

Aus dem Institut/der Klinik für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Klinischer Vergleich zweier Kollagenmembranen bei  
Regeneration der auftretenden Knochendefizite im  
Zusammenhang mit dentaler Implantation“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kirsten Gissel

aus Bad Saarow/Pieskow

Datum der Promotion: 25.06.2017

# Inhaltsverzeichnis

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1.    | ZUSAMMENFASSUNG.....                                  | 3  |
| 1.1   | Autoren und Titel.....                                | 3  |
| 1.2   | Abstrakt: deutsche Fassung.....                       | 3  |
| 1.3   | Abstrakt: englische Fassung.....                      | 5  |
| 1.4   | Einleitung.....                                       | 6  |
| 1.5   | Material und Methode.....                             | 9  |
| 1.5.1 | Operatives Vorgehen (Publikation 2 und 3).....        | 10 |
| 1.5.2 | Morphometrie (Publikation 2).....                     | 12 |
| 1.5.3 | Histologie/Histochemie (Publikation 3).....           | 14 |
| 1.5.4 | Immunhistochemie/Immunmarkierung (Publikation 3)..... | 15 |
| 1.6   | Ergebnisse.....                                       | 16 |
| 1.6.1 | Morphometrie.....                                     | 16 |
| 1.6.2 | Histologie/Immunhistochemie.....                      | 17 |
| 1.7   | Diskussion.....                                       | 19 |
| 1.8   | Literaturverzeichnis.....                             | 23 |
| 2.    | ANTEILSERKLÄRUNG.....                                 | 26 |
| 3.    | PUBLIKATIONEN.....                                    | 28 |
| 3.1   | Publikation 1.....                                    | 28 |
| 3.2   | Publikation 2.....                                    | 37 |
| 3.3   | Publikation 3.....                                    | 47 |
| 4.    | LEBENS LAUF.....                                      | 57 |
| 5.    | PUBLIKATIONS LISTE.....                               | 59 |
| 6.    | EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG.....                        | 60 |
| 8.    | DANKSAGUNG.....                                       | 61 |

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Autoren und Titel

**Publikation 1:** Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.** Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung. *Implantologie.* 2011 Mar; 19(1):7-14; Impact factor 2011: 0,037 (2014: 0,048)

**Publikation 2:** Friedmann A, **Gissel K,** Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T. Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: morphometric results on mineralized tissue compound. *J Clin Periodontol.* 2011 Jul;38(7):677-85; Impact factor 2011: 2,996 (2014: 4,01)

**Publikation 3:** Friedmann A, **Gissel K,** Konermann A, Götz W. Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans. *Clin Oral Investig.* 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft; Impact factor 2014: 2,352

## 1.2 Abstrakt: deutsche Fassung

**Einleitung:** Die gesteuerte Knochenregeneration (GBR) mit simultaner Augmentation und nachfolgender Implantatinsertion im zahnlosen Alveolarkambereich stellt in der oralen Implantologie einen internationalen Standard dar. Der hierbei zum Einsatz kommende Gebrauch von Ribose-kreuzvernetzten (RCLM) und nicht-kreuzvernetzten (NCLM) Membranen wurde hinsichtlich des Breiten- und Höhengewinnes an neugeformtem, mineralisiertem Hartgewebe verglichen. Zudem wurden 6 Monate nach der Augmentation histologische Untersuchungen getätigt, um osteokonduktive Eigenschaften des alloplastischen Knochenersatzmaterials (biphasisches Kalzium Phosphat = BCP) in Operationsgebieten mit eingeschränkter und uneingeschränkter Wundheilung zu evaluieren.

**Material und Methode:** Für die morphometrische Vermessung der Alveolarkammveränderung durch die GBR wurden Individualmodelle von Patienten angefertigt, die auf Abformungen während und 6 Monate nach der einzeitigen

Augmentation basieren. In einer randomisierten Pilotstudie wurde unter Einsatz von BCP als Knochenersatzmaterial ein Vergleich zwischen Ribose-kreuzvernetzten Testmembranen (n = 17) und nicht-kreuzvernetzten Kontrollmembranen (n = 20) im Rahmen der GBR durchgeführt. Das Ziel der Studie war es, die dimensionale Veränderung des Knochenvolumens abhängig vom Membrantyp zu quantifizieren. Sekundär wurden für die histologische Evaluierung von Osteogenesemarkern in 7 Augmentationsgebieten mit eingeschränkter, exponierter und in 6 Augmentationsgebieten mit uneingeschränkter Wundheilung Biopsien entnommen.

**Resultate:** Weichgewebsdehiszenzen traten bei 70,5% in der Test- und zu 55,0% in der Kontrollgruppe auf. Der klinische Gewinn an neu mineralisiertem Hartgewebe war im kristallinen Implantat- und Augmentationsbereich in der Testgruppe lateral (1,8 vs. 0,7 mm; p = 0,035) und vertikal (1,1 vs. 0,2 mm; p = 0,046) signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Am zweiten Messpunkt, apikal an der Unterkante des präparierten Mukoperiostlappens, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sowohl lateral (3,0 vs. 2,1 mm; p = 0,118) als auch vertikal (2,5 vs. 2,7 mm; p = 0,567) dokumentiert werden. Histologisch konnten in Bereichen ohne Wundheilungsstörungen Angiogenese, ALP- (Alkaline Phosphatase) positive Osteoblasten und immunhistochemisch reaktive Osteogenesemarkere (Osteokalzin, Kollagen Typ I) nachgewiesen werden, während bei kompromittierten Stellen Entzündungsinfiltrate, perigranulär TRAP - positive vielkernige Riesenzellen und Gefäßstrukturen beobachtet wurden.

**Zusammenfassung:** Beide Membranen sind effektiv in der Knochenaugmentation. Ribose-kreuzvernetzte Membranen unterstützen morphometrisch signifikant den Hartgewebemineralisations- und Remodellingprozess, sogar in Bereichen mit kompromittierter Wundheilung. Die histologischen Ergebnisse weisen osteokonduktive Eigenschaften des applizierten alloplastischen Knochenersatzmaterials (BCP) nach, zeigen aber auch verminderte Mineralisationsprozesse bei der Knochenneubildung und ein erhöhtes Risiko für Autoimmunreaktionen nach postoperativen Expositionen auf.

### 1. 3 Abstrakt: englische Fassung

**Objectives:** Guided bone regeneration (GBR) with simultaneous lateral augmentation and implant placement is considered as standard procedure in deficient edentulous ridges in oral implantology. Ribose - cross-linked (RCLM) and non-cross-linked (NCLM) membranes were clinically compared by the outcome in terms of width and height alterations due to newly formed mineralized tissue, and secondary histologically investigations monitored the osteogenesis of alloplastic bone substitute (biphasic calcium phosphate - BCP) for compromised and uneventful healing 6 month after augmentation.

**Materials and methods:** Customized casts obtained after taking impressions at surgery and re-entry allowed for morphometric assessment of alveolar ridge alterations 6 month after on-stage augmentation. In a randomized controlled pilot study using BCP tests (n = 17), patients received treatment with RCLM, whereas controls (n = 20) received NCLM. The primary endpoint was to quantify the effect of membrane type on dimensional changes in bone volume. Secondary histology of 7 sites with compromised, prematurely exposed and 6 sites with uneventful healing was investigated for expression of osteogenic markers.

**Results:** Soft tissue dehiscencies occurred at 70.5% at the test and 55.0% at the control group. Gain in clinically hard and newly mineralized tissue at the crestal level was significantly higher in the test group in lateral (1.8 vs. 0.7 mm; p = 0.035) and in vertical dimensions (1.1 vs. 0.2 mm; p = 0.046) compared with controls. Second measurement obtained at the border of reflected flap revealed no significant difference between groups for lateral (3.0 vs. 2.1 mm; p = 0.18) and vertical (2.5 vs. 2.7 mm; p = 0.567) dimension. Histology revealed alkaline phosphatase (ALP) positive osteoblasts and immunoreactivity for osteogenetic markers (osteocalcin, collagen typ I) with uneventful healing, while inflammatory infiltrates and TRAP - positive multinucleated giant cells around BCP granules were observed in compromised sites. All specimens presented vessel density.

**Conclusions:** Both collagen devices were effective in bone augmentation. RCLMs supported mineralizing process and remodelling even at sites showing compromised healing as indicated by morphometric outcome. The histological findings indicate an osteoconductive nature of the BCP applied. Premature exposure of the bone substitute reduced new bone formation and may be a risk for inflammatory and foreign body reactions.

## 1.4 Einleitung

Häufig ist in der Zahnmedizin eine Implantation zum Ersatz fehlender Zähne durch ein ungenügendes Knochenangebot des Alveolarkammes limitiert. Dieses ist oft auf physiologische Umbauprozesse, Degeneration, Entzündungsreaktionen und exogene Einflussfaktoren zurückzuführen [1]. Größere Hartsubstanzdefekte und damit verbundene Volumenverluste in horizontaler und vertikaler Dimension verlangen aufgrund des eingeschränkten regenerativen Potenzials des menschlichen Knochens und dessen begrenzter Verfügbarkeit unterstützende Therapiekonzepte. Diese haben stets das Ziel, neues Hart- und Weichgewebe zu regenerieren und bakterielle Infektionen zu eliminieren. Eine der hierbei wichtigsten Behandlungsmaßnahmen, die in der zahnärztlichen Chirurgie genutzt wird, ist die gesteuerte Knochenregeneration (GBR). Unter Anwendung einer xenogenen oder alloplastischen Membran und Einsatz eines Knochenersatzmaterials als Suppositorium zur Defektauffüllung und Augmentation wird der Alveolarkamm auf diesem Wege neu modelliert. Die Implantatinserterion kann sowohl simultan mit der Augmentation/GBR oder zweizeitig zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

Die Idee und das Prinzip dieser Membrantechnik, mit Hilfe einer mechanischen, zellokklusiven Barriere eine Kompartimentierung des Knochendefektes zu erzielen, wurde 1988 und 1989 von Dahlin und Mitarbeitern beschrieben [2, 3] und wird seither erfolgreich angewendet [4, 5]. Hauptziel ist es hierbei, dass oberhalb der Membran eine Abgrenzung zum Weichgewebe erfolgt und unterhalb Raum für Knochenersatzmaterial und neue Knochenformation geschaffen wird, um so eine vorhersagbare Regeneration des verloren gegangenen Hartgewebes zu ermöglichen. Somit wird einerseits die Proliferation von vaskulären Strukturen und Osteoprogenitorzellen und ihre spätere Differenzierung in Osteoblasten gefördert, um durch zusätzliche Apposition von Bindegewebe eine Mineralisation und spätere Remodellation in Lamellenknochen zu erreichen. Aber andererseits wird die für die Hartgewebsregeneration unerwünschte Invasion schnell proliferierender Zellen wie Epithelzellen und Gingivafibroblasten aus dem Weichgewebe gehemmt [6, 7].

Die ersten zum Einsatz gekommenen Membranen bestanden aus Teflon und waren nicht resorbierbar. Sie mussten somit in einem zweiten chirurgischen Eingriff wieder entfernt werden. Inzwischen existieren eine Vielzahl von biodegradierbaren, alternativen Materialien (Perikard, Dura mater, Polyglactin). Die gut dokumentierten auf porcinen oder bovinen Kollagen Typ I und III basierenden Barrieremembranen finden gegenwärtig den

häufigsten Einsatz [8, 9]. Diese Kollagenmembranen sind in nativer oder quervernetzter Form erhältlich und zeigen aufgrund ihres Vernetzungsgrades und ihrer Porosität unterschiedliche Degradations – und Anwendungseigenschaften. Hierbei unterliegt das native Kollagen einer sehr schnellen Abbaurate durch lysosomale Enzyme und integriert sich zudem schnell in das Bindegewebe. Die durch Ribose kreuzvernetzten Kollagenmembranen unterliegen dagegen 24 Wochen kaum einer Volumenreduktion und gehen minimal eine Verbindung mit dem Bindegewebe ein - haben somit einerseits eine höhere funktionelle Stabilität gegenüber den nativen Membranen, zeigen aber andererseits eine geringere invasive Proliferationsrate externer Zellstrukturen und höhere Dehiszenz-/Expositions- und Komplikationsraten postoperativ [10, 11] auf. Die Diskussion über einen signifikant besseren Behandlungserfolg mit den jeweiligen genannten Vor- und Nachteilen der vernetzten versus unvernetzten Membran hält weiterhin an und diente daher auch als Grundlage für die vorliegende Studie.

Die in Kombination zur Membrantechnik angewendeten biokompatiblen Knochenersatzmaterialien unterscheidet man je nach Herkunft in autogene, allogene, xenogene (natürliche) und alloplastische (künstliche) Materialien. Das Ersatzmaterial kann entweder Knochenzellen enthalten und/oder mit knocheninduzierenden Faktoren angereichert sein (Osseoinduktion), um somit die Osteogenese zu fördern oder ein künstliches Gerüst zu bilden, welches den Knochenzellen als Leitstruktur dient (Osseokonduktion). Eine weitere Funktion des Knochenersatzmaterials ist die Stabilisierung und Kollapsvermeidung der darüberliegenden Membran [12]. In unserer vorliegenden Studie wurde als Knochenersatzmaterial (KEM) eine osteokonduktive, synthetische Keramik in Granulatform, bestehend aus 60% langsam resorbierbarem Hydroxylapatit und 40%  $\beta$ -Tricalciumphosphat eingesetzt. So kann aufgrund der 2 unterschiedlichen Aktivitätsphasen und der interkonnektierenden Porenstruktur (Gerüst) ein optimales Verhältnis von Volumenstabilität und Knochenneubildung erreicht werden.

Unter dem oben beschriebenen Einsatz von resorbierbaren Membranen in Kombination mit osteokonduktiven membranunterstützendem Biomaterial konnte eine Vielzahl von Tier- und klinischen Studien einen Gewinn an marginalen Knochen histologisch und röntgenologisch nachweisen [13, 14, 15]. Mehrere Studiengruppen konnten den Augmentationserfolg zudem durch optische Messverfahren und Auswertungen von Modellen oder Röntgenaufnahmen aufzeigen [16, 17, 18, 19]. Auch unsere Autoren- und Studiengruppe stellt im Weiteren eine neue Messmethode vor, die in Anlehnung an Pitaru et al. (2006) eine morphometrische Auswertung von Gipsmodellen aufzeigt, die aus

Abformungen vom residualen Alveolarkamm und aus dem augmentierten Kieferbereich vor und 6 Monate nach dem operativen GBR Eingriff (Knochenersatzmaterial- und Kollagenmembraneinsatz) mit zeitgleicher Implantatinsertion an 37 Patienten im Rahmen einer Klinikstudie hergestellt wurden.

Ziel dieser randomisierten, klinischen, 6-monatigen Studie war es somit, morphometrisch den Gewinn an neu gebildetem, mineralisiertem Gewebe zu evaluieren unter Berücksichtigung und dem Vergleich, dass zwei verschiedene Membranen (kreuzvernetzt und nicht kreuzvernetzt) in der GBR-Technik angewendet werden. Zudem sollte histologisch und immunhistochemisch analysiert werden, inwieweit die unterschiedlichen Eigenschaften dieser beiden Membranen (Standfestigkeit, Degradation, Integrität) Einfluss auf Gewebereaktionen und Knochenneufahrungen peripher des applizierten Knochenersatzmaterials haben. Eine wichtige Rolle in der Evaluierung der Ergebnisse sollte es hierbei spielen, ob bei den Patienten in der postoperativen Phase Dehiszenzen des Weichgewebes und Membranexpositionen auftreten, die sich somit nachteilig auf Defektauffüllung, Höhen- und Breitenveränderungen auswirken könnten.

Folgende Arbeitshypothesen wurden daher im Vorfeld formuliert:

- Unsere Autoren- und Studiengruppe [Friedmann et al. (20-22)] will unter Einsatz der GBR- Technik im Zusammenhang mit dentaler Implantation 2 Kollagenmembranen (Test- und Kontrollmembran) miteinander vergleichen und die Regeneration und Neufahrung von Knochengewebe in defizitären Bereichen des Alveolarkammes quantitativ morphometrisch und histologisch nachweisen.
- Wir erwarten einen Mehrgewinn an neu gebildetem, mineralisiertem Gewebe bei Einsatz der Ribose-kreuzvernetzten Membran (Testmembran).
- Wir erwarten postoperative Entzündungsreaktionen unter Einsatz beider Membranen mit Folgen für die Ossifikationsrate. Der Einfluss dieser Reaktionen wird histologisch/immunhistochemisch eruiert.

Nach Beendigung der Studie und Auswertung der entsprechend oben genannten Aspekte und Parameter konnten somit in Anlehnung an diese ausgehenden Zieldefinitionen die 3 vorliegenden Artikel [20 - 22] durch unsere Autorengruppe publiziert werden.

Der erste publizierte Artikel diskutiert und führt anhand von Daten aus klinischen und tierexperimentellen Studien als Literaturüberblick in die oben beschriebene Thematik der membrangeführten Knochenregeneration und anschließenden postoperativen



Wundheilung ein. Aufbauend darauf und unter Einbeziehung dieser Aspekte konnten die morphometrischen Auswertungen an quantitativer Gewebeneubildung durch Einsatz der Membrantechnik (Test- und Kontrollmembran) in Publikation 2 dargestellt werden. Die darauf bezogenen Ergebnisse der histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen werden abschließend in Artikel 3 aufgezeigt.

## **1. 5 Material und Methode**

Die vorliegende klinische Studie wurde als prospektiv, randomisiert und kontrolliert angelegt. Der Beobachtungszeitraum betrug 6 Monate. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Charité, Berlin, Deutschland unter der Protokollnummer EA2/054/05 genehmigt, unter ClinicalTrials.gov mit der ID: NCT00835432 registriert und folgt den ethischen Prinzipien der World Medical Association Declaration von Helsinki.

Mehrheitlich konnte ich mich bei der Entwicklung, der konzeptionellen Planung und Umsetzung des Studiendesigns einbringen. Alle an der Studie teilnehmenden Patienten, wurden von mir aus dem allgemeinen Klinikpool der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin rekrutiert und präoperativ ausführlich über den Verlauf, mögliche Komplikationen und Risiken sowie Kosten in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt. Die Probanden unterschrieben eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie. Insgesamt konnte ich 37 (♀ = 26; ♂ = 11) gesunde, teilbezahnte Patienten (Durchschnittsalter: 53 Jahre) mit insuffizientem Knochenangebot im Ober- und/oder Unterkiefer in die Studie einschließen. Sie erfüllten die Kriterien für die Notwendigkeit einer Knochenaugmentation mit Membranabdeckung für die folgende Insertion eines oder mehrerer Implantate für den Ersatz fehlender Zähne. Raucher, die mehr als 10 Zigaretten am Tag konsumierten, wurden ausgeschlossen (Abb. 1).

Die Studie basierte auf einer Blockrandomisierung. Den Patienten wurde während des operativen Eingriffes im Rahmen der durchgeführten GBR-Technik entweder die quervernetzte Kollagen Testmembran (OSSIX, 3i, Palm Beach, Florida, USA) oder die nicht quervernetzte Kollagen Kontrollmembran (Bio Gide, Geistlich, Wohlhusen, Schweiz) durch mich als verblindeten Zahnarzt zugeordnet. Dies erfolgte in einem 1:1 Verhältnis durch das Öffnen versiegelter Umschläge. Bei 9 Patienten wurde ein Split-mouth Verfahren angewandt. Hierbei wurden bei je einem Patienten eine Test- und eine Kontrollmembran in 2 Defektbereichen unterschiedlicher Kieferquadranten eingesetzt.

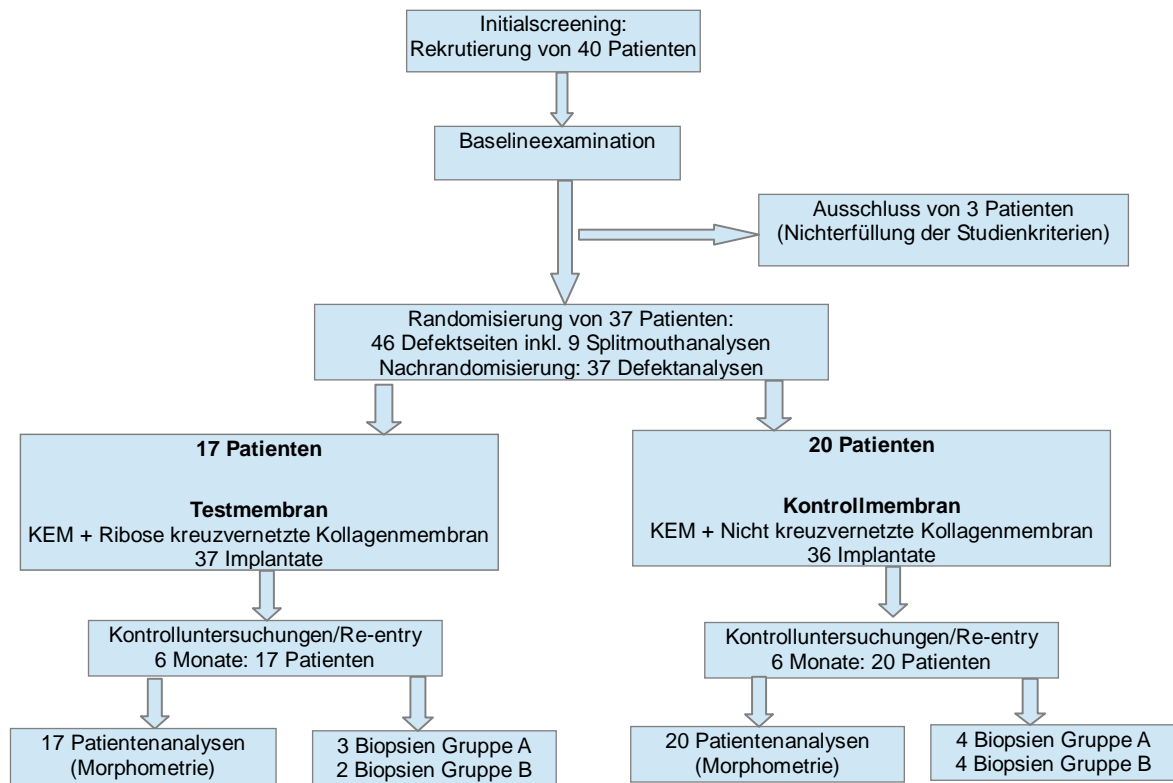


Abb.1 Flowdiagramm Studiendesign

### 1.5.1 Operatives Vorgehen (Publikation 2 und 3)

Bei jedem Patienten wurde eine einzeitige Implantatinsertion gewählt. Dies bedeutet, dass die Knochenaugmentation/GBR und die Implantatsetzung in einer Behandlungssitzung erfolgten. Parallel zum operativen Vorgehen wurden Individualabformungen der Alveolarkammabschnitte zur späteren morphometrischen Vermessung und Auswertung getätigt. Nach 6 Monaten der Einheilphase wurden 13 Biopsien aus den augmentierten Alveolarkambereichen in der Freilegungsoperation entnommen.

Alle operativen Eingriffe wurden in der Zeit von November 2005 bis Mai 2007 durch einen Zahnarzt (A.F.) ausgeführt. Durch mich als verblindeten Betreuer (K.G.) wurden diese Operationen stets unterstützt.

Beginnend erfolgte jeweils unter Lokalanästhesie (Ultracain DS forte, Aventis, Deutschland) die Darstellung des Mukoperiostlappens und die Entfernung des Granulationsgewebes aus den alveolären Defektbereichen (Dehiszenzen/Fenestrationsen). Für die nun nach der Mobilisation des Weichgewebes folgende intraoperative, individuelle Abformung des sich defektdarstellenden Alveolarkammes wurde eine speziell für

chirurgische Anwendung sterile Silikonabformmasse (Elite® Implant, Zhermack, Italien) genutzt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die defekt-/ lücken- bzw. freundsituationsbegrenzenden Zähne in die Abformung mit einbezogen wurden, um für die spätere morphometrische Auswertung Fixpunkte zu definieren.

Die sich anschließende Präparation des Implantatbettes erfolgte mit den chirurgischen Instrumenten der Firma Straumann® (Basel, Schweiz). Je 1 - 2 Straumann Implantate (SP, WN, RN), verfügbar in verschiedenen Längenabmessungen (8 – 12 mm) und Durchmessern, wurden anhand der sich darstellenden anatomischen Gegebenheiten ausgewählt und *in situ* inseriert. So wurden bei den 37 Studienpatienten in 46 Gebieten mit Knochendefekten insgesamt 73 Implantate gesetzt.

Die Defektauffüllung dieser Dehiszenzen und Fenestrationen bzw. der Alveolarkammaufbau von buccal-lateral erfolgte mit BCP Bone Ceramic (Institute Straumann AG) – einem granulären alloplastischen Knochenersatzmaterial (60 % Hydroxylapatit und 40 %  $\beta$ -Tricalciumphosphat), welches mit Patientenblut und Zugabe von autologem Knochenmaterial aus der Implantatbettpräparation vermischt wurde.

Entsprechend der Größe des Knochendefektes wurde danach die durch vorherige Randomisierung festgelegte Test- oder Kontrollmembran so zugeschnitten, dass diese den augmentierten Bereich um 2 - 3 mm überdeckte, um einen stabilitätserzeugenden Effekt zu erzielen. Abschließend wurde der Mukoperiostlappen nach Periostschlitzung adaptiert und dicht über dem Implantatkopf mit Einzelnähten (Monocryl 6.0) fixiert (submukosale Implantation).

Von jedem inserierten Implantat wurde für die Verlaufskontrolle und Dokumentation ein postoperatives Röntgenbild angefertigt und ein Operationsprotokoll erstellt. Zudem wurden die Patienten über postoperative Risiken und Verhaltensregeln aufgeklärt.

Durch ein festgelegtes Studienprotokoll fanden sich die Probanden zu Intervallkontrolluntersuchungen in der Klinik ein, die ich alleinig durchführte. Diese erfolgten 1, 3, 4 Wochen und 2, 4, 6 Monate postoperativ. Dabei wurden folgende Parameter von mir aufgenommen, dokumentiert und im Ergebnisteil analysiert und ausgewertet:

1. Beurteilung des gingivalen Entzündungsgrades (Grad 0 - 4),
2. mögliche Membranexpositionen mit Angabe von Größe (in mm), Resorptionsgrad, Entzündungsparametern, Heilungsverlauf oder ggf. Verlustangabe

3. mögliche Aufnahme von dentalen und medizinischen Ereignissen, die den Erfolg der Operationen beeinträchtigen könnten (z.B. Traumata, Krankheiten)
4. Fotoaufnahmen vom Operationsgebiet

6 Monate postoperativ erfolgte bei jedem Patient die Freilegungsoperation. Nach schonender Präparation der Gewebeschichten über der Deckschraube des Implantates wurde der Mukoperiostlappen soweit abgelöst, dass eine in Anlehnung an die erste Operation weitere sterile Abformung des sich darstellenden, augmentierten Knochenareals erfolgen konnte. Bei der Abformung wurde darauf geachtet, dass eine identische Positionierung des Abdrucklöffels durch Orientierung an Fixpunkten (benachbarte Zähne) in Anlehnung an die Ausgangsoperation erfolgte.

Um die Bildung eines straffen Bindegewebes zu fördern und somit eine ästhetische Rehabilitation zu erzielen, wurde im Anschluss die Deckschraube gegen einen Gingivaformer ersetzt. Für die histologischen Untersuchungen wurden aus 13 Augmentationsbereichen Biopsien, die folgend noch erläutert werden, entnommen. Abschließend wurde der abpräparierte Mukoperiostlappen reponiert und vernäht. Die Nähte wurden nach ca. 10 Tagen entfernt.

### **1.5.2 Morphometrie (Publikation 2)**

Für die Quantifizierung des Augmentationserfolges in Abhängigkeit von Test- und Kontrollmembran wurde von unserer Studien- und Autorengruppe eine neue morphometrische Meßmethode entwickelt, um Breiten- und Höhengewinne von neuem mineralisiertem Hartgewebe darzustellen.

Dabei wurden die während des Studienverlaufes genommenen 2 Abformungen pro Patient und Operationsgebiet (2x Hartgewebssituation je prä- und postoperativ) von mir mit Hartgips ausgegossen und in Modelle überführt. Für die folgend beschriebene morphometrische Vermessungsmethodik, die ich alleinig durchführte, mussten im Vorfeld für eine übereinstimmende Ausrichtung und Reproduzierbarkeit dieser Modelle untereinander feste Referenzpunkte definiert und festgelegt werden. Dies erfolgte anhand morphologischer Merkmale benachbarter Zähne und/oder Kieferkammareale. Um im Weiteren die räumliche Zuordnung dieser Referenzen zu ermöglichen, wurde aus K-Silikon ein Transferschlüssel hergestellt, der über das postoperative Modell (Cast 1) modelliert wurde und im Anschluss auf das entsprechende präoperative Modell (Baseline,

Cast 0) übertragen wurde, so dass sich dadurch der augmentierte Bereich als Negativ bzw. Hohlraum zwischen Ausgangsmodell und Transferschlüssel darstellte. Im Weiteren wurden alle beide Modelle mit dem Transferschlüssel bis zur Region der Implantatmitte und dem dazugehörigen entsprechenden augmentierten Alveolarkambereich zurückgetrimmt, so dass auf diesem Wege 2 übereinstimmende Sagittalschnittflächen, die nachfolgend als Vermessungsflächen für die Bestimmung der quantitativen Gewebsneubildung dienten, entstehen konnten. Dabei wurde darauf geachtet, dass parallele und rechtwinkelige Verlaufslinien zur Basis der Gipsmodelle entstanden.

Für die Vermessung des Gewebezugewinns konnte nun auf diese jeweils postoperativen Vermessungsflächen der Modelle (Cast 1) ein Lot durch die Implantatmittenregion gelegt werden, welches auf den Silikonschlüssel für die Übertragbarkeit auf das Baselinemodell verlängert wurde. Zudem wurde horizontal eine zur Modellbasis parallelverlaufende Nulllinie festgelegt.

Um die vertikale Dimension des Höhengewinns nach Augmentation zu beurteilen, wurde eine Perpendikularlinie parallel zur Lotlinie durch den obersten Punkt des Transferschlüssels und den Übergangspunkt von Implantatoberfläche zum Alveolarkamm (H1/1) gelegt. Die Distanzlinie zwischen diesem Punkt und dem Punkt der Implantatmitte wurde als W1/1 definiert und bildete so als Parallele zur Nulllinie die erste Vermessungsgrundlage für den Breitenzuwachs in horizontaler Ausrichtung.

Eine weitere zweite Perpendikularlinie, parallel zu H1/1, wurde durch den am weitesten subcrestal darzustellenden Punkt im augmentierten Bereich und der Oberkante des Transferschlüssels eingezeichnet (H2/1). In Anlehnung daran konnte ebenso eine zweite parallel zu W1/1 verlaufende Vermessungslinie, definiert als W 2/1, zwischen Implantatmitte und letztgenanntem Subcrestalpunkt markiert werden.

Durch Umsetzen des Transferschlüssels von Cast 1 auf Cast 0 konnten mit Hilfe einer kalibrierten digitalen Messlehre (Vogel-Germany) die Höhen- und Breitengewebveränderungen nach zweimaliger Vermessung in mm auf den ermittelten 4 Messlinien (Abb. 2) wie folgt berechnet werden:

- krestaler (koronaler) horizontaler Gewinn:  $\Delta W1 = W1/1 - W1/0$
- krestaler (koronaler) vertikaler Gewinn:  $\Delta H1 = H1/0 - H1/1$
- subkrestaler (apikaler) horizontaler Gewinn:  $\Delta W2 = W2/1 - W2/0$
- subkrestaler (apikaler) vertikaler Gewinn:  $\Delta H2 = H2/0 - H2/1$

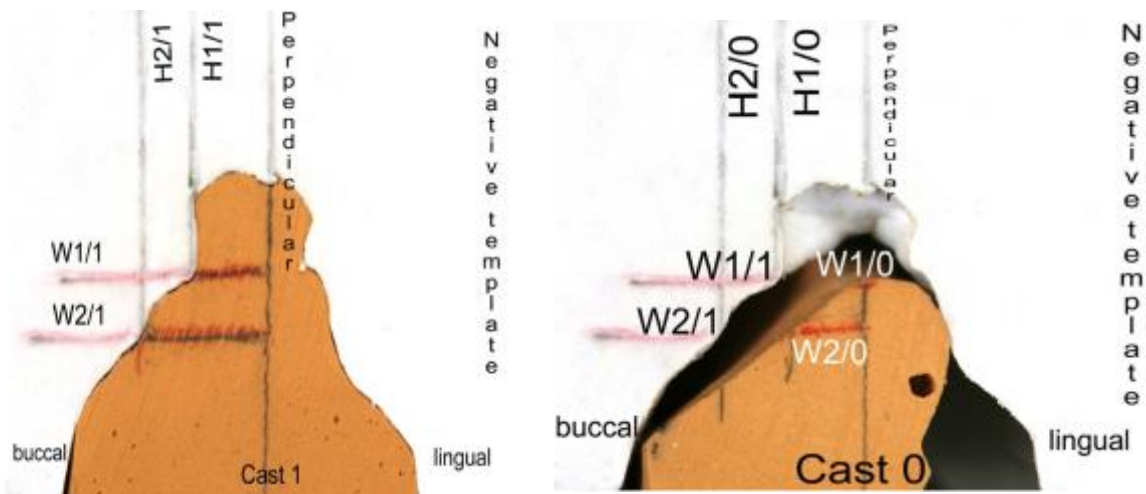


Abb. 2 Morphometrie: Darstellung der Vermessungsflächen/-linien auf Modell und Transferschlüssel

Die statistische Analyse überprüfte die dimensional Veränderungen der Hart- und Weichgewebe zwischen Baseline und der Situation 6 Monate postoperativ. Die Daten aller 37 Patienten wurden analysiert. Vergleiche der Test- und Kontrollgruppen wurden mit Hilfe des t-Test bzw. des Zweistichproben-t-Tests vom Co-autor T.D. erhoben. Des Weiteren wurden diesbezüglich separat Analysen in Abhängigkeit von begleitenden Faktoren aus den Studien- und Kontrollprotokollen wie Expositionen, Implantationslager, Alter, Rauchgewohnheiten etc. vorgenommen. Mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentest wurden die Daten für jene 9 Patienten des Split-mouth Modells ausgewertet. Als Statistiksoftware wurde das Programm STATA 11 (Stata Corp, College Station, TX, USA) genutzt.

### 1.5.3 Histologie/Histochemie (Publikation 3)

Für die Untersuchung der Gewebereaktionen wurden im Rahmen der Freilegungsoperation 13 Biopsien von 12 Patienten im Augmentationsareal entnommen. Hierbei entstammten 7 Entnahmen aus augmentierten Bereichen, die postoperativ mit Expositionen und Wundheilungsstörungen verbunden waren (3x Test- und 4x Kontrollmembranregionen) und als Gruppe A definiert wurden. Gruppe B schloss 6 weitere Biopsien ein, die zum Vergleich in Bereichen ohne Membranexpositionen (2x Test- und 4x Kontrollmembranregionen) entnommen wurden.

Diese 13 Gewebeproben wurden durch klinische Mitarbeiter (MTA) fixiert (4%iges Formaldehyd), 7 Tage lang durch EDTA (4,1%ig) dekalzifiziert und anschließend durch eine aufsteigende Alkoholreihe (70 - 99,8%) dehydriert. Die Einbettung der Präparate

erfolgte mit Paraffin. Vorbereitend auf die weiteren Untersuchungen wurden 2-3 µm dicke Sagittalschnitte der Entnahmeprobe hergestellt. Für die immunhistochemischen Anfärbungen zur Detektion von Glycoproteinen und Glykosaminoglykanen kamen Hämatoxylin-Eosin (HE) und die Masson-Goldner- und PAS (periodic acid Schiff) Färbungen zum Einsatz. Für die Identifizierung und Darstellung von Osteoklasten und deren Aktivität wurde die enzymatische TRAP- (tartratreisistente saurer Phosphatase) Färbung angewandt.

#### **1.5.4 Immunhistochemie/Immunmarkierung (Publikation 3)**

Nach Aufbereitung (Deparaffinierung, Rehydratation, Reinigung, Peroxidasehemmung) der ausgewählten repräsentativen Präparate erfolgte unter Protokollvorgabe eine Inkubation mit verdünnten primären mono- oder polyclonalen Maus-, Kaninchen- oder Ziegenantikörpern (Isotyp) zum Auslösen einer gezielten Immunreaktion (Antigen-Antikörperbindung). Als Antigene fungierten alkalische Phosphatase (AP) sowie runx2 zum Osteoblastenaktivitätsnachweis, BMP-2 zur Darstellung von Bindegewebsstrukturen, Kollagen Typ 1, Osteokalcin (OC), Osteopontin (OP) zum Nachweis von Umbauprozessen des Knochenersatzmaterials und Osteogenesedetektion, ED1 zum Aufzeigen von Makrophagen und Riesenzellen und von-Willebrand-Faktor (vWF) für die Gefäßdarstellung. Für die Umsetzung der immunhistochemischen Färbung der Gewebeprobe kam das EnVision® (Dako, Glostrup, Denmark) System zum Einsatz. Dieses System dient der Visualisierung bzw. der Detektion von Antikörper-Antigenbindungen und der Peroxidaseaktivität durch Versetzen der entsprechenden Präparate mit sekundären Antikörpern und im Folgenden mit HRP (Horseradishperoxidase) und Diaminobenzidine (DAB+).

Kontrollpräparate a) ohne primäre Antikörper, stattdessen unter Zugabe von Pferdeserum oder TBS und b) ohne primäre und sekundäre Antikörper wurden im Vergleich mit Positivkontrollen (Knochengewebe) separat angefertigt.

Die anschließende Analyse und Auswertung der 13 immunmarkierten Präparate zur Detektion der Osteogeneseaktivität im Bereich des augmentierten Knochenersatzmaterials (BCP) wurde unter Lichtmikroskop von 2 unabhängigen, verblindeten fachkundigen Mitarbeitern durchgeführt. Sie graduierten die Knochenremodellation, Osteogenese, Vaskularisierung und das Auftreten von inflammatorischen Infiltraten in a) sehr starkes ++, b) starkes +, c) moderates (+), d) wenig (-) oder e) kein Auftreten - .

## 1.6 Ergebnisse

Alle 37 in die Studie eingeschlossenen Patienten beendeten diese nach 6 Monaten. Es konnten insgesamt 37 Implantate in der Testgruppe und 36 Implantate in der Kontrollgruppe gesetzt werden. Alle Implantate waren radiologisch osseointegriert und stellten eine Überlebensrate von 100 % dar. Nachaugmentationen im Rahmen der Freilegungsoperation erfolgten in insgesamt 9 Fällen. Davon fielen 4 in Test- und 5 in Kontrollbereiche. Die Weichgewebsdehiszenzrate mit Membranexpositionen postoperativ lag in der Testgruppe (quervernetzte Kollagenmembran) bei 70,5 % und in der Kontrollgruppe (nichtquervernetzte Kollagenmembran) bei 55 %. Diese Differenz konnte statistisch nicht gesichert werden. In der Splitmouthpatientengruppe (n = 9, je Patient eine Test- und Kontrollmembran) gab es ebenso keine statistisch signifikanten Unterschiede in der morphometrischen Auswertung zwischen Test- und Kontrollmembran. Daher wurde durch eine zweite Randomisierung jeweils nur die Test- oder Kontrollmembran entsprechend eines Patienten in die Ergebnisfindung einbezogen. Somit ergaben sich bei den 37 Patienten insgesamt 17 Testseiten und 20 Kontrollseiten, statt ursprünglich 46, die in die Auswertung eingeschlossen werden konnten.

### 1.6.1 Morphometrie

Die Ergebnisse für diese 37 Patienten können wie folgt festgehalten werden (Tab. 1): Der mediane statistisch signifikante Gewinn an mineralisiertem Gewebe am Referenzpunkt 1 (krestaler-bukkaler Übergang von Implantat zum Alveolarkamm) in vertikaler Dimension ( $\Delta H1$ ) betrug in der Testgruppe 1,1 mm im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 0,2 mm ( $p = 0,0463$ ) und in horizontaler Dimension ( $\Delta W1$ ) 1,8 mm innerhalb der Testgruppe versus 0,7 mm in der Kontrollgruppe ( $p = 0,0359$ ). Am zweiten Referenzpunkt (am weitesten apikal-bukkal gelegener Punkt der Defektextension) lag der mediane statistisch nicht signifikante vertikale Gewinn jeweils bei 2,5 mm und 2,7 mm für die Test- und Kontrollbereiche ( $p = 0,5674$ ). Der mediane Breitengewinn des Hartgewebes an dieser Stelle betrug 3,00 mm und 2,1 mm im Vergleich für Test – und Kontrollseiten ( $p = 0,189$ ).



Tab. 1 Ergebnisse der morphometrischen Vermessungen: Medianwerte unter Mitangabe Minimal (min)- und Maximalwert (max)

|                             | <b>Test (N = 17)</b><br><b>(mm)</b> | <b>Control (N = 20)</b><br><b>(mm)</b> |
|-----------------------------|-------------------------------------|--|
| $\Delta H1$ (= H1/1 – H1/0) | <b>1,1</b><br>min = -0,3; max = 6,4 | <b>0,2</b><br>min = -3,7; max = 4,6    |
| <b>p =</b>                  | <b>0,0463 *</b>                     |  |
| $\Delta W1$ (= W1/1 – W1/0) | <b>1,8</b><br>min = 0,4; max = 3,1  | <b>0,7</b><br>min = -2,7; max = 3,0    |
| <b>p =</b>                  | <b>0,0359*</b>                      |  |
| $\Delta H2$ (= H2/1 – H2/0) | <b>2,5</b><br>min = 0,1; max = 5,2  | <b>2,7</b><br>min = -0,8; max = 8,8    |
| <b>p =</b>                  | <b>0,57</b>                         |  |
| $\Delta W2$ (= W2/1 – W2/0) | <b>3,0</b><br>min = -0,2; max = 5,1 | <b>2,1</b><br>min = -1,3; max = 5,0    |
| <b>p =</b>                  | <b>0,12</b>                         |  |

\* = p < 0.05

## 1.6.2 Histologie/ Immunhistochemie

Die histologischen und immunhistochemischen Ergebnisse für die 13 repräsentativen Präparate werden in Tabelle 2 dargestellt (Tab. 2). Dabei wurden 7 Präparate der Gruppe A (Wunddehiszenzen/Membranexpositionen; 3x Test-, 2x Kontrollmembran) und 6 Präparate der Gruppe B (keine Wundheilungsstörungen bzw. Expositionen; 2x Test- und 4x Kontrollmembran) zugeordnet. Im Zentrum der Untersuchungen stand die Betrachtung der BCP-Granulatkörper (Knochenersatzmaterial) mit ihren jeweils angelagerten neuformatierten Knochenstrukturen und Umgebungsgeweben (Bindegewebe, Alveolarkamm) in Abhängigkeit von postoperativ auftretenden Beeinträchtigungen in der Wundheilung.

Tab. 2 Biopsienübersicht mit histologischen und immunhistochemischen Ergebnissen

| Patientenalter (in Jahren) | Membrantyp                         | Osteogenese im Augmentationsgebiet | Remodelling (TRAP-positiv-Färbung) | Riesenzellen (TRAP-positiv-Färbung) | Gefäße | Entzündungs-infiltrate |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------|------------------------|
| <b>GRUPPE A</b>            | <b>(Wundheilungs-störung)</b>      |                                    |                                    |                                     |        |                        |
| 67                         | RCCM                               | +                                  | (+)                                | + / +                               | ++     | -                      |
| 49                         | RCCM                               | +                                  | (+) / -                            | (+) / -                             | +      | -                      |
| 44                         | RCCM                               | -                                  | -                                  | -                                   | +      | -                      |
| 64                         | NCCM                               | -                                  | -                                  | + / +                               | (+)    | (+)                    |
| 40                         | NCCM                               | -                                  | n. b.                              | ++ / ++                             | +      | -                      |
| 56                         | NCCM                               | (+)                                | (+) / (+)                          | (+) / (+)                           | ++     | (+)                    |
| 65                         | NCCM                               | +                                  | +                                  | + / +                               | + / ++ | (+)                    |
| <b>GRUPPE B</b>            | <b>(ohne Wundheilungs-störung)</b> |                                    |                                    |                                     |        |                        |
| 65                         | RCCM                               | (+)                                | (-)                                | + / +                               | n. b.  | +                      |
| 47                         | RCCM                               | +                                  | (+) / -                            | (+) / (+)                           | ++     | -                      |
| 68                         | NCCM                               | ++                                 | (+) / -                            | (+) / -                             | +      | -                      |
| 59                         | NCCM                               | (+)                                | (+) / (+)                          | (+) / -                             | +      | -                      |
| 69                         | NCCM                               | +                                  | (+) / -                            | (+) / -                             | +      | -                      |
| 40                         | NCCM                               | -                                  | -                                  | (+) / -                             | +      | -                      |

RCCM (ribose cross-linked collagen membrane) = Ribose-kreuzvernetzte Kollagenmembran (Testmembran)  
 NCCM (non-cross-linked collagen membrane) = Nicht-kreuzvernetzte Kollagenmembran (Kontrollmembran)  
 ++ sehr starker; + starker; (+) moderater; (-) weniger; - kein Nachweis bzw. nicht beurteilbar (n. b.)

Als Zeichen der Osteoinduktion, -konduktion und -promotion konnten in insgesamt 9 Präparaten histologisch peri- und intragranuläre Osteogeneseprozesse nachgewiesen werden (Gruppe A: 4 von 7; Gruppe B: 5 von 6). Die Immunreaktivität für die osteogenetischen Marker OP, OC und Kollagen Typ 1 waren positiv. Initiale Knochenneformationen konnten dabei in 3 Biopsien (Gruppe A: 1; Gruppe B: 2) beschrieben werden. In den 6 verbliebenen Proben waren die Knochenformationen bereits vorangeschritten und sogar Zeichen einer Remodellation in fibrösen- bzw. Lamellarknochen mit fokaler Osteoblastenanlagerung (AP-positiv) erkennbar. Der Remodellationsgrad in Gruppe B war höher als in Gruppe A. Die 4 restlichen Präparate (Gruppe A: 3; Gruppe B: 1) zeigten entweder keine oder nur minimale Anzeichen eines Osteogeneseprozesses um das Knochenersatzmaterial. Vielmehr dominierte in diesen Fällen die Anwesenheit von dichtem Bindegewebe, Akkumulationen mehrkerniger Riesenzellen, Osteoklasten und Makrophagen (TRAP-positiv) als Kennzeichen inflammatorischer Infiltrate. Eine adäquate Vaskularisierung ließ sich in allen 13 Präparaten nachweisen.

## 1.7 Diskussion

Ziel der vorgestellten randomisierten klinischen Studie war es, die Effektivität von einer Ribose-quervernetzten Kollagenmembran (RCLM, Testmembran) versus einer nicht quervernetzten Kollagenmembran (NCLM, Kontrollmembran) im Rahmen der GBR-Technik mit simultaner dentaler Implantation bei 37 Patienten zu testen. Es wurden morphometrisch der Volumengewinn an neugeformten mineralisiertem Gewebe ermittelt und in Abhängigkeit von Komplikationsraten in der Wundheilung (z.B. Weichgewebsdehiszenzen/ Membranexpositionen) das Osteokonduktionspotenzial des verwendeten synthetischen Knochenersatzmaterials immunhistochemisch/histologisch evaluiert.

Die angewandte neue morphometrische Methodik zur Quantifizierung horizontaler und vertikaler Knochengewinne wurde erstmalig in den Grundzügen von Pitaru 2006 auf der wissenschaftlichen Tagung (EuroPerio) der EFP (European Federation of Periodontology) in Madrid vorgestellt [19]. Durch eine gemeinsame Weiterentwicklung konnten wir die im Methodikteil beschriebene Vorgehensweise nun erstmalig publizieren. Die somit gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass beide Membranen die Knochenneogenese bzw. Knochenerneuerung in vertikaler und horizontaler Dimension fördern und somit den Volumengewinn unter Einbringung eines Knochenersatzmaterials unterstützen. Die statistisch signifikante Differenz in Bezug auf den Gewinn an mineralisiertem Hartgewebe am krestalen Messpunkt H1 (1,1 mm versus 0,2 mm) und W1 (1,8 mm versus 0,7 mm), aber auch an Punkt W2, zeigt Vorteile bei der Verwendung der Testmembran und unterstützt unsere anfänglich formulierte Arbeitshypothese. Aufgetretene postoperative Naht- und Weichgewebsdehiszenzen mit sekundärer Membran- und teilweise auch Augmentatexposition hatten eine Reduktion der Ossifikationsrate zur Folge. Eine Expositionsrate von über 50 % (70,5% Testgruppe und 55,0% in der Kontrollgruppe) wurde festgestellt. Dies könnte auf eine erhöhte mechanische Belastung des Lappengewebes durch Spannung in Kombination mit mastikatorischen Bewegungen zurückzuführen sein. Hierbei wäre kritisch zur vorliegenden Studie anzumerken, dass in Teilen dieser Expositionsfälle innerhalb der chirurgischen Vorgehensweise nicht immer eine optimale Konfiguration des Mukoperiostlappens gegeben war. Limitiert durch ungünstige anatomische Verhältnisse und Volumenzunahme durch das eingebrachte Augmentationsmaterial ließ sich eine gewünschte spannungsfreie Lappenadaption nicht stets umsetzen.

Ähnliche Ergebnisse in den Expositionsraten konnten 2009 von Jensen und Terheyden [23] in einem Reviewartikel (bis 26,3%) und auch von Friedmann et al. 2001 [8] mit 62% beobachtet werden. Die Gruppen um Moses (2005) [24] und Tal (2008) [11] bestätigen zudem das in unserer Studie aufgetretene Ergebnis, dass Ribose-kreuzvernetzte Membranen eine höhere Inzidenzrate bezüglich der Weichgewebsdehiszenzen zeigen. In Übereinstimmung mit unseren Testgruppendaten erzielten diese Membranen trotz der genannten erhöhten Expositionsraten im Vergleich zu nativen Kollagenmembranen ähnliche Ergebnisse bezüglich der Hartgewebsdefektreduzierung, des Mineralisationsprozesses [11] und den begleitenden Entzündungserscheinungen [8], die somit der Kreuzvernetzung einen Vorzug einräumen. Eine verzögerte Degradationsrate und die im Tierexperiment nachgewiesene erhöhte und gewünschte Membranstabilität [10] der Ribose-kreuzvernetzten Membranen im Vergleich zu einer nativen Membran ist verantwortlich für diese vorteiligen Effekte (Zubery et. al. [25]). Unveröffentlichte Daten von Pitaru et al. geben zudem eine höhere Resistenz der RCLM versus NCLM gegen bakterielle Kollagenasen an, die einen vorzeitigen Abbau der Membranen fördern würden. Sekundäre Wundheilung mit nachträglicher Epithelialisierung sorgte bei allen Patienten mit Membranexpositionen für einen weiter unauffälligen Heilungsverlauf.

Um den Einfluss der Membranexpositionen auf die knochenkonduktiven Eigenschaften des Knochenersatzmaterials zu evaluieren, wurden zusätzlich 7 Biopsien aus kompromittierten (Gruppe A) und 6 Analysen aus Augmentationsgebieten mit unauffälligem Heilungsverlauf (Gruppe B) 6 Monate postoperativ entnommen, dekalzifiziert und die Gewebe und zellulären Strukturen histologisch untersucht. Des Weiteren wählten wir in der Methodik für ein erweitertes Untersuchungsspektrum additional die Immunhistochemie. Dadurch war es uns möglich, Gewebeeinfiltrate zu detektieren. Nach unserer Erkenntnis ist dies somit die erste angelegte und publizierte Studie, die solche immunhistochemischen Untersuchungen von dekalzifizierten Humanbiopsien nach Applikation von biphasischem Kalziumphosphat aufzeigt. Unsere Ergebnisse der Granulatinkorporation und -degradation des Knochenersatzmaterials (Bone Ceramic®) zeigen Übereinstimmungen mit anderen Tier- und Humanstudien [26, 27]. In allen Fällen konnten dichte fibröse Bindegewebsinvaginationen, ALP-immunreaktive Fibroblasten und perigranulär ALP-, OC-, OP-immunreaktive Osteoblasten als Zeichen initialer osteogenetischer, chemotaktischer Umbauprozesse nachgewiesen werden. Durch die peri-, inter- und intragranulären Osteoidformationen, Mineralisationen und Vorstufen von ausgereiften Knochen können somit dem in der Studie verwendeten

Knochenersatzmaterial allgemein knochenkonduktive Eigenschaften zugesprochen werden [26, 28]. In unseren Untersuchungen konnte nach 6 Monaten der Augmentation noch keine endgültige Osteoneogenese nachgewiesen werden, aber als Zeichen des Remodellationsprozesses TRAP-positive Osteoklasten auf den Knochenoberflächen dedektiert werden. Voraussetzung für diese Prozesse und eine optimale Osseointegration der Implantate ist zudem die Existenz vaskulärer Netzstrukturen [29]. Zeichen dieser Angiogenese stellten sich in unseren Präparaten durch eine positive immunhistochemische Reaktion der van-Willebrand-Faktoren in der Färbung dar. Eine erhöhte Vaskularisierungsrate konnte der Gruppe A mit Störungen im Heilungsverlauf zugeordnet werden. Dies steht zudem im Zusammenhang mit der ebenso erhöhten Anwesenheit von Makrophagen, Osteoklasten (TRAP-positiv), multinukleären Riesenzellen (TRAP-positiv) und inflammatorischen Gewebeeinfiltraten (in 3 von 7 Fällen) in dieser Gruppe. Durch diese charakteristischen Autoimmunreaktionen und Entzündungszeichen war die Osteogenese- und Remodellationsrate graduiert herabgesetzt. Es ist zu vermuten, dass eine Korrelation zwischen Membran- und/oder Augmentatexpositionen und diesen Reaktionen besteht. Es muss aber auch erwähnt werden, dass in 2 Fällen der Gruppe B (normaler Heilungsverlauf) eine eingeschränkte ossäre Remodellation und/oder Osteogenese und zudem in einem Fall davon mit Entzündungszeichen nachgewiesen werden konnte. Die Ursache hierfür könnte in einer Einschränkung des gesundheitlichen Zustandes der Patienten zu finden sein. Zukünftige Studien könnten über weitere Korrelationen Aufschluss geben.

Statistische Signifikanzen bezüglich der in beiden Gruppen verwendeten Test- und Kontrollmembranen konnten nicht gefunden werden. Es ist anzunehmen, dass die leicht erhöhte Osteogeneserate in Gruppe A unter Verwendung der Ribose-quervernetzten Membran auf die langsamere Degradation gegenüber der Testmembran zurückzuführen ist.

Trotz dieser genannten histologischen Ergebnisse konnte klinisch eine 100%ige Osseointegration aller gesetzten Implantate röntgenologisch gezeigt werden. Diese Erfolgsrate in der Osseointegration lässt sich sicher darauf zurückzuführen, dass in der von uns gewählten operativen Vorgehensweise eine strenge Anlehnung an das chirurgische Protokoll des ITI (International Team for Implantology) mit Positionierung der Implantatschulter supracrestal erfolgte [30]. Zudem entschieden wir uns für die subgingivale, geschlossene Methode der Einheilphase der Implantate. Hierbei diente die

Mukosa als Barriere zwischen periimplantären Knochen und dem Mundhöhlenmilieu und sollte so bestmögliche Bedingungen für eine ungestörte Osseointegration schaffen [31].

Zusammenfassend kann ausgeführt werden, dass unter Verwendung sowohl der Test- (Ossix®) als auch der Kontrollmembran (Bio-Gide®) im Rahmen der GBR- Technik eine Knochenregeneration und ein Volumengewinn an mineralisiertem Hartgewebe als Grundlage für eine Gewebe- und Implantatlangzeitstabilität gewährleistet werden kann. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass dem Einsatz der Ribose-quervernetzten Membran (Testmembran), trotz Einschränkungen in der Wundheilung, der Vorrang einzuräumen ist und untermauern somit unsere anfangs vorgestellte Arbeitshypothese. Des Weiteren weisen unsere histologisch/immunhistochemischen Ergebnisse die knochenkonduktive Effektivität des im Augmentationsprozess eingesetzten alloplastischen Knochenersatzmaterials (Bone Ceramic®) nach. Jedoch zeigen die erhobenen Daten auch, dass frühzeitige Weichgewebsdehiszenzen, verbunden mit Membran- und/oder Granulataexpositionen, den Gewinn von neuem Knochengewebe mindern und ein Risiko für inflammatorische Reaktionen darstellen. Hierbei wäre für zukünftig angelegte Studien zu überdenken, in wie weit man das chirurgische Vorgehensprotokoll in seiner Methodik so überarbeitet, dass ideale Bedingungen und Voraussetzungen für eine spannungsfreie, intakte Mukosaabdeckung oberhalb des Implantates geschaffen werden, um somit das Wunddehiszenzrisiko und damit verbundene Membranexpositionen und inflammatorische Reaktionen zu senken.

## 1. 8 Literaturverzeichnis:

1. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in human. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Feb;23 Suppl 5:1-21.
2. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1988;81:672-676
3. Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989;4:19-25
4. Lang NP, Hammerle CH, Bragger U, Lehmann B, Nyman SR. Guided tissue regeneration in jawbone defects prior to implant placement. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:92-97
5. Beretta M, Cicciù M, Bassi G, Rancitelli D, Poli P, Grossi GB, Maiorana C. A retrospective evaluation of 192 implants placed in augmented bone: a six-year mean follow-up study. *J Oral Implantol.* 2015 Feb 16. [Epub ahead of print]
6. Burkhardt R, Lang NP. Role of flap tension in primary wound closure of mucoperiosteal flaps: a retrospective cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2010 Jan;21(1):50-4
7. Oh TJ, Meraw SJ, Lee EJ, Giannobile WV, Wang HL. Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Feb;14(1):80-90
8. Friedmann A, Strietzel FP, Maretzki B, Pitaru S, Bernimoulin JP. Observations on a new collagen barrier membrane in 16 consecutively treated patients. Clinical and histological findings. *J Periodontol.* 2001 Nov;72(11):1616-23. Erratum in: *J Periodontol* 2002 Mar;73(3):352.
9. Bozkurt A, Apel C, Sellhaus B, van Neerven S, Wessing B, Hilgers RD, Pallua N. Differences in degradation behavior of two non-cross-linked collagen barrier membranes: an in vitro and in vivo study. *Clin Oral Implants Res.* 2014 Dec;25(12):1403-11
10. Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Herten M, Sculean A, Becker J. Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes : an experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 2005 Jun;16(3):369-78.
11. Tal H, Kozlovsky A, Artzi Z, Nemcovsky CE, Moses O. Cross-linked and non-cross-linked collagen barrier membranes disintegrate following surgical exposure to the oral environment: a histological study in the cat. *Clin Oral Implants Res.* 2008 Aug;19(8):760-6.
12. 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 Dec;40(8):706-18

13. Hämmerle CH, Lang NP. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Implants Res.* 2001 Feb;12(1):9-18
14. Strietzel FP, Khongkhunthian P, Khattiya R, Patchanee P, Reichart PA. Healing pattern of bone defects covered by different membrane types – a histological study in the porcine mandible. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2006 Jul;78(1):35-46
15. Jung RE, Fenner N, Hämmerle CH, Zitzmann NU. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12-14 years. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Oct;24(10):1065-73
16. Studer SP, Sourlier D, Wegmann U, Schärer P, Rees TD. Quantitative measurement of volume changes induced by oral plastic surgery: validation of an optical method using different geometrically-formed specimens. *J Periodontol.* 1997 Oct;68(10):950-62
17. Tai CC, Sutherland IS, McFadden L. Prospective analysis of secondary alveolar bone grafting using computed tomography. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Nov;58(11):1241-9
18. Proussaefs PT, Valencia G, Lozada J, Tatakis DN. A method to assess the clinical outcome of ridge augmentation procedures. *J Periodontol.* 2002 Mar;73(3):302-6
19. Pitaru S, Friedmann A, Meidan L, Bernimoulin JP. Ribose-crosslinked collagen membranes are more effective than ePTFE membranes in supporting bone augmentation in humans: a morphometric study. *Journal of Periodontology* 2006 33; 53 (abstract)
20. Friedmann A, Saidowa A, Gissel K. Membraneführte Knochenregeneration und Wundheilung. *Implantologie.* 2011 Mar; 19(1):7-14
21. Friedmann A, Gissel K, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T. Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: morphometric results on mineralized tissue compound. *J Clin Periodontol.* 2011 Jul;38(7):677-85.
22. Friedmann A, Gissel K, Konermann A, Götz W. Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans. *Clin Oral Investig.* 2014 Dec 17.
23. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int j Oral Maxillofac Implants* 2009;24(Suppl):218-236
24. Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clinical Oral Implants Research* 2005;16:210-219



25. Zubery Y, Nir E, Goldlust A. Ossification of a collagen membrane cross-linked by sugar: a human case series. *Journal of Periodontology* 2008; 79:1101-1107
26. Frenken JW, Bouwman WF, Bravenboer N, Zijdeveld SA, Schulten EA, ten Bruggenkate CM. The use of Straumann Bone Ceramic in maxillary sinus floor elevation procedure: a clinical, radiological, histological and histomorphometric evaluation with a 6-month healing period. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21:201-208
27. Mrozik KM, Gronthos S, Menicanin D, Marino V, Bartold PM. Effect of coating Straumann Bone Ceramic with Emdogain on mesenchymal stromal cell hard tissue formation. *Clin Oral Investig* 2012; 16:867-878
28. Friedmann A, Dard M, Kleber BM, Bernimoulin JP, Bosshardt DD. Ridge augmentation and maxillary sinus grafting with a biphasic calcium phosphate: histologic and histomorphometric observations. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20:708-714
29. Götz W, Reichert C, Canullo L, Jäger A, Heinemann F. Coupling of osteogenesis and angiogenesis in bone substitute healing-a brief overview. *Ann Anat* 2012; 194:171-173
30. Ericsson I, Randow K, Glantz PO, Lindhe I, Nilner K. Clinical and radiographical features of submerged and nonsubmerged titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5: 185-189
31. Adell R, Lekholm U, Branemark PI. Surgical procedures. In: Branemark PL, Zarb G, Albrektsson T (eds). *Tissue integrated prostheses: surgical procedures*. Chicago: Quintessence, 1985: 223-225

## 2. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen:

### Publikation 1:

A. Friedmann, A. Saidowa, K. Gissel, „*Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung*“, *Implantologie*, 2011

Beitrag im Einzelnen:

Konzeptionelle Planung des Übersichtsartikels, Literaturrecherche mit Datenauswertung und deren Analyse, mehrheitliche Erarbeitung des Parts „Fallbeispiele“ (Dokumentation, Betreuung, bildliche Darstellung), teilweises Erstellen des Manuskriptes

### Publikation 2:

A. Friedmann, K. Gissel, M. Soudan, B.-M. Kleber, S. Pitaru, T. Dietrich, „*Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: morphometric results on mineralized tissue compound*“, *Journal of Clinical Periodontology*, 2011

Beitrag im Einzelnen:

mehrheitliche Entwicklung und Umsetzung der Konzeption des Forschungsansatzes, der Methodenentwicklung und des Versuchsdesigns; vollständige Betreuung der klinischen Studie (Patientenrekrutierung, Protokollführung, Operationsbetreuung, Fotodokumentation, Randomisierung); vollständige Datenerhebung (Modellherstellung und deren Vermessung) und mehrheitlich deren Auswertung und Interpretation; Literaturrecherche; teilweises Erstellen des Manuskriptes

**Publikation 3:**

A. Friedmann, K.Gissel, A. Konermann, W.Götz, „ *Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans*“, *Clinical Oral Investigations*, 2014

Beitrag im Einzelnen:

mehrheitliche Konzeptionierung und Umsetzung des Studiendesigns, der Methodenentwicklung und des Versuchsdesigns, überwiegende Betreuung der Studie (Patientenrekrutierung, Protokollführung, Operationsbetreuung, Fotodokumentation), teilweise Datenerhebung (Labortätigkeit) und mehrheitlich deren Auswertung und Interpretation, Literaturrecherche, in Teilen Erstellen des Manuskriptes;  
geteilte Erstautorenschaft

-----

Kirsten Gissel

### 3. Publikationen

#### 3.1 Publikation 1:

Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.**

„Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung“

*Implantologie. 2011 Mar; 19(1):7-14*

<https://impl.quintessenz.de/index.php?doc=abstract&abstractID=21339>

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.**

„Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung“

*Implantologie. 2011 Mar; 19(1):7-14*

*hier nicht aufgeführt. DOI nicht verfügbar. Link siehe bitte Seite 28.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.**

„Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung“

*Implantologie. 2011 Mar; 19(1):7-14*

*hier nicht aufgeführt. DOI nicht verfügbar. Link siehe bitte Seite 28.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.**

„Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung“

*Implantologie. 2011 Mar; 19(1):7-14*

*hier nicht aufgeführt. DOI nicht verfügbar. Link siehe bitte Seite 28.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.**

„Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung“

*Implantologie. 2011 Mar; 19(1):7-14*

*hier nicht aufgeführt. DOI nicht verfügbar. Link siehe bitte Seite 28.*



*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.**

„Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung“

*Implantologie. 2011 Mar; 19(1):7-14*

*hier nicht aufgeführt. DOI nicht verfügbar. Link siehe bitte Seite 28.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.**

„Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung“

*Implantologie. 2011 Mar; 19(1):7-14*

*hier nicht aufgeführt. DOI nicht verfügbar. Link siehe bitte Seite 28.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.**

„Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung“

*Implantologie. 2011 Mar; 19(1):7-14*

*hier nicht aufgeführt. DOI nicht verfügbar. Link siehe bitte Seite 28.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.**

„Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung“

*Implantologie. 2011 Mar; 19(1):7-14*

*hier nicht aufgeführt. DOI nicht verfügbar. Link siehe bitte Seite 28.*

### 3.2 Publikation 2:

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol.* 2011 Jul;38(7):677-85

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01738.x>

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):677-85*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 37.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):677-85*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 37.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):677-85*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 37.*



*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):677-85*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 37.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):677-85*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 37.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):677-85*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 37.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):677-85*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 37.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):677-85*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 37.*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T.

„Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes:  
morphometric results on mineralized tissue compound“

*J Clin Periodontol. 2011 Jul;38(7):677-85*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 37.*

### 3.3. Publikation 3:

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig.* 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft

<http://dx.doi.org/10.1007/s00784-014-1385-0>

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig. 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 47*



*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig. 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 47*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig. 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 47*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig. 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 47*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig. 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 47*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig. 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 47*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig. 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 47*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig. 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 47*

*Um Öffentlichkeitsrechte nicht zu verletzen, wird die Publikation*

Friedmann A, **Gissel K**, Konermann A, Götz W.

„Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans“

*Clin Oral Investig. 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft*

*hier nicht aufgeführt. DOI siehe bitte Seite 47*



## **4. Lebenslauf**

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

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

## 5. Publikationsliste

**Publikation 1:** Friedmann A, Saidowa A, **Gissel K.** Membrangeführte Knochenregeneration und Wundheilung. *Implantologie.* 2011 Mar; 19(1):7-14; Impact factor 2011: 0, 037 (2014: 0, 048)

**Publikation 2:** Friedmann A, **Gissel K,** Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T. Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: morphometric results on mineralized tissue compound. *J Clin Periodontol.* 2011 Jul;38(7):677-85; Impact factor 2011: 2, 996 (2014: 4, 01)

**Publikation 3:** Friedmann A, **Gissel K,** Konermann A, Götz W. Tissue reactions after simultaneous alveolar ridge augmentation with biphasic calcium phosphate and implant insertion-histological and immunohistochemical evaluation in humans. *Clin Oral Investig.* 2014 Dec 17. \* geteilte Erstautorenschaft; Impact factor 2014: 2, 352

## 6. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG/VERSICHERUNG

„ Ich, Kirsten Gissel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Klinischer Vergleich zweier Kollagenmembranen bei Regeneration der auftretenden Knochendefizite im Zusammenhang mit dentaler Implantation“* 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) 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.“

Datum

---

Unterschrift

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bedanken bei:

Prof. Dr. A. Friedmann für sein Engagement und seine stetige Unterstützung und Förderung bei der Betreuung der Dissertation und für seine Kollegialität und Hilfsbereitschaft bei strategisch und organisatorischen Fragestellungen;

Prof. Dr. B.M. Kleber, der mir ebenso stets mit seinem Wissen und Engagement ein sehr guter Begleiter und Betreuer war und mir allzeit wertvolle Hilfestellungen und Rückhalt geboten hat;

meinen Co-autoren für die unterstützende und angenehme Zusammenarbeit und Kooperation;

Herrn Bodenstein und Herrn Schnitzer, die den laboratorischen Part der Dissertation mit ihrem Fachwissen und Equipment unterstützt haben

und besonders meiner gesamten Familie für ihren Rückhalt, ihre Geduld und Motivation. Ihre Unterstützung fließt in diese Arbeit ein.