b	36,13	27,74	36,13
22	a	19,37	33,51	47,12
	b	22,94	27,06	50,00
Mw		31,76	28,36	39,88

Tabelle B	Präparat	Knochen %	KEM npHA %	Weichgewebe %
Lfd Nr.				
1	a	27,89	46,94	25,17
	b	34,78	44,93	20,29
2	a	36,82	22,11	41,07
	b	50,11	16,85	33,04
3	a	16,08	50,35	33,57
	b	26,03	35,62	38,36
4	a	43,37	9,97	46,66
	b	42,97	15,16	41,88
5	a	25,62	39,67	34,71
	b	23,48	48,7	27,83
6	a	50	23,94	26,06
	b	39,78	12,15	48,07
7	a	53,21	5,77	41,03
	b	47,54	4,92	47,54
8	a	51,63	13,07	35,29
	b	32,97	30,77	36,26
9	a	39,33	36	24,67
	b	29,19	40,99	29,81
10	a	34,85	45,45	19,7
	b	28,98	44,32	26,7
11	a	45	13,88	41,12
	b	34,43	21,15	44,42
12	a	38,78	13,27	47,96
	b	43,9	10,98	45,12
13	a	26,02	24,39	49,59
	b	38,94	30,97	30,09
14	a	22,6	36,72	40,68
	b	15,44	36,03	48,53
15	a	20,83	43,45	35,71
	b	17,57	46,62	35,81
16	a	41,18	19,61	39,22
	b	18,6	44,96	36,43
17	a	35,85	30,82	33,33
	b	39,11	20,11	40,78
18	a	29,73	41,89	28,38
	b	29,41	44,12	26,47
19	a	23,56	51,15	25,29
	b	22,37	46,71	30,92
20	a	41,18	24,02	34,80
	b	32,77	31,09	36,13
21	a	40,52	29,41	30,07
	b	39,86	27,70	30,43
22	a	46,41	16,57	37,02
	b	44,04	25,39	30,57
Mw		34,61	29,97	35,42

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a-1f: Operativer Verlauf der SBEA mittels ncHA und Implantation.....	30
Abbildung 2a-2h: Operativer Verlauf der SBEA mittels npHA und Implantation.....	31
Abbildung 3a-3d: Freilegungsoperation und Entnahme der Knochenbiopsie.....	32
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Messung der Augmentatshöhe.....	37
Abbildung 5a und 5b: PSA nach Implantation (a) und PSA am Tag der Implantatfreilegung (b) bei SBEA mittels ncHA	37
Abbildung 6: Boxplots mit der Verteilung des Alters innerhalb der KEM- Gruppen...	41
Abbildung 7: allgemeinanamnestische Besonderheiten.....	42
Abbildung 8: Verteilung der allgemeinanamnestischen Besonderheiten innerhalb der KEM-Gruppen.....	42
Abbildung 9: spezifische Risiken.....	43
Abbildung 10: Medikamenteneinnahme.....	44
Abbildung 11: postoperative Komplikationen bei allen Patienten.....	46
Abbildung 12: postoperative Komplikationen aufgeteilt nach Verwendung von ncHA und npHA.....	46
Abbildung 13: Übersichtsaufnahme des Präparates (ncHA; 4 fache Vergrößerung, P peripherer Anteil, Z zentraler Anteil des Präparates).....	47
Abbildung 14a und 14b: Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 13: Darstellung des neugebildeten Knochens (NK) mit Osteozyten (schwarzer Pfeil), KEM ncHA (10 fache Vergrößerung).....	47
Abbildung 15a und 15b: Präparat mit ncHA: neugebildeter Knochen (NK), KEM, Osteoid (OS) (10 fache Vergrößerung).....	48
Abbildung 16: Übersichtsaufnahme des Präparates (npHA; 4 fache Vergrößerung, P peripherer Anteil, Z zentraler Anteil des Präparates).....	48
Abbildung 17a und 17b: Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 16: Darstellung des neugebildeten Knochens (NK) mit Osteoblasten (Ob), Makrophagen (M) und Osteozyten (schwarzer Pfeil); 10 fache Vergrößerung.....	49
Abbildung 18a und 18b: Präparat mit npHA: Osteozyten (Oz) und Osteoklast (Ok); a:10 fache Vergrößerung und b: 25fache Vergrößerung....	49

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.....	27
Tabelle 2: Altersmittelwert und -median, Quartile Q_{25}, Q_{75} , Minimum und Maximum.....	40
Tabelle 3: Mittelwerte (Mw) mit Standardabweichungen (SA) in % aus $n = 44$ Messungen und p-Werte aus dem Vergleich der Mittelwerte.....	50
Tabelle 4: Mittelwerte des Höhenverlustes des Augmentats innerhalb der KEM- Gruppen (ncHA, npHA) und bezüglich der Implantatposition (mesial, distal) sowie die Mittelwerte des Höhenverlustes des Augmentats für jedes mesiales und distales Implantat separat und zusammen.....	51
Tabelle 5: Mittelwerte, Minima und Maxima der Differenzen der Augmentatshöhe über dem mesialen und distalen Implantat innerhalb der KEM-Gruppen ncHA und npHA (statistische Analyse mit dem U-Test nach Mann & Whitney).....	52
Tabelle 6: Patientenanzahl mit Restknochenhöhe < 6 mm oder ≥ 6 mm an beiden Implantationsorten (mesial und distal) innerhalb der KEM-Gruppen.....	53
Tabelle 7: Anzahl der Implantate mit vertikalem Abbau.....	54
Tabelle 8: vertikaler Abbau des marginalen Knochens in mm bei Implantat Mesial (m) oder distal (d).....	55
Tabelle 9: Regressionskoeffizienten und p-Wert der Einflussgrößen auf die Höhenänderung des Augmentats.....	56
Tabelle 10: Regressionskoeffizienten und p-Wert der Einflussgrößen auf den Knochenanteil in den Biopsien.....	56

12 LEBENS LAUF

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

13 PUBLIKATION

Auszüge aus der vorliegenden Arbeit wurden auf der 65. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie bei der DGZMK 2015 in Bad Homburg am 14.05.2015 in Form einer Posterpräsentation mit dem Titel „Einsatz von nanokristallinem und nanoporösem Hydroxylapatit bei der Sinusbodenelevation und –augmentation (SBEA): histologische und histomorphometrische Untersuchungen“ veröffentlicht.

Autoren: Belouka, Sofia-Maria; Kuchler, Ingeborg; Strietzel, Frank Peter

14 DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Frank Peter Strietzel, danke ich sehr für die Auswahl und Überlassung des interessanten Themas sowie für die kompetente und motivierende Unterstützung und Betreuung der Dissertation. Er war stets bereit, für mich auch seine Freizeit zu opfern und hat durch zahlreiche wertvolle Anregungen den Fortgang dieser Arbeit entscheidend gefördert. Er hat mich freundlich und hilfsbereit in allen Phasen der Arbeit beraten.

Ich danke Frau Prof. Dr. Andrea Maria Schmidt-Westhausen dafür, dass sie mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in ihrer Abteilung (Bereich Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin) durchzuführen.

Frau Dr. Ingeborg Kuchler gilt mein Dank dafür, dass sie mich bei der statistischen Auswertung geduldig beraten und stetig unterstützt hat.

Frau Marion von Zitzewitz bin ich für ihre Unterstützung bei der histologischen Aufbereitung der Präparate und für ihre wertvollen Informationen sehr dankbar.

Mein besonderer Dank gilt allen Studienteilnehmern, deren Teilnahme und Kooperation diese Studie möglich gemacht hat.

Bei allen Personen, die am Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren und liebevoll mich unterstützt haben, möchte ich mich herzlich bedanken.

Für den moralischen und finanziellen Beistand meiner Eltern, ohne den mir die Durchführung dieser Arbeit in Deutschland nicht möglich gewesen wäre, möchte ich mich dadurch bedanken, dass ich ihnen diese Arbeit widme.

15 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sofia-Maria Belouka, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Histologische und histomorphometrische Untersuchungen zweier synthetischer Knochenersatzmaterialien beim Einsatz im Rahmen von Sinusbodenelevationen und –augmentationen - Ergebnisse einer randomisierten prospektiven klinischen Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 30.09.2015

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sofia-Maria Belouka hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Autoren: Belouka, Sofia-Maria; Küchler, Ingeborg; Strietzel, Frank Peter

Titel: Einsatz von nanokristallinem und nanoporösem Hydroxylapatit bei der Sinusbodenelevation und –augmentation (SBEA): histologische und histomorphometrische Untersuchungen

65. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie bei der DGZMK Bad Homburg v.d.H. 14. – 15.05.2015

Poster: Mitarbeit bei der Rekrutierung, Behandlung und Nachuntersuchung der Studienteilnehmer, Erarbeitung und Zusammenstellung der Ergebnisse, Mitarbeit an der Diskussion der Ergebnisse, Koordinierung der Zusammenarbeit mit der Statistikerin, Mitarbeit beim Design des Posters

Unterschrift und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin