

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

DISSERTATION

Gesteuerte Knochenregeneration mit Kollagenmembranen – eine
Neubewertung der Risikofaktoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nilofar Semrau

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnis	6
1.1	Abbildungsverzeichnis	6
1.2	Tabellenverzeichnis	6
1.3	Abkürzungsverzeichnis	9
2	Zusammenfassung	10
3	Abstract	12
4	Einleitung	14
4.1	Membrangesteuerte Knochenregeneration	15
4.1.1	Geschichte der membrangesteuerten Knochenregeneration	15
4.1.2	Prinzip der GBR	16
4.1.3	Eigenschaften von Barrieremembranen	17
4.1.4	Nichtresorbierbare Membranen	20
4.1.5	Resorbierbare Membranen	21
4.2	Zusammenfassung	23
4.3	Fragestellung und Zielsetzung	24
5	Material und Methode	26
5.1	Literaturrecherche	26
5.1.1	Einflussfaktoren auf die Häufigkeit vorzeitiger Membranexpositionen	30
5.2	Patientenkollektiv und Datenerhebung	32
5.3	Statistische Analyse des Patientenkollektivs der retrospektiven Studie	38
5.3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	38
5.3.2	Deskriptive Statistik	38
5.3.3	Inferenzstatistik (Zusammenhang zwischen vorzeitiger Membranexposition und Reaugmentation)	39
5.3.4	Binäre logistische Regression zur vorzeitigen Membranexposition	39
5.3.4.1	Modell 1	40

5.3.4.2	Modell 2	41
5.3.4.3	Modell 2.1	41
5.3.4.4	Modell 3	42
5.3.4.5	Finales Modell (Modell 3.1)	42
6	Ergebnisse	43
6.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	43
6.1.1	Einflussfaktoren auf vorzeitige Membranexpositionen – Ergebnisse der Literaturrecherche und quantitative Analyse	44
6.2	Statistische Analyse der Daten aus dem Patientenkollektiv der retrospektiven Untersuchung	49
6.2.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	49
6.2.2	Deskriptive Statistik	50
6.2.3	Inferenzstatistik (Zusammenhang zwischen vorzeitiger Membranexposition und Reaugmentation)	68
6.2.4	Binäre logistische Regression der vorzeitigen Membranexposition	70
6.2.4.1	Finales Modell (3.1) zur vorzeitigen Membranexposition	70
7	Diskussion	76
7.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	76
7.1.1	Einflussfaktoren auf die Häufigkeit vorzeitiger Membranexposition – Ergebnisse der Literaturrecherche	76
7.2	Statistische Analyse des Patientenkollektivs der retrospektiven Untersuchung 78	
7.2.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	78
7.2.2	Deskriptive Statistik	79
7.2.3	Inferenzstatistik (Zusammenhang zwischen vorzeitiger Membranexposition und Reaugmentation)	81
7.2.4	Binäre logistische Regression der vorzeitigen Membranexposition	82
7.2.4.1	Finales Modell (3.1) zur vorzeitigen Membranexposition	82

7.3	Limitationen der Studie	85
8	Schlussfolgerung	87
9	Anhang.....	88
9.1	Datenerhebungsbogen	88
9.2	Kriterienkatalog	89
9.3	Statistische Analyse Inferenzstatistik	94
9.4	Statistische Analyse des Patientenkollektivs mit vorzeitiger Membranexposition als abhängige Variable	95
9.4.1	Modell 1.....	95
9.4.2	Modell 2.....	102
9.4.3	Modell 2.1.....	104
9.4.4	Modell 3.....	106
10	Eidesstattliche Versicherung.....	115
11	Curriculum Vitae	116
12	Danksagung.....	117

1 Verzeichnis

1.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA-Flowchart der Literaturrecherche (78)	43
Abbildung 2: Verteilung der Augmentationsgebiete in Bezug auf Sextanten.	55

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung Osteogenese / Osteoinduktion / Osteokonduktion (30)	17
Tabelle 2: Einteilung der Membranen (nach (30))	18
Tabelle 3: Einteilung von Biomaterialien in der Medizin (30)	19
Tabelle 4: Einteilung und Resorptionsverlauf typischer Vertreter von resorbierbaren Membranen (47) (59).....	22
Tabelle 5: Verwendete Suchbegriffe in Pubmed und Web of Science	28
Tabelle 6: Patientenbezogene Daten, die aus den Patientenakten extrahiert wurden (*Sextant: Das Gebiss wird in sechs Gebiete aufgeteilt. Jeder Kiefer wird unterteilt in einen Frontzahnbereich und zwei Seitenzahnbereiche).	33
Tabelle 7: Synopsis der in die quantitative Auswertung eingeschlossenen Studien..	44
Tabelle 8: gewichtete Mittelwerte (Gew. MW) der Häufigkeiten vorzeitiger Membranexposition verschiedener Membranarten aus der Literaturübersicht	46
Tabelle 9: Geschlechterverteilung und gewichteter Mittelwert (Gew. MW) für vorzeitige Membranexposition.....	46
Tabelle 10: Membranexpositionen in Bezug auf das Alter	47
Tabelle 11: Verteilung der Augmentationsgebiete und gewichteter Mittelwert für vorzeitige Membranexposition.....	47
Tabelle 12: Gewichtete Mittelwerte für vME bei resorbierbaren Membranen in Bezug auf 665 Patienten. Hervorgehoben sind die gewichteten Mittelwerte die über dem berechneten Referenzwert des gewichteten Mittelwertes der resorbierbaren Kollagenmembran lag (21,4%).....	48
Tabelle 13: ANOVA-Varianzanalyse von Alter und Geschlecht (QS: Quadratsumme; df: degrees of freedom / Freiheitsgrade; MQS: mittlere Quadratsumme; p: Wahrscheinlichkeit/Prüfgröße)	49
Tabelle 14: Compliance-Geschlecht Kreuztabelle (Prozente wurden spaltenweise berechnet)	50
Tabelle 15: Chi Quadrat Unabhängigkeitstest über Geschlecht und Compliance.	50

Tabelle 16 Häufigkeit allgemeinanamnestischer Besonderheiten im Patientenkollektiv (Prozente beziehen sich auf die Gesamtzahl von 331 Patienten)	51
Tabelle 17: Medikamenteneinnahme (bezogen auf 331 Patienten)	52
Tabelle 18: Raucherstatus des Patientenkollektivs	53
Tabelle 19: Zigarettenkonsum des Patientenkollektivs	53
Tabelle 20: Packyears des Patientenkollektivs.....	54
Tabelle 21: Häufigkeit der Augmentationen im Front- und Seitenzahnbereich	55
Tabelle 22: Anzahl der nebeneinander fehlenden Zähne des Patientenkollektivs.	56
Tabelle 23: Restgebisskonfiguration im Augmentationsgebiet.	56
Tabelle 24: Defektart des Augmentationsgebietes.....	57
Tabelle 25: Verwendetes Augmentationsmaterial pro Patient im Zuge der GBR des Patientenkollektivs.	57
Tabelle 26: Art der Membran bei Eingriffen pro Patient im Patientenkollektiv.....	58
Tabelle 27: Verwendung von Fixierungspins im Patientenkollektiv.	58
Tabelle 28: Nahtmaterial.....	58
Tabelle 29: Art der Naht.....	59
Tabelle 30: verwendete Fadenstärke X/0	59
Tabelle 31: Schnittführung.....	59
Tabelle 32: Erfahrungsstand des Operators	60
Tabelle 33: Quartile zur Größe der vorzeitigen Membranexposition des Patientenkollektivs.	60
Tabelle 34: Größe der vorzeitigen Membranexposition.....	61
Tabelle 35: Zeitpunkt der vorzeitigen Membranexposition.....	62
Tabelle 36: Quartile der Dauer der Reepithelialisierung (Wochen)	62
Tabelle 37: Dauer der Reepithelialisierung (Wochen nach Auftreten der vME).	62
Tabelle 38: Reaugmentation	63
Tabelle 39: Art des verordneten Antibiotikums	63
Tabelle 40: Tagesdosis (in mg) des Antibiotikums (Doxycyclin 12-stündlich; Clindamycin 12-stündlich 600mg oder 8 stündlich 600mg bzw. 300mg; Amoxicillin 8-stündlich 1000mg bzw. „single-shot“ eine Stunde vor dem Eingriff 2x 1000mg).....	64
Tabelle 41: Dauer der Gabe des Antibiotikums (Tage).	64
Tabelle 42: Art des Analgetikums.....	65
Tabelle 43: Tagesdosis des Analgetikums (in mg)	65
Tabelle 44: Dauer der Gabe des Analgetikums (Tage).....	66

Tabelle 45: Perioperative antiseptische Therapie mittels Mundspülung.....	66
Tabelle 46: Dauer der Verwendung der antiseptischen Mundspülung (Tage).	67
Tabelle 47: Provisorische Versorgung	67
Tabelle 48: Reaugmentation/vorzeitige Membranexposition (vME): Kreuztabelle (Prozente wurden spaltenweise berechnet).....	68
Tabelle 49: Kreuztabelle zur Häufigkeit der vME/Reaugmentation im Zusammenhang mit einzeitiger Implantation.....	68
Tabelle 50: Kreuztabelle zu Reaugmentation / Zeitpunkt des Auftretens der vorzeitigen Membranexposition (Prozente wurden spaltenweise berechnet)	69
Tabelle 51: Berechnung der Quartile der Variablen „Größe der vorzeitigen Membranexposition“ und Dauer der Reepithelialisierung“ in Bezug auf Reaugmentation.....	69
Tabelle 52: Mann-Whitney-U Test zur Berechnung der Signifikanz für die beiden Variablen „Größe der vorzeitigen Membranexposition“ und „Wann war die exponierte Fläche reepithelialisiert?“ bezüglich der Reaugmentation.....	70
Tabelle 53: Dummy-Codierung der abhängigen Variablen für das finale Modell 3.1 zur vorzeitigen Membranexposition.....	71
Tabelle 54 : Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (vorzeitige Membranexposition/ Modell 3.1).....	72
Tabelle 55: Modellzusammenfassung (vorzeitige Membranexposition/ Modell 3.1) ..	72
Tabelle 56: Hosmer-Lemeshow-Test (vorzeitige Membranexposition / Modell 3.1) ..	73
Tabelle 57: Finales stabiles Modell zur vorzeitigen Membranexposition (Modell 3.1)	74
Tabelle 58: Datenerhebungsbogen.....	88
Tabelle 59: Kriterienkatalog und numerische Codierung	89
Tabelle 60: Ermittlung der mittleren Ränge und der Rangsumme	94
Tabelle 61: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (Modell 1 zu vME)	95
Tabelle 62: Codierung abhängiger Variablen (Modell1 zu vME).....	95
Tabelle 63: Dummy-Codierung der abhängigen Variablen (Modell 1 zu vME)	95
Tabelle 64: Univariater Einfluss auf die abhängige Variable (vorzeitige Membranexposition/ Modell 1)	100
Tabelle 65: Omnibustests der Modellkoeffizienten (vorzeitige Membranexposition/ Modell 2).....	102
Tabelle 66: Modellzusammenfassung (vorzeitigen Membranexposition/ Modell 2)	102

Tabelle 67: Variablen in der Gleichung (vorzeitige Membranexposition/ Modell 2)	102
Tabelle 68: Omnibustests der Modellkoeffizienten (vorzeitigen Membranexposition/ Modell 2.1)	104
Tabelle 69: Modellzusammenfassung (vME/Modell 2.1)	104
Tabelle 70: Variablen in der Gleichung (vorzeitige Membranexposition/ Modell 2.1)	105
Tabelle 71: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (vorzeitige Membranexposition/ Modell 3)	106
Tabelle 72: Modellzusammenfassung (vME/ Modell 3)	106
Tabelle 73: Variablen in der Gleichung (vorzeitige Membranexposition/ Modell 3)	106

1.3 Abkürzungsverzeichnis

-2LL	-2 Log Likelihood
ANOVA	analysis of variance
B	Regressionskoeffizient
df	degrees of freedom, Freiheitsgrade
Exp	Odds ratio, e=eulersche Zahl
F	F-Test / Teststatistik
FZ	Frontzahn
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie / highly active antiretroviral therapy
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
LL	logarithmierte Likelihood
MOG	Modelgußprothese
MQS	mittlere Quadratsumme
MW	gewichteter Mittelwert
n	Anzahl
N	Größe der Grundgesamtheit
NSAID	nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente / non-steroidal-antiinflammatory-drug
OK	Oberkiefer
p	p-Wert, probability, Wahrscheinlichkeit
PME	premature membrane exposure
QS	Quadratsumme
SE	Standardfehler / standard error
SPSS	Statistic Package for Social Sciences
SZ	Seitenzahn
TPHN	tiefe Periosthaltennaht
UK	Unterkiefer
vME	vorzeitige Membranexposition
z	Z-Wert / Standardabweichung
χ^2	Chi-Quadrat

2 Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Heutzutage werden immer öfter resorbierbare Kollagenmembranen für die gesteuerte Knochenregeneration (guided bone regeneration, GBR) verwendet. Vorzeitige Membranexpositionen (vME) können das angestrebte Ergebnis der GBR beeinträchtigen. Das Ziel der vorliegenden systematischen Literaturübersicht und der retrospektiven Untersuchung war es zu reevaluieren, ob die Risikofaktoren für die Wundheilung bei Verwendung nicht-resorbierbarer Membranen auch bei der Verwendung von resorbierbaren Membranen aus Kollagen bestehen, oder ob sie neu definiert werden müssen.

Material und Methode

Im Rahmen der systematischen Literaturübersicht wurden Parameter, die auch in der retrospektiven Untersuchung relevant für das Auftreten von vME waren, aus 33 Studien (665 Patienten) extrahiert und quantitativ ausgewertet.

Behandlungsverläufe von 331 Patienten (Altersmedian 53,7 Jahre, 177 weibliche Patienten), die sich in einem Zeitraum von 2008 bis Juli 2014 einer GBR unter Verwendung von Kollagenmembranen unterzogen haben, wurden retrospektiv analysiert.

Ergebnisse

In der systematischen Literaturanalyse wurden gewichtete Mittelwerte zur vME in Bezug auf 665 Patienten, davon 42% männlich und 58% weiblich, berechnet und ausgewertet (kreuzvernetzte Membranen 36%; resorbierbare Membranen 21,4%; native Kollagenmembranen 16,1%). Die Mehrheit der Patienten war zwischen 61 und 70 Jahren alt.

In der retrospektiven Analyse von Behandlungsverläufen zeigten sich vME bei 29,3% der Patienten (n=97) auf, 77,3% davon innerhalb der ersten zwei Wochen postoperativ. 85,9% der von vME betroffenen Operationsgebiete reepithelialisierten innerhalb von 4 Wochen.

49 Patienten waren Raucher. 48% der Patienten wiesen eine kompromittierte allgemeine Anamnese auf, 41,4% nahmen Medikamente ein.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer vME und der Notwendigkeit einer Reaugmentation ($p = 0,092$), sowie zwischen der Dauer der Reepithelialisierung und einer Reaugmentation ($p = 0,188$). Auch konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,800$) bei einzeitigen Implantationen mit GBR bezüglich der Reaugmentationsnotwendigkeit nach vME festgestellt werden. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Reaugmentation und Zeitpunkt der vME ($p = 0,039$), sowie der Größe der vME ($p = 0,014$). Außerdem gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer vME und der Compliance ($p = 0,032$).

Defektkonfiguration, Augmentationsmaterial, Lokalisation der Inzision, Einsatz von Fixierungspins und eine kompromittierte medizinische Anamnese hatten keinen Einfluss auf das vermehrte Auftreten von vorzeitigen Membranexpositionen.

Schlussfolgerung

Bei der Verwendung von Kollagenmembranen für GBR-Verfahren reepithelisieren 3,6% der unter frühzeitig exponierten Membranen liegenden Augmentationsgebiete nicht. Ungeachtet dieses geringen Anteils sollte bei Auftreten einer vME eine Reaugmentation in Erwägung gezogen und schon im Aufklärungsgespräch berücksichtigt werden.

Topographische und prothetische Aspekte sowie eine kompromittierte Allgemeinanamnese und das Tabakrauchen konnten in dieser Studie nicht mit vME nach GBR assoziiert werden.

3 Abstract

Background and aim

In recent years, utilisation of resorbable collagen barrier membranes for guided bone regeneration (GBR) procedures has increased. Premature membrane exposure (PME) can affect the outcome of GBR. The purpose of this systematic literature analysis and the retrospective investigation was to re-evaluate whether risk factors known from studies focusing on premature membrane exposures of non-resorbable barrier membranes are equally valid for resorbable barrier materials or have to be re-defined.

Material and methods

Within the systematic literature analysis, parameters of interest, which were also relevant in the retrospective investigation regarding PME, were evaluated by quantitative analysis of 33 studies (665 patients).

Treatment courses of 331 patients (median age 53.7 years, 177 female patients) undergoing GBR utilising collagen barrier membranes between 2008 and July 2014 were analysed retrospectively.

Results

Weighted averages of frequencies for PME related to 665 patients (42% men, 58% women) extracted from the quantitative literature analysis were: crosslinked 36%, resorbable 21.4%, native collagen membranes 16.1%. The majority of the patients were between 61 and 70 years of age.

Within the retrospective investigation of treatment procedures, PME occurred in 97 patients (29.3% of all patients, of which 77.3% occurred within two weeks postoperatively). 85.9% of prematurely exposed membranes revealed re-epithelialisation within four weeks.

49 patients were smokers. 48% of the patients revealed compromised medical history and 41.4% were taking medications.

PME did not interfere significantly with the outcome of the augmentation procedure ($p = .092$) nor did the time of reepithelialisation and the outcome of the augmentation procedure ($p = .188$). No significant association has been found with patients that received one-stage implantation with simultaneous GBR and the necessity of reaugmentation after PME. Reaugmentation interfered significantly with the time of

PME ($p = .039$), the size of the PME ($p = .014$). Moreover, a significant association between PME and compliance has been detected ($p = .032$).

The defect configuration, augmentation material underneath the membrane, localisation of the incision line, fixation of the membrane and compromised medical history did not influence the frequency of PME or the GBR outcome.

Conclusions

While using collagen barrier membranes for GBR procedures, only about 3.6% of PME areas did not re-epithelialise. Nonetheless, re-augmentation should be considered if PME occurs and should be addressed prior to the treatment.

Topographic and prosthetic aspects as well as compromised medical history were not found to interfere neither with the frequency of PME, nor with the GBR outcome.

4 Einleitung

Durch Knochendefekte nach Zahnextraktionen und eine Atrophie des Alveolarfortsatzes nach längerem Verlust von Zähnen steht nicht immer ausreichend Knochen zur Verfügung, um Implantate – zumal in der prothetisch geplanten Position und Dimension – setzen zu können.

Bei einer gesteuerten Knochenregeneration (GBR / guided bone regeneration) handelt es sich um einen chirurgischen Eingriff, um Alveolarknochen wiederaufzubauen. Mit Hilfe von resorbierbaren oder nichtresorbierbaren Barrieremembranen soll eine ungewollte Proliferation von Bindegewebe in den knöchernen Defekt verhindert werden. Die Regenerationsfähigkeit des Knochens wird genutzt, um ausreichend Knochenvolumen für eine Implantatsetzung zu schaffen.

Der gesteuerten Knochenregeneration wird ein hoher Stellenwert in der augmentativen Zahnmedizin beigemessen. Patienten mit Knochenabbau am Alveolarfortsatz kann mit Hilfe von GBR und einer nachfolgenden oder im gleichen Eingriff erfolgenden Implantatsetzung zu einem festsitzenden Zahnersatz oder einem abnehmbaren Zahnersatz mit einer besseren Verankerung verholfen werden. Dies bedeutet eine erhöhte Lebensqualität für viele Menschen, welche in mehreren Studien mithilfe des OHIP (Oral Health Impact Profile) Fragebogens beschrieben wurde (1-4). Barrieremembranen werden in der augmentativen Oralchirurgie im Rahmen einer GBR verwendet, um eine selektive Besiedelung eines Alveolarfortsatzdefektes durch Knochen zu ermöglichen. Durch die einfachere Handhabung und die Vermeidung eines zweiten Eingriffs (5) finden resorbierbare Membranen heute häufiger Verwendung als nichtresorbierbare Membranen (6).

Die heute zumeist eingesetzten resorbierbaren Barrieremembranmaterialien aus Kollagen werden durch einen dichten Nahtverschluss der bedeckenden Weichgewebe vom Mundhöhlenmilieu getrennt. Treten postoperative Wundheilungsstörungen im Sinne von Wunddehiszenzen auf, kommt es zu einer vorzeitigen Membranexposition. Das bedeutet, dass die Barrieremembran zu einem Zeitpunkt zum Mundhöhlenmilieu exponiert ist, noch bevor mit einer abgeschlossenen Knochenbildung im augmentierten Bereich zu rechnen ist. Die Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen vorzeitigen Membranexposition (vME) sind bei resorbierbaren Membranen zum Teil bekannt:

- Defektkonfiguration und -ausmaß (7)

- Verlauf der Schnittführung (8)
- Art des Provisoriums (9)
- Rauchen (9)

Es ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, ob im Falle einer Exposition (verglichen mit komplikationsloser Heilung) die Defektauffüllung häufiger unzureichend ist und eine Reaugmentation erforderlich macht. Die klinische Untersuchung von Zitzmann et al. (7) kam zu dem Ergebnis, dass es einen schwachen, jedoch statistisch nicht signifikanten Zusammenhang ($p = 0,09$) zwischen Knochengewinn bei unkomplizierter Heilung (94%) und bei Auftreten von unvollständiger Wundheilung (87%) im Zuge von Knochenaugmentationen unter Verwendung von Kollagenmembranen gibt.

4.1 Membrangesteuerte Knochenregeneration

4.1.1 Geschichte der membrangesteuerten Knochenregeneration

Zu Beginn der 1980er Jahre wurde die membrangesteuerte Geweberegeneration (guided tissue regeneration, GTR) zur parodontalen Regeneration unter Verwendung von Barrieremembranen durch Nyman et al. entwickelt (10, 11). Das Prinzip der gesteuerten Geweberegeneration parodontaler Gewebe durch Einsatz einer Barriere zur Unterstützung einer selektiven Repopulation von Gewebedefekten wurde später für die selektive Repopulation von Knochendefekten am Alveolarfortsatz mit neu gebildetem Knochen (GBR, guided bone regeneration) durch Einsatz von Barrieremembranen weiterentwickelt. Schenk et al. (12) zeigte in einer tierexperimentellen Studie, dass die Barrieremembran einen abgeschlossenen Raum bietet, der die Knochenbildung unterstützt, indem das Einwachsen von Fibroblasten verhindert wird. Dies führte zur Anwendung von Barrieremembranen zur Vorbereitung eines suffizienten Implantatlagers vor oder im Zusammenhang mit Implantationen bei geringem Knochenangebot, der sogenannten membrangesteuerten Knochenregeneration (guided bone regeneration, GBR) (13). Die bemerkenswerten Erfolge der Studien durch Nyman et al. (10, 11) hoben diesen Bereich Mitte und Ende der 1980er Jahre in den Fokus der Forschung (13). Hier wurde zumeist mit nichtresorbierbarem expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE) gearbeitet, welches sich bald als Standardmaterial zur Herstellung von Barrieremembranen für GTR und GBR etablierte (13). Mitte der 1980er Jahre wurde die Verwendung von ePTFE bei

GBR durch Nyman und Dahlin durch eine Reihe von Studien belegt und bewiesen, dass diese Membranen eine physikalische Barriere für Zellen und Gewebe bedeuten (14-16).

Um einen Kollaps der ePTFE-Membran zu verhindern, wurden als Platzhalter und Leitgerüst zur Unterstützung der Knochenbildung in den Defekten Knochenersatzmaterialien, wie autologe, allogene, xenogene oder synthetische Transplantate bzw. Materialien unter der Membran eingesetzt. So wurde zusätzlich die Knochenbildung unterstützt (17-19). Nichtresorbierbare Membranen haben jedoch einige Besonderheiten: Sie erfordern einen Eingriff zu ihrer Entfernung; ePTFE-Membranen mussten in der Regel aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaften auf der Knochenunterlage mittels Minischrauben oder Nägeln fixiert werden (17, 20). Darüber hinaus wollte man den Erfolg der Eingriffe prognostizierbarer machen und Probleme wie vME durch Weichgewebsdehiszenzen (oft durch lokale Infektionen unter der Membran begleitet) minimieren, da sie zu schlechteren Behandlungsergebnissen führten (21-24), in deren Folge man Reaugmentationen in Erwägung ziehen musste. Anfang der 1990er Jahre wurden die ersten bioresorbierbaren Membranen entwickelt und erzielten außerordentlich gute Resultate bei der GTR. Daraufhin kamen die ersten resorbierbaren Membranen auch bei der GBR zum Einsatz (25, 26).

Heute wird die GBR-Technik als Standardverfahren bei einem Defektaufbau am Alveolarfortsatz bei der Vorbereitung oder im Zusammenhang mit einer Implantation eingesetzt, bei der vorwiegend resorbierbare Membranen verwendet werden (insbesondere Kollagenmembranen) (13).

4.1.2 Prinzip der GBR

Desmaler Knochen besitzt die Fähigkeit, seine Originalstruktur und -funktion nach Defekt oder Fraktur wiederherzustellen (27), ohne dass vorher ein Knorpelskelett, bzw. ein Kallus gebildet wird, wie bei der chondralen Ossifikation. Voraussetzung ist ein enger Kontakt (<1mm) und eine stabile Fixierung der Knochenenden. Der im Frakturspalt entstandene Lamellenknochen (direkte Frakturheilung) wird mit Hilfe von Osteoklasten zu Knochen umgebaut (28). Es gibt jedoch verschiedene Möglichkeiten (allein oder in Kombination) die Knochenregeneration zu fördern (Osteokonduktion, Osteoinduktion durch Wachstumsfaktoren, GBR, Übertragung von Stammzellen oder Vorläuferzellen und Distraktionsosteogenese) (27) (siehe Tabelle 1).

Im Zuge einer Knochenaugmentation wird bei der membrangesteuerten Knochenregeneration vorwiegend mit einem Knochentransplantat oder Knochenersatzmaterial gearbeitet. Um ein ungestörtes Umwandeln zu Knochen zu unterstützen, muss ein geschützter Raum geschaffen werden, ohne dass Fibroblasten und Epithelzellen diesen infiltrieren können. Dieser Raum muss lange genug bestehen – im besten Falle ohne die Membran dem Mundhöhlenmilieu auszusetzen – um bestmögliche Verhältnisse für die Knochenregeneration zu schaffen. So können sich Knochenvorläuferzellen und Stammzellen zu Osteoblasten differenzieren und die Knochenmatrix bilden (27). Besonders wichtig ist zudem eine hinreichende Gefäßversorgung und eine geeignete Quelle osteogener Zellen (29).

Tabelle 1: Einteilung Osteogenese / Osteoinduktion / Osteokonduktion (30)

Osteogenese	Bildung und Entwicklung von Knochen
Osteogenes Augmentationsmaterial	bewirkt das natürliche Knochenwachstum/-heilung
Osteoinduktion	ist die Stimulation des der spontanen Knochenheilung zugrunde liegenden Prozesses
Osteoinduktives Augmentationsmaterial	bewirkt Steigerung der Knochenregeneration oder sogar ektope Knochenbildung
Osteokonduktion	bietet eine physikalische Matrix bzw. ein Gerüst zum Anbau neuen Knochens
Osteokonduktives Augmentationsmaterial	leitet das Knochenwachstum und ermöglicht eine Knochenapposition, benötigt die Anwesenheit von vorbestehendem Knochen, Mesenchymale Stammzellen

4.1.3 Eigenschaften von Barrieremembranen

Man unterscheidet resorbierbare von nichtresorbierbaren Membranen (siehe Tabelle 2), die beide gewisse Grundvoraussetzungen erfüllen müssen. Hierzu zählen neben der Biokompatibilität ein ausreichend langer Zellausschluss, gute Gewebeintegration, eine einfache intraoperative Handhabung, mechanische und biologische Stabilität zur Raumschaffung und -sicherung unter der Membran und Erhalt dieser Eigenschaften auch nach der Sterilisation (5).

Tabelle 2: Einteilung der Membranen (nach (30))

Nichtresorbierbare Membranen	Polytetrafluorethylen (ePTFE)		
	Folien aus aliphatischem Polyurethan		
	Titanfolien		
Resorbierbare Membranen	synthetisch-alloplastische	Polylaktide	
		Polyglykoxide	
	natürlich-alloplastische	xenogene Kollagene (nativ, kreuzvernetzt)	porcin, bovin, equin

Zellausschluss

Bindegewebszellen sollen ausreichend lange daran gehindert werden, durch die Membran zum Ort der Knochenregeneration zu dringen, damit konkurrierende Gewebe separiert werden und nicht in den Defekt infiltrieren (5). Jedoch könnte eine komplette Barrierewirkung das Durchtreten von Blut, und damit u.a. von Sauerstoff und Nährstoffen, verhindern (31, 32). Kollagenmembranen besitzen semipermeable Eigenschaften, die ein frühzeitiges Einwachsen von Blutgefäßen (transmembranöse Angiogenese) ermöglichen (33, 34).

Biokompatibilität

Das verwendete Material (siehe Tabelle 3) darf keinen negativen Einfluss auf den Stoffwechsel ausüben und somit kein Risiko für den Patienten darstellen. Außerdem müssen die Materialeigenschaften unter Sterilisation erhalten bleiben.

Durch Abbauprodukte, die bei abbaubaren Materialien freigesetzt werden, kann es zu ungünstigen lokalen und systemischen Reaktionen kommen (siehe Kapitel 4.1.5). Somit ist bei nicht abbaubaren Materialien das Sicherheitsrisiko in dieser Hinsicht geringer (32, 35).

Gewebeintegration

Die Gewebeintegration ist maßgeblich abhängig von der Biokompatibilität. Die Porosität, die Beschaffenheit der Oberfläche und die chemischen Eigenschaften der

Membran sind ausschlaggebend dafür, ob es zur Oberflächenbindung und zum Einwachsen von Gewebe kommt (5).

Tabelle 3: Einteilung von Biomaterialien in der Medizin (30)

Autogen	=autolog	vom selben Individuum			
Allogen	=homolog	von derselben Spezies			
Alloplastisch	=künstlich hergestellt	Natürliche Herkunft	xenogen	=heterolog	von anderer Spezies
		synthetische Herkunft	Nichtmetallische Materialien	polymere Keramiken	PLA/PMMA, Aluminiumoxidkeramiken, Zirkoniumoxidkeramiken, Kalziumphosphatkeramiken → Glaskeramiken/Biogläser
			Metalle	Titan	

Intraoperative Handhabung

Die unkomplizierte Handhabung der Membranmaterialien ist in der Praxis sehr wichtig. Resorbierbare Membranen lassen sich relativ einfach an die Defektgröße anpassen. Sie besitzen meist eine hydrophile Oberfläche und haften, sobald sie blutgetränkt sind, am Transplantatmaterial und am umgebenen Knochen (36).

Anfälligkeit für Komplikationen

Je nachdem welche Membran verwendet wird, kann es zu unterschiedlichen Komplikationen kommen. Im Zuge der Resorption von synthetischen polymeren resorbierbaren Membranen können gelegentlich Fremdkörper- und Entzündungsreaktionen in der unmittelbaren Umgebung auftreten (37, 38).

Raumschaffung und -sicherung

Um einem Kollabieren der Membran in den Defekt entgegenzuwirken, spielt die Steifigkeit der Membran eine wichtige Rolle (5). So kann einem Einsinken der Membran in den Defektraum durch stützende Materialien, wie z.B. Knochenersatzmaterialien, entgegengewirkt werden (39).

4.1.4 Nichtresorbierbare Membranen

Bei den nichtresorbierbaren Membranen haben sich neben wenigen polymeren Materialien vor allem Titanfolien durchgesetzt. Es existieren das expandierte und das hochdichte Polytetrafluorethylen (ePTFE und dPTFE) mit und ohne Titanverstärkung, Folien aus aliphatischem Polyurethan, Titanfolien und Titanmesh (siehe Tabelle 2). PTFE besteht aus synthetischem Fluorpolymer und besitzt eine sehr starke Bindung zwischen Kohlenstoff und Fluor, was dazu führt, dass es biologisch inert, also nicht abbaubar ist. PTFE ist in jegliche Richtung dehnbar und lässt sich außerdem komprimieren. Expandiertes PTFE (ePTFE) entsteht durch eine weitere Verstärkung mit fluoriertem Ethylenpropylen (5).

Bei titanverstärkten ePTFE-Membranen kamen die Autoren einer tierexperimentellen Studie zu dem Schluss, dass diese besonders formstabil im Verlaufe des Heilungsprozesses bleiben und so der Raum unterhalb der Barrieremembran zur selektiven Population mit Knochen erhalten bleibt (40).

Generell kommt es bei nichtresorbierbaren Membranen aus ePTFE zu sehr guten Ergebnissen bei Knochenaugmentationen (14, 17, 18, 41-46), jedoch werden diese Ergebnisse durch Wundheilungsstörungen beeinträchtigt, wie z.B. Dehiszenzen mit nachfolgender vME (21, 47, 48). Es kommt vor allem nach Exposition der Membran zu deutlich geringerem Knochenzuwachs in den Defekt (45), was eine Reaugmentation erforderlich machen kann. Es ist möglich, dass die exponierte Membran durch die bakterielle Besiedlung aus der Mundhöhle sogar vorzeitig entfernt werden muss (49, 50).

In einer retrospektiven Analyse von Strietzel (51) wurden Risiken und Komplikationen für vME im Rahmen von GBR unter Verwendung einer ePTFE-Membran untersucht. Entscheidende Rollen spielten die Lage der Membran am Alveolarkamm und die Lage der Membran in Bezug auf den Inzisionsverlauf, das Rauchverhalten der Patienten, das Lappendesign und die Defektmorphologie (51-53).

Bei nichtresorbierbaren Membranen ist immer ein Zweiteingriff zu deren Entfernung erforderlich, der Kosten und eine weitere Belastung für den Patienten mit sich bringt. Außerdem besteht durch die dabei meist erforderliche Deperiostierung die Gefahr einer gewissen oberflächlichen Knochenresorption (19, 54, 55).

4.1.5 Resorbierbare Membranen

Es haben sich zwei Materialgruppen etabliert, die für resorbierbare Membranen hauptsächlich Verwendung finden. Zum einen gibt es Kollagen aus unterschiedlichen tierischen Quellen (nativ oder kreuzvernetzt) und zum anderen synthetische aliphatische Polyester (33) (siehe Tabelle 4). Diese beiden Materialgruppen besitzen unterschiedliche biologische Wirkungen und Eigenschaften (56, 57) und werden beide über Autolyse abgebaut. Kollagene werden durch Hydrolyse aufgelöst, phagozytiert und die daraus entstehenden Fragmente durch Kollagenasen und Proteasen resorbiert. Allogene, synthetische Polymere (Polylactid und Polymere) werden durch den Zitronensäurezyklus abgebaut (58).

Tabelle 4: Einteilung und Resorptionsverlauf typischer Vertreter von resorbierbaren Membranen (47) (59)

	Resorptions- ablauf	Produkte	Zusammen- setzung	Resorptionsverlauf
Synthetische Polymere	Resorption erfolgt durch Hydrolyse und Phagozytose	Epi-Guide® (Curasan)	Polylaktid	Barrierefunktion für zwei bis drei Monate Vollständiger Abbau nach zwölf Monaten
		Gore Osseoquest® (Nobel Biocare)	Polyglukosid, Polylaktid	Barrierefunktion für sechs Monate Vollständiger Abbau nach zwölf bis 14 Monaten
	Gore Resolut XT® (Nobel Biocare)	Polyglukosid, Polylaktid	Barrierefunktion für acht bis zehn Wochen Vollständiger Abbau nach sechs bis sieben Monaten	
	Cytoplast Resorb® (ORALTRONICS)	PLA:PLG Copolymer	Vollständiger Abbau nach acht Monaten	
	Gore Resolut Adapt® (W. L. Gore)	PGA:TMC Copolymer	Barrierezeit für acht bis zehn Wochen Vollständiger Abbau nach sechs bis sieben Monaten	
	Gore Resolut Adapt LT® (W. L. Gore)	PGA:TMC Copolymer	Barrierezeit für 16 bis 24 Wochen Vollständiger Abbau nach sechs bis sieben Monaten	
Xenogene Kollagen	Resorption erfolgt durch Kollagenasen und Proteasen	Bio-Gide® (Geistlich Biomaterials)	Kollagen Typ I und III, porciner Herkunft	Barrierefunktion für vier bis sechs Monate Vollständiger Abbau nach zwölf Monaten
		Ossix® (Regedent)	Kollagen Typ I, boviner Herkunft	Barrierefunktion für sechs Monate Vollständiger Abbau nach acht bis zehn Monaten
		Biosorb® (Osteo-Instruments)	Kollagen Typ I, porciner Herkunft	Barrierefunktion für 16 bis 24 Wochen Vollständiger Abbau nach zwölf bis 24 Monaten

Kollagenmembranen

Native Kollagenmembranen bestehen aus Typ-I-Kollagen (wesentlicher Bestandteil des parodontalen Bindegewebes), oder einer Kombination von Typ-I- und Typ-III-Kollagen, die z.B. aus boviner Dermis, bovinen Sehnen oder porciner Dermis gewonnen werden (60). Zu den Vorteilen der resorbierbaren Membranen zählen vor allem die leichte Handhabung (bedingt durch ihre Hydrophilie) und ihre annähernd

entzündungsfreie Resorbierbarkeit, die einen Zweiteingriff zur Entfernung überflüssig macht (5). Es gibt allerdings auch Nachteile: Eine eventuell ungenügende Barrierefunktion durch zu rasche Biodegradierung und die unzureichenden mechanischen Eigenschaften zur Stützung (5). So ist es für manche Indikationen günstig eine Verlängerung der Barrierefunktion der Membran durch mehrere Quervernetzungsverfahren zu erzeugen. Man verwendet dabei Glutaraldehyd, Hexamethylendiisocyanat, Ultraviolettbestrahlung oder Diphenylphosphorylazid (61, 62). Ribose-kreuzvernetzte Membranen haben eine deutlich längere Barrierewirkung, eine erhöhte Resistenz gegenüber Bakterien bei Exposition und eine hohe Bioverträglichkeit gegenüber konventionellen Membranen (63, 64). In einer Studie von Moses et al. (2005) war das augmentative Ergebnis bei Patienten mit vME beim Einsatz von Ribose-kreuzvernetzten Kollagenmembranen statistisch signifikant besser als bei nativen Kollagenmembranen oder ePTFE- Membranen (65). Nachteilig ist jedoch die geringere invasive Proliferationsrate externer Zellstrukturen und die höhere Dehiszenz- bzw. Expositions- und Komplikationsrate postoperativ (66, 67).

Polymere Membranen

Polymere Membranen werden aus synthetischen Polyestern hergestellt, bestehend aus Polylaktid (68), Polyglykolid (PGA) und daraus bestehenden Kopolymeren. Zudem werden aliphatische Polyester wie Polydioxanone (69) und Trimethylcarbonate (70) benutzt. Der Vorteil liegt in der Reproduzierbarkeit und der fast uneingeschränkten Verfügbarkeit für die Produktion von synthetischen Membranen (5). Sie werden im Zitratzyklus vollständig zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut (33). Jedoch kann es beim Abbau zu einer Senkung des pH-Wertes im Gewebe und zu einer entzündlichen Fremdkörperreaktionen kommen. Dies kann eine Materialentfernung notwendig machen (37, 68, 71-74) oder es kann zu teilweiser Resorption des unter der Membran befindlichen Augmentationsmaterials kommen (37, 70, 73).

4.2 Zusammenfassung

Für immer mehr Patienten hat der Einsatz eines Implantates oder mehrerer Implantate zur Verankerung oder Verbesserung des Halts von Zahnersatz einen sehr hohen Stellenwert. Neben der Wiederherstellung von Ästhetik und Funktion führt sie zur Wiedererlangung des allgemeinen Wohlbefindens und einer zufriedenstellenden

Lebensqualität. Lokale Alveolarfortsatzdefekte können durch GBR mit Hilfe von Barrieremembranen so behandelt werden, dass der Einsatz von Implantaten an den prothetisch erforderlichen Positionen erfolgen kann.

Kommt es jedoch zu vorzeitigen Membranexpositionen, führt dies meist zu eingeschränkten Augmentationsergebnissen, die mitunter eine Reaugmentation erforderlich machen. Um Defizite des Knochenaufbaus mit einer Reaugmentation zu beheben, ist ein erneuter Eingriff nötig.

4.3 Fragestellung und Zielsetzung

Bei der gesteuerten Knochenregeneration (GBR) mit resorbierbaren Membranen kann es, wie bei nichtresorbierbaren Membranen, zur vorzeitigen Exposition der Membran kommen.

In dieser retrospektiven Untersuchung gilt es zu ermitteln, inwiefern die aus der Literatur bekannten Risikofaktoren für vorzeitige Expositionen nichtresorbierbarer Membranen auch für resorbierbare Membranen gelten.

Außerdem soll geprüft werden, wie hoch der Anteil vorzeitiger Kollagenmembranexpositionen ist und welche Risikofaktoren für die Häufung vorzeitiger Expositionen auftreten. Zusätzlich soll untersucht werden, ob es bei Patienten mit einer Exposition einer resorbierbaren Membran (im Vergleich zu Patienten ohne Exposition) häufiger zu einer insuffizienten Defektauffüllung und der Notwendigkeit einer Reaugmentation kommt.

Folgende Hypothesen werden aufgestellt:

- Für die Anwendung resorbierbarer Kollagenmembranen bei der GBR gelten die gleichen Risikofaktoren wie die in der Literatur beschriebenen Faktoren für die nichtresorbierbaren Membranen (Fragestellung: Besteht eine Assoziation zwischen Zigarettenkonsum, der Lage der Membran unmittelbar unter der Schleimhautinzision und dem Tragen von mukosal gelagertem provisorischem Zahnersatz und einer höheren Frequenz von vME?).
- Das Auftreten einer vME resultiert signifikant häufiger in einer insuffizienten Defektauffüllung, die eine Reaugmentation erforderlich macht.

Es soll eine systematische Analyse der vorhandenen Literatur hinsichtlich der oben aufgeführten Fragestellungen durchgeführt werden.

Der Einfluss verschiedener Parameter soll nach retrospektiver Datenerhebung aus Behandlungsverläufen untersucht werden (s. Anhang 9.1).

5 Material und Methode

Es wurden eine systematische Literaturrecherche und -analyse zum Thema „Häufigkeit vorzeitiger Membranexposition bei Kollagenmembranen im Rahmen von GBR-Maßnahmen“ durchgeführt und die Mittelwerte der Häufigkeiten der vME ermittelt.

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung wurden Daten zu den dokumentierten Behandlungsverläufen von Patienten, die zwischen Januar 2008 und Juli 2014 mit GBR-Maßnahmen unter Verwendung resorbierbarer Kollagenmembranen in Vorbereitung (zweizeitig) oder simultan im Zusammenhang mit einer Implantation (einzeitig) behandelt wurden, erhoben und anonymisiert ausgewertet. Alle Behandlungsverläufe wurden nach einzeitiger oder zweizeitiger Augmentation, unter Verwendung einer resorbierbaren Kollagenmembran retrospektiv ausgewertet.

5.1 Literaturrecherche

Zur Strukturierung der Literaturrecherche wurde die fokussierende Fragestellung mit Hilfe des PICO Formats ausgearbeitet.

P: Population / Patient / Problem

Patienten aus Studien, bei denen eine GBR (im Zuge einer einzeitigen oder zweizeitigen Implantation) durchgeführt wurde, zu denen Informationen über Membranexposition gegeben wurden.

I: Intervention = Technologien, diagnostisches/therapeutisches Verfahren
Anwendung einer GBR.

C: Comparison oder Control = Vergleichsintervention
Für die vorliegende Fragestellung nicht zutreffend.

O: Outcome=Zielgröße
Informationen zur Häufigkeit von Membranexpositionen

Fokussierende Fragestellung

Gibt es Risikofaktoren für das gehäufte Auftreten von vME im Rahmen von GBR-Maßnahmen bei der Verwendung von resorbierbaren Kollagenmembranen?

Auswahl der Studien

Mit einbezogen wurden Abstracts, Meta-Analysen, randomisierte kontrollierte Studien, klinische Studien (Clinical Trials), Übersichtsartikel (Reviews), systematische Übersichtsartikel und Falldarstellungen (Case Reports) unter Berücksichtigung der entsprechenden Einschlusskriterien. Weitere Studien wurden aus Literaturverzeichnissen der zunächst ausgewerteten Publikationen ergänzt, sofern sie nicht anhand der elektronischen Datenbanksuche identifiziert wurden. Das PRISMA-Schema (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) gibt eine Übersicht zur systematischen Literaturrecherche (siehe Abbildung 1).

Einschlusskriterien

In der Suche wurden nur deutsche und englische Titel berücksichtigt. Der eingegebene Suchzeitraum war 01.01.1994-31.12.2017. Nach Durchsicht der Abstracts wurden die den Suchkriterien entsprechenden Publikationen in die weitere Volltextanalyse einbezogen. Diese umfassten Studien, die sich thematisch mit vME im Rahmen von gesteuerten Knochenaugmentationen auseinandersetzten.

Ausschlusskriterien

Studien, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen, wurden nicht inkludiert (z.B. Publikationen anderer Sprachen als Deutsch oder Englisch, Expertenmeinungen). Studien, die keine Informationen zu vME publizierten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Studien mit mangelnder Aussagekraft, bei denen einzelne, neu auf den Markt gekommene Membranmaterialien Verwendung fanden, wurden aufgrund eines geringen Stichprobenumfangs ausgeschlossen.

Suchstrategie

Für die systematische Literaturrecherche wurden die beiden Online Datenbanken Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und Web of Science (<https://clarivate.com/products/web-of-science/>) verwendet.

Es wurde mit MeSH-Terms und einer Anzahl von Suchbegriffskombinationen in den Datenbanken gesucht.

Jede Suchbegriffskombination wurde mit dem Terminus „dental implants“ in einer separaten Suche ergänzt. Tabelle 5 listet alle Suchbegriffskombinationen auf, die bei der Literatursuche in Pubmed sowie bei Web of Science Verwendung fanden:

Tabelle 5: Verwendete Suchbegriffe in Pubmed und Web of Science

Suchbegriffe			<i>MeSH-Terms</i>	<i>MeSH-Terms mit „dental implants“ ergänzt</i>
<i>GBR</i>	<i>guided</i>	<i>bone</i>	GBR guided bone regeneration dehiscence GBR[All Fields] AND guided[All Fields] AND ("bone regeneration"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "regeneration"[All Fields]) OR "bone regeneration"[All Fields]) AND dehiscence[All Fields])	(GBR[All Fields] AND guided[All Fields] AND ("bone regeneration"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "regeneration"[All Fields]) OR "bone regeneration"[All Fields]) AND dehiscence[All Fields] AND ("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "implant"[All Fields]) OR "dental implant"[All Fields]))
<i>GBR</i>	<i>guided</i>	<i>bone</i>	GBR[All Fields] AND guided[All Fields] AND ("bone regeneration"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "regeneration"[All Fields]) OR "bone regeneration"[All Fields]) AND ("collagen"[MeSH Terms] OR "collagen"[All Fields]) AND ("membranes"[MeSH Terms] OR "membranes"[All Fields] OR "membrane"[All Fields]) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields] OR ("risk"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "risk factor"[All Fields])	GBR[All Fields] AND guided[All Fields] AND ("bone regeneration"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "regeneration"[All Fields]) OR "bone regeneration"[All Fields]) AND ("collagen"[MeSH Terms] OR "collagen"[All Fields]) AND ("membranes"[MeSH Terms] OR "membranes"[All Fields] OR "membrane"[All Fields]) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields] OR ("risk"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "risk factor"[All Fields]) AND ("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "implant"[All Fields]) OR "dental implant"[All Fields])

Suchbegriffe

	<i>MeSH-Terms</i>	<i>MeSH-Terms mit „dental implants“ ergänzt</i>
<i>GBR guided bone regeneration complications collagen membrane</i>	(GBR[All Fields] AND guided[All Fields] AND ("bone regeneration"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "regeneration"[All Fields]) OR "bone regeneration"[All Fields]) AND ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields]) AND ("collagen"[MeSH Terms] OR "collagen"[All Fields]) AND ("membranes"[MeSH Terms] OR "membranes"[All Fields] OR "membrane"[All Fields]))	(GBR[All Fields] AND guided[All Fields] AND ("bone regeneration"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "regeneration"[All Fields]) OR "bone regeneration"[All Fields]) AND ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields]) AND ("collagen"[MeSH Terms] OR "collagen"[All Fields]) AND ("membranes"[MeSH Terms] OR "membranes"[All Fields] OR "membrane"[All Fields]) AND ("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "implant"[All Fields]) OR "dental implant"[All Fields]))
<i>premature membrane exposure collagen membrane</i>	((("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields]) AND ("membranes"[MeSH Terms] OR "membranes"[All Fields] OR "membrane"[All Fields]) AND exposure[All Fields] AND ("collagen"[MeSH Terms] OR "collagen"[All Fields]) AND ("membranes"[MeSH Terms] OR "membranes"[All Fields] OR "membrane"[All Fields]))	((("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR "premature"[All Fields]) AND ("membranes"[MeSH Terms] OR "membranes"[All Fields] OR "membrane"[All Fields]) AND exposure[All Fields] AND ("collagen"[MeSH Terms] OR "collagen"[All Fields]) AND ("membranes"[MeSH Terms] OR "membranes"[All Fields] OR "membrane"[All Fields]) AND ("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "implant"[All Fields]) OR "dental implant"[All Fields]))
<i>guided bone regeneration GBR smoking</i>	GBR smoking (guided[All Fields] AND ("bone regeneration"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "regeneration"[All Fields]) OR "bone regeneration"[All Fields]) AND GBR[All Fields] AND ("smoking"[MeSH Terms] OR "smoking"[All Fields]))	(guided[All Fields] AND ("bone regeneration"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "regeneration"[All Fields]) OR "bone regeneration"[All Fields]) AND GBR[All Fields] AND ("smoking"[MeSH Terms] OR "smoking"[All Fields]) AND ("dental implants"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "implants"[All Fields]) OR "dental implants"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "implant"[All Fields]) OR "dental implant"[All Fields]))

5.1.1 Einflussfaktoren auf die Häufigkeit vorzeitiger Membranexpositionen

Ein Teil der gefundenen Literatur ließ eine quantitative Auswertung zu. Somit wurden Studien ausgeschlossen, in denen Daten zur Membranexposition fehlten.

Zusätzlich wurden Studien nicht berücksichtigt, in denen Membranen verwendet wurden, die im Patientenkollektiv der retrospektiven Analyse keine Anwendung fanden.

Aus diesen verbliebenen Studien wurden folgende Daten extrahiert:

Datenextraktion und Analyse

- Anzahl der Patienten
- Art der resorbierbaren Kollagenmembran (nativ oder kreuzvernetzt)
- Angaben zur Region (Oberkiefer, Oberkiefer-Front-, Oberkiefer-Seitenzahn-, Unterkiefer, Unterkiefer-Front-, Unterkiefer-Seitenzahn-Bereich)
- Vorzeitige Membranexposition in Prozent, bezogen auf die Anzahl der Patienten
- Anzahl der Patienten mit Membranexposition
- Anzahl der Raucher
- Anzahl der Raucher mit Membranexposition
- Prozentsatz der Membranexpositionen bei Rauchern
- Region der Membranexposition (Oberkiefer, Oberkiefer-Front-, Oberkiefer-Seitenzahn-, Unterkiefer, Unterkiefer-Front-, Unterkiefer-Seitenzahn-Bereich)
- Prozentsatz der Membranexposition in den verschiedenen Bereichen (Oberkiefer, Oberkiefer-Front-, Oberkiefer-Seitenzahn, Unterkiefer, Unterkiefer-Front-, Unterkiefer-Seitenzahn-Bereich)
- Geschlecht (weibliche oder männliche Patienten)
- Alter der Patienten
- Alter gruppiert
- Anzahl bzw. Prozentsatz der vorzeitigen Membranexpositionen, bezogen auf das Geschlecht
- Art der Naht (Matratzen-, Einzelknopf-, fortlaufende Naht)
- nichtresorbierbare Naht
- resorbierbare Naht
- Einsatz von Fixierungshilfen für die Membran (Pins)

- Mobilisierung des Mukosa-Periost-Lappens (Periostschlitzung)
- Prothesenkarenz
- antiinflammatorische Medikamente
- Antibiotika
- Chlorhexidingabe
- Anzahl der Membranexposition

Es wurden gewichtete Mittelwerte der Häufigkeiten der vME in Bezug auf verschiedene Parameter berechnet, um eventuelle Zusammenhänge festzustellen.

Zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf vME wurden alle relevanten Parameter aus der ausgewerteten Literatur herangezogen und mit Microsoft Excel® Version 16.15 zusammengefügt und analysiert.

Der gewichtete Mittelwert der vME wurde angelehnt an Field (75) berechnet. Es wurden die gewichteten Mittelwerte der Häufigkeiten der vME in Bezug auf die Anzahl der Patienten ermittelt. Dementsprechend wird sichergestellt, dass Studien mit einer großen Anzahl an Patienten stärker in die Berechnung der durchschnittlichen Häufigkeit der vME mit einfließen.

Rechenbeispiel mit zwei fiktiven Studien, in denen resorbierbare Membranen genutzt wurden:

Erste Studie: 90 Patienten und einer Häufigkeit an vME von 6%

Zweite Studie: 10 Patienten und einer Häufigkeit an vME von 100%

Der Mittelwert der Häufigkeit von vME ohne Berücksichtigung der Anzahl an Patienten wäre in diesem Beispiel:

$$\frac{6\% + 100\%}{2} = 53\%$$

Dieser Wert berücksichtigt allerdings nicht die Anzahl der Patienten und verfälscht dadurch das Ergebnis. Um die Anzahl der Patienten zu berücksichtigen, werden gewichtete Mittelwerte wie folgt berechnet:

$$\sum_1^{n \text{ Studien}} \frac{\text{Anzahl der Patienten der Studie}}{\text{Anzahl aller Patienten}} * \text{Häufigkeit vME der Studie}$$

Konkret ist der gewichtete Mittelwert der Häufigkeit an vME in diesem Beispiel wie folgt:

$$\frac{90}{100} * 6\% + \frac{10}{100} * 100\% = 5,4\% + 10\% = 15,4\%$$

Durch dieses Beispiel wird deutlich, dass eine Berücksichtigung der Anzahl der Patienten der jeweiligen Studie sinnvoll ist.

Um den Einfluss einzelner Parameter auf den gewichteten Mittelwert der Häufigkeiten einer vME analysieren zu können (z.B. Anwendung einer Matratzennaht), wurden nur solche Studien berücksichtigt, bei denen der Parameter gegeben war (Matratzennaht wurde angewandt). Wäre der gewichtete Mittelwert der Häufigkeit der vME unter Anwendung von Matratzennähten beispielsweise 22%, ließe der Vergleich mit dem Basiswert von 15,4% (für resorbierbare Membranen) den Schluss zu, dass die Anwendung von Matratzennähten einen negativen Einfluss auf die Häufigkeit der vME bei Verwendung von resorbierbaren Membranen hat.

5.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden alle Behandlungsverläufe nach einzeitiger oder zweizeitiger Augmentation unter Verwendung einer resorbierbaren Kollagenmembran anhand der Akten von Patienten, die zwischen Januar 2008 und Juli 2014 behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet.

Die Daten wurden unmittelbar nach ihrer Erhebung und vor der statistischen Auswertung anonymisiert. Die Datenerhebung erfolgte nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Charité (EA4/108/14) im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

Aus den dokumentierten Behandlungsverläufen von Patienten des Bereichs Oralmedizin, Zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie im Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden die Daten zu potenziellen Risikofaktoren für das Auftreten vME erfasst und die Notwendigkeit einer Reaugmentation bei Implantation (im Falle eines zweizeitigen Vorgehens) bzw. im Rahmen der Freilegung der Implantate festgehalten.

Hierbei wurden

- zunächst anhand eines Kriterienkatalogs patientenbezogene Daten aus den Patientenakten erfasst und anonymisiert. Einschlusskriterium war eine durchgeführte GBR (Knochenaufbaumaterial und resorbierbare Kollagenmembran) im Zeitraum von 01/2008 – 07/2014.
- folgende Kriterien anhand der vorgenannten Fragestellung (siehe Kapitel 4.3) erfasst (Tabelle 6):

Tabelle 6: Patientenbezogene Daten, die aus den Patientenakten extrahiert wurden (*Sextant: Das Gebiss wird in sechs Gebiete aufgeteilt. Jeder Kiefer wird unterteilt in einen Frontzahnbereich und zwei Seitenzahnbereiche).

	Variable/Parameter	Erläuterung/Bemerkungen	Ausprägung
<i>Allgemeinanamnestische Besonderheiten</i>	Alter zum Zeitpunkt der OP		Absolutwert, gruppiert
	Geschlecht		männlich, weiblich
	Besonderheiten der allgemeinen Anamnese	Erkrankungen, Medikation	
	Raucher	Angaben zum Raucherstatus des Patienten	ja, nein, ehemaliger Raucher, täglicher Konsum, Packyears (Anzahl der täglich gerauchten Zigarettenpackungen multipliziert mit der Anzahl der Raucherjahre)
<i>Augmentationsgebiet und operatives Vorgehen/Behandlungsverlauf</i>	Region	Angabe zum Operationsgebiet	Ober-, Unterkiefer Frontzahnbereich (von Caninus zu Caninus), Seitenzahnbereich (ab dem ersten Prämolare nach distal) Sextant (das Gebiss wird in sechs Gebiete aufgeteilt. Jeder Kiefer wird unterteilt in einen Frontzahn- und zwei Seitenzahnbereiche. 1.Sextant: Zähne 17-14 2.Sextant: Zähne 13-23 3.Sextant: Zähne 24-27 4.Sextant: Zähne 37-34 5.Sextant: Zähne 33-43 6.Sextant: Zähne 44-47)
	Restgebisskonfiguration	Im Augmentationsgebiet	Anzahl der fehlenden Zähne Verkürzte Zahnreihe, unterbrochene Zahnreihe, Einzelzahnlücke, zahnloser Kiefer, stark reduziertes Restgebiss

Variable/Parameter	Erläuterung/Bemerkungen	Ausprägung
Defektart	Dimension des Knochendefektes	vertikal, vertikal und transversal, transversal Dehiszenz, Fenestration, raumbietend vierwandig
Augmentationsmaterial	Art des Platzhalters unter der Membran	Autogener Knochen, xenogenes DBBM (deproteinized bovine bone mineral, deproteinisiertes bovines Knochenersatzmaterial), Synthetisches KEM (Knochenersatzmaterial) (Aufteilung: β TCP beta-Trikalziumphosphat, HA Hydroxylapatit, Kombination), Autogenes/synthetisches KEM
Art der Membran		Bio Gide® (natives Kollagen porciner Herkunft, Kollagen Typ-I und -III-Kollagen, Geistlich Biomaterials, Wolhusen/Schweiz) Resodont® (natives Kollagen equiner Herkunft, Typ-I-Kollagen, Resorba, Naila/Deutschland) Dyna Matrix®, (natives Kollagen porciner Herkunft, Kollagen-Typ-I, -III, -IV, -VI, Keystone Dental, Burlington/Massachusetts) Osseo Guard® (natives Kollagen, bovine Herkunft, Typ-I-Kollagen, Biomet 3i, Palm Beach Gardens/Florida) Jason Membran® (natives Kollagen porciner Herkunft, Kollagen-Typ-III, Straumann, Basel/Schweiz)
Befestigung der Membran	Angaben zur Verwendung von Fixierungspins	ja, nein

	Variable/Parameter	Erläuterung/Bemerkungen	Ausprägung
	Naht	Informationen zur verwendeten Naht: TPHN, Nahtmaterial, Art der Naht, Fadenstärke	TPHN (tiefe Periosthaltennaht) ja oder nein, resorbierbare oder nichtresorbierbare Naht, Einzel-, Matratzen-oder „Schlaufennaht“(Gottlow)
	Schnittführung		Außerhalb des Membranbereiches oder Membran unterhalb des Schnittes
	Lappen		Split Flap, MPL (Mukoperiostlappen) mobilisiert, MPL ohne Mobilisation
	Zeitpunkt GBR		Einzeitig mit der Implantation oder zweizeitig vor der Implantation
	Erfahrungsstand des Operateurs	Wenig Erfahrung Durchschnittliche Erfahrung Erfahrener Operateur	bis 3 Jahre, 4-6 Jahre, 7 - ...Jahre
<i>Augmentationsergebnis</i>	vorzeitige Membranexposition		ja, nein, wie groß, wann aufgetreten
	Reaugmentation	Wurde eine ausreichende Defektauffüllung erreicht oder musste reaugmentiert werden?	Reaugmentation notwendig, nicht notwendig
<i>Postoperative Therapie</i>	Perioperative antiinfektive systemische Therapie (Antibiotika)	Art des Medikaments, Dosis, Dauer der Anwendung	Amoxicillin, Clindamycin, andere Tagesdosis, Einnahmedauer in Tagen

Variable/Parameter	Erläuterung/Bemerkungen	Ausprägung
Postoperative Analgetika	Art des Medikaments, Dosis, Dauer der Anwendung	NSAR (Ibuprofen, Ketoprofen), Paracetamol, Tagesdosis, Dauer in Tagen
Perioperative antiseptische lokale Therapie (Mundspülungen mit Chlorhexidin-Lösung)	Anwendung von Chlorhexidin- Mundspüllösung, Dauer der Anwendung	Ja, nein, Dauer in Tagen
Provisorische Versorgung	Mukosal gelagert	Prothese
	Parodontal-mukosal gelagert	Modelgußprothese (MOG)
	Parodontal abgestützt	Schienenprovisorium (Miniplastschiene, abnehmbar für kleinere unterbrochene Zahnreihen), provisorische Brücke (provisorisch zementiert)
		Keine/Prothesenkarenz
Compliance	1. Gut: 100-80% (z.B. Medikamente genommen, CHX-Spülungen angewendet, nicht geraucht, gekühlt – Anweisungen befolgt)	

<i>Variable/Parameter</i>	<i>Erläuterung/Bemerkungen Ausprägung</i>
	2. Mäßig: 80-50% (z.B. AB genommen, CHX-Spülung vergessen, schon am ersten postoperativen Tag eine oder mehrere Zigaretten geraucht, nicht gekühlt, in die Sauna – zum Sport gegangen, Termin versäumt)
	3. Schlecht: unter 50% (keine Empfehlungen eingehalten, geraucht, keine Medikamente eingenommen, Termine versäumt / verzögertes Erscheinen, keine Schonung etc.)
	4. Nicht beurteilbar (keine Daten auswertbar)

Die Tabelle 6 gibt einen Überblick über die extrahierten Parameter aus den Patientenakten. Hierzu wurden im Kriterienkatalog die einzelnen Codierungen der Parameter formuliert (siehe Kapitel 9.2). Die erfassten Daten wurden in einem Datenerhebungsbogen festgehalten (siehe Kapitel 9.1).

5.3 Statistische Analyse des Patientenkollektivs der retrospektiven Studie

5.3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Hier werden Geschlecht, Alter, Altersgruppen und die Compliance des Patientenkollektivs beschrieben. Mittelwerte für Alter und Häufigkeiten des Geschlechts wurden berechnet. Außerdem wurde überprüft, ob die Häufigkeitsverteilungen von Geschlecht und Alter konfundiert bzw. strukturgleich sind. Mit der ANOVA (analysis of variance) (75) Varianzanalyse wurden Mittelwerte der Häufigkeiten von Alter und Geschlecht geprüft und die Signifikanz von etwaigen Verteilungsunterschieden berechnet.

Die Unterschiede bzw. Zusammenhänge des Geschlechts bezüglich der Compliance wurden mithilfe einer Kreuztabelle überprüft, sowie die Signifikanz mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests berechnet. Es wurde überprüft, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen besteht (75) (siehe Kapitel 6.2.1).

5.3.2 Deskriptive Statistik

Es wurden die Prävalenzen bzw. die absolute sowie die relative Häufigkeit für jede einzelne Variable (siehe Kapitel 5.2) ermittelt. Zudem wurden kumulierte Prozente (Summenhäufigkeit) und Quartile für ausgewählte Variablen berechnet (siehe Kapitel 6.2.2). Quartile teilen einen Datensatz in vier gleich große Klassen ein. Durch diese Einteilung in vier gleich große Teile entstehen drei Quartile (oberes Quartil, Median, unteres Quartil). Der vierte Teil deckt die Gesamtheit ab, ist somit statistisch nicht relevant und wird nicht explizit als viertes Quartil bezeichnet. Gemeint ist immer:

1. Quartil = 25% = oberes Quartil
2. Quartil = 50% = Median
3. Quartil = 75% = unteres Quartil (75)

5.3.3 Inferenzstatistik (Zusammenhang zwischen vorzeitiger Membranexposition und Reaugmentation)

Mit Hilfe von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest (75) wurde geprüft, inwieweit ein Zusammenhang zwischen vME und Reaugmentation besteht. Außerdem wurden einzeitige Implantationen (mit GBR) im Hinblick auf vME und Reaugmentation untersucht. Des Weiteren wurde mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest analysiert, inwieweit der Zeitpunkt der vME maßgeblich für die Notwendigkeit einer Reaugmentation ist.

Nachfolgend wurden mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test (75) Unterschiede in der Verteilung zwischen Reaugmentation und keiner Reaugmentation bezüglich der Größe der vME, bzw. des Zeitpunktes der Reepithelialisierung berechnet. Somit wurde untersucht, ob sich Unterschiede in der Größe der vME bei Patienten zeigen, bei denen eine Reaugmentation erforderlich war. Des Weiteren wurde berechnet, ob der Zeitpunkt der Reepithelialisierung nach vME einen Einfluss auf die Notwendigkeit einer Reaugmentation hat (siehe Tabelle 52).

Die für den Mann-Whitney-U-Test nötigen mittleren Ränge und Rangsummen der nach Größe geordneten Daten sind im Anhang zu finden (siehe Tabelle 60).

5.3.4 Binäre logistische Regression zur vorzeitigen Membranexposition

In die statistische Auswertung wurden die anonymisierten Daten zu den Behandlungsverläufen einbezogen (siehe Tabelle 61). Um Risikofaktoren bzw. Prädiktoren mit Einfluss auf die Häufigkeit einer vME (abhängige Variable) zu ermitteln, wurde ein multivariates Modell aufgestellt. Die Zielgröße (abhängige Variable - vME) war nominal und dichotom (binär). Sie gibt folglich nur Auskunft über „Merkmal vorhanden“ und „Merkmal nicht vorhanden“, daher wurde mit Hilfe einer binären logistischen Regression gearbeitet (75).

Die Parameter in der Regressionsgleichung wurden mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Methode geschätzt.

Aus inhaltlichen und theoretischen Überlegungen wurden die Variablen *Raucherstatus*, *Schnittführung* und *Art* bzw. *Vorhandensein einer provisorischen Versorgung* in alle Modelle einbezogen. Alle anderen Variablen wurden durch einen

Algorithmus ausgewählt, um in das finale multivariate Modell aufgenommen zu werden.

Die Maximum-Likelihood-Methode/-Schätzung ist ein Verfahren zur parametrischen Schätzung in der Statistik. Es werden die Parameter als Schätzung ausgewählt, mit welchen sich die Daten am ehesten ereignen würden, bzw. welche die Plausibilität maximieren. Hierzu wird eine logarithmierte Likelihood-Funktion (LL) verwendet. Bei SPSS wird diese mit -2 multipliziert und ergibt den Wert -2 Log Likelihood (-2LL). Die Werte können zwischen null und plus unendlich liegen. Je größer der Wert ist, desto schlechter sind die Daten an das Modell angepasst (75).

Zwei wesentliche Kennziffern basierend auf der -2 Log Likelihood zur Güte, bzw. zur Power des Gesamtmodells sind:

- Nagelkerke's R-Quadrat/Pseudo Bestimmtheitsmaß (Gütemaß in der linearen Statistik) (siehe Kapitel 5.3.4.2)
- Omnibustest der Modellkoeffizienten zur Erklärungskraft des Modells, wie zum Beispiel der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest (nach Pearson). Mit diesem nichtparametrischen Verfahren überprüft man die Unabhängigkeit zweier Variablen voneinander (75) (siehe Kapitel 5.3.4.4).

Um ein finales, stabiles Modell zu erhalten, wurden mehrere Modelle erstellt, die jeweils maßgeblich mit Hilfe der -2 Log Likelihood und Nagelkerke's R-Quadrat (Pseudo-Bestimmtheitsmaß, Pseudo- R^2) (siehe 5.3.4.2) bewertet wurden bis keine Verbesserung des Modells mehr möglich war und eine hohe Güte erreicht wurde. Die Anpassungsgüte/Güte der Anpassung zeigt wie „schlecht“ bzw. „gut“ ein geschätztes Modell eine Menge an Beobachtungen untermauern kann. Mit dem finalen Modell (siehe Kapitel 6.2.4.1) können Wahrscheinlichkeiten von Risikofaktoren vorhergesagt werden, welche eine vME begünstigen. Die Modellbildung ist angelehnt an Hosmer und Lemeshow (76) (siehe Kapitel 6.2.4).

5.3.4.1 Modell 1

Alle potenziellen unabhängigen Variablen (siehe Kapitel 5.2) wurden berücksichtigt - mit vME als abhängige Variable. Die unabhängigen kategorialen Variablen wurden in quantitative Daten umgewandelt und wie in Tabelle 62 mit Null und Eins codiert, sodass man sie in der Regressionsanalyse weiterverwenden kann. Diese sogenannte Dummy-Codierung ist für die Regressionsanalyse notwendig und dient dazu,

mehrstufige Variablen in dichotome (binäre) Variablen umzuwandeln (Eins/Null). Die erste Kategorie ist jeweils die Referenzkategorie (siehe Tabelle 63).

Im Anschluss wurde der univariate Einfluss von allen Variablen in Bezug auf die abhängige Variable (vME) ermittelt (siehe Tabelle 64).

Davon ausgenommen werden die Variablen *Raucherstatus*, *Schnittführung* und *provisorische Versorgung*, da sie – auch aus der Literaturrecherche heraus – als potenzielle Einflussgrößen auf die Häufigkeit von vME von besonderem Interesse sind (siehe 9.4.1).

5.3.4.2 Modell 2

In Modell 2 wurden nur Variablen berücksichtigt, die in Modell 1 unter der Signifikanzgrenze von 0,25 blieben, somit galt $p < 0,25$ (Tabelle 67).

Hiervon erneut ausgenommen wurden die Variablen *Rauchen*, *Schnittführung* und *Art der provisorischen Versorgung*. Mit dem daraus resultierenden multivariaten Modell mit all seinen Prädiktoren wurde weitergearbeitet. Es sollte mit Hilfe von Omnibus-Tests/Overall-Test (75) herausgefunden werden, ob die signifikanten Variablen einen prädiktiven Wert für eine vME haben (siehe Tabelle 65). Die -2 Log Likelihood zeigt, wieviel Variabilität durch das Modell nicht erklärt werden kann. Unter Variabilität versteht man Streuungsmaße von statistischen Modellen, wie Varianz und Standardabweichung. Ein kleiner Wert bedeutet eine geringe Variabilität, die durch das Modell nicht erklärt werden kann. Nagelkerke's R-Quadrat, das sogenannte Pseudo-Bestimmtheitsmaß, ist der Anteil der Varianzerklärung der abhängigen Variable durch die unabhängige Variable. Das bedeutet, das Pseudo-Bestimmtheitsmaß ist der Anteil der Variabilität, den das Modell erklären kann. Das Nagelkerke R-Quadrat kann Werte zwischen Null und Eins annehmen, wobei Null keinen Erklärungswert hat und Eins bedeutet, dass mit 100-prozentiger Sicherheit vorausgesagt werden kann, ob eine vME auftreten wird - vorausgesetzt, die anderen Variablen sind bekannt (siehe Tabelle 66 und Kapitel 9.4.2).

5.3.4.3 Modell 2.1

In diesem Modell werden nur Variablen aus Modell 2 berücksichtigt, die eine stabile Schätzung erlauben. Dabei werden vor allem solche Variablen ausgeschlossen, bei

denen es zu geringe Fallzahlen gibt oder bei denen eine Multikollinearität besteht (siehe Kapitel 9.4.3). Multikollinearität ist ein Problem in der Regressionsanalyse und besteht, wenn mehrere Prädiktoren stark miteinander korrelieren (77).

5.3.4.4 Modell 3

In diesem Modell wurden nur unabhängige Variablen berücksichtigt, die in Modell 2.1 mit $p < 0,05$ signifikant sind. Mit den Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten, der -2 Log Likelihood und Nagelkerke's R-Quadrat wurde das Modell bewertet (siehe Kapitel 9.4.4).

5.3.4.5 Finales Modell (Modell 3.1)

Mit dem Likelihood-Ratio-Test wurde Modell 3 mit Modell 2.1 verglichen und mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest auf Signifikanz geprüft. Modell 3 ist signifikant schlechter an die Daten angepasst als Modell 2.1, daher wurden alle Variablen aus Modell 2.1 mit $p < 0,10$ wieder ins Modell aufgenommen. Es war keine weitere Verbesserung des Modells durch die Wiederaufnahme anderer Prädiktoren mehr möglich. Modell 3.1 ist somit das finale Modell. Zudem wurde das Modell mit dem Overall-Test, der -2 Log Likelihood und Nagelkerke's R-Quadrat bewertet. Außerdem wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test die Abweichung zwischen dem Modell zu den Daten geprüft. Der Test sollte möglichst nicht signifikant sein, was bedeuten würde, dass es keine signifikanten Abweichungen zwischen Modell und Daten gibt und es ein stabiles Modell wäre (siehe 6.2.4.1). Mit dem finalen Modell kann man das Odds Ratio, also das Chancenverhältnis (auch Risiko) und auch die Wahrscheinlichkeit einer vME in Abhängigkeit aller im Modell verbliebenen Prädiktoren berechnen.

Bei der statistischen Datenanalyse wurde mit dem Statistic Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 25 (IBM, Armonk, NY, USA) gearbeitet (siehe Kapitel 6.2).

6 Ergebnisse

6.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Unter Berücksichtigung des Ausschlusses von Duplikaten in den durchsuchten Datenbanken wurden insgesamt 271 Studien gefunden. Nach Auswertung der Abstracts sind 213 Studien ausgeschlossen worden, da sie inhaltlich nicht die fokussierende Fragestellung trafen. Die Volltexte von 117 Studien wurden hinsichtlich der Einschlusskriterien geprüft und 84 hiervon entsprechend ausgeschlossen. Es verblieben demnach 33 Studien für die quantitative Analyse (siehe Abbildung 1).

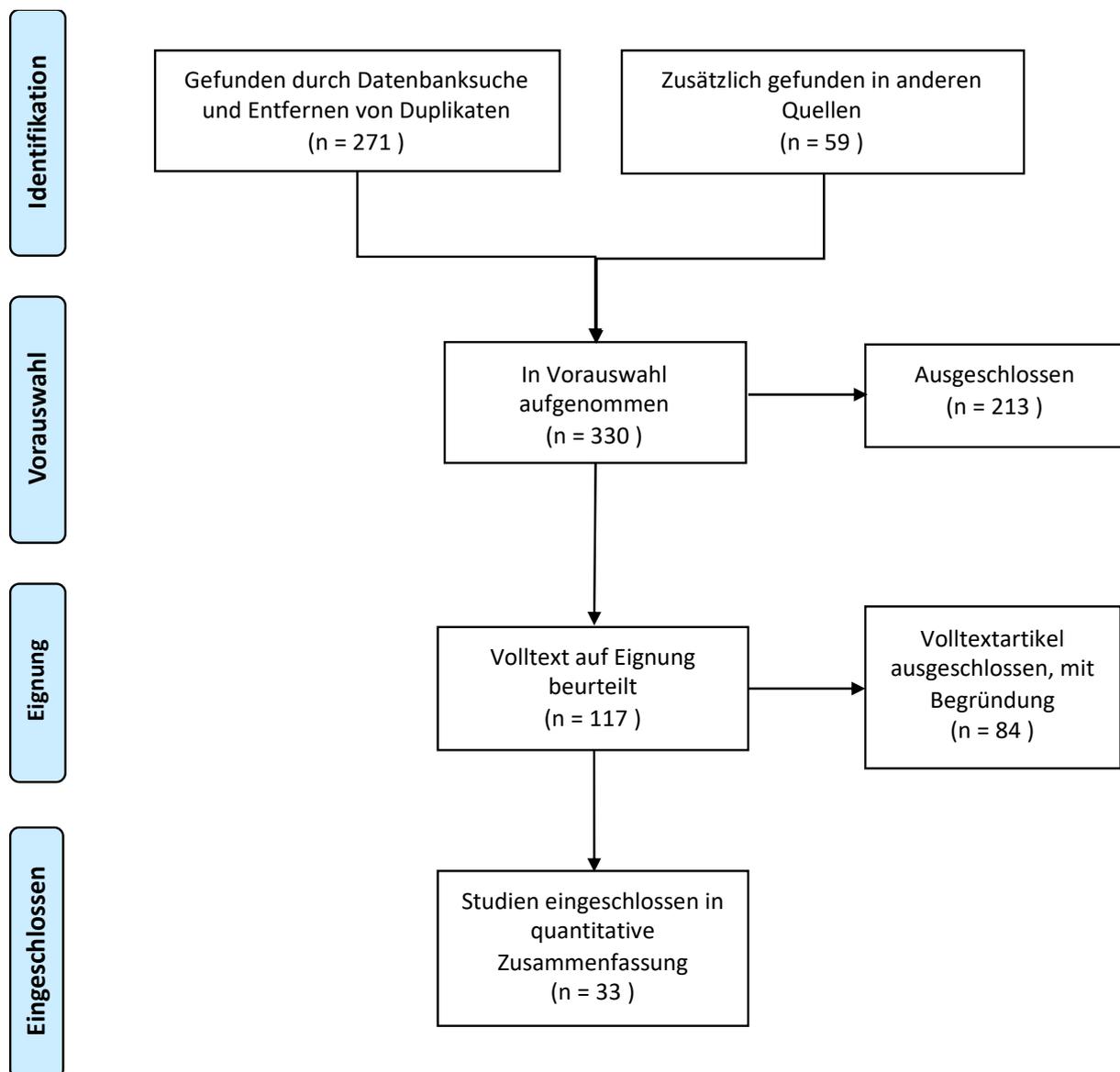


Abbildung 1: PRISMA-Flowchart der Literaturrecherche (78)

6.1.1 Einflussfaktoren auf vorzeitige Membranexpositionen – Ergebnisse der Literaturrecherche und quantitative Analyse

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die 33 aus der Literatur ausgewerteten Studien bezüglich der Häufigkeit von vME, die in der quantitativen Analyse Verwendung fanden. Es wurden 22 prospektive und 11 retrospektive Studien ausgewertet. Der höchste Wert der Häufigkeit von vME lag mit 70,5% in einer Studie von Friedmann et al. 2011 mit der Verwendung einer kreuzvernetzten Kollagenmembran. Bei der Verwendung von nativen Kollagenmembranen lag die Häufigkeit der vME in einer Studie von Park et al. 2008 mit 55,6% am höchsten. Es gibt jedoch auch Studien, in denen bei Verwendung von nativen Kollagenmembranen keine vME auftraten.

Tabelle 7: Synopsis der in die quantitative Auswertung eingeschlossenen Studien

Autor(en), Jahr	n	Art der	Häufigkeit einer vME
	Patienten	Kollagenmembran	
Mayfield et al. 1997	11	nativ	keine
Lorenzoni et al. 1998	38	resorbierbar	50%
Majzoub et al. 1999	7	nativ	keine
Carpio et al. 2000	23	nativ	8,7%
Tawil et al. 2001	17	nativ	12%
Nemcovsky & Artzi 2002	19	nativ	17%
Friedmann et al. 2002	14	kreuzvernetzt	64,3%
Jung et al. 2003	11	nativ	9%
Proussaefs & Lozada 2003	7	nativ	keine
Moses et al. 2005	41	kreuzvernetzt	39%
	28	nativ	32,1%
Tal et al. 2006	26	kreuzvernetzt	50%
	26	nativ	23%
Lang et al. 2007	208	nativ	15%
Park & Wang 2007	16	nativ	50%
Hämmerle et al. 2008	12	nativ	keine
Park et al. 2008	22	kreuzvernetzt	22,2%
		nativ	55,6%
Becker et al. 2009	23	kreuzvernetzt	Tag 7-10: 17,4%
	26	nativ	3,8%
			nach 4 Wochen: 30,4%
			7,7%
Jung et al. 2009	19	kreuzvernetzt	31%
	18	nativ	22,2%

Autor(en), Jahr	n	Art der	Häufigkeit einer vME
	Patienten	Kollagenmembran	
<i>Chiapasco & Zaniboni</i> 2009	238	resorbierbar	5%
<i>Jensen & Terheyden</i> 2009		resorbierbar	14,5%
<i>Dahlin et al.</i> 2010	8	nativ	12,5%
<i>Kim et al.</i> 2010	14	kreuzvernetzt	keine
<i>Friedmann et al.</i> 2011	17	kreuzvernetzt	70,5%
	20	nativ	55%
<i>Annen et al.</i> 2011	16	kreuzvernetzt	56% Abbruch
<i>AlGhamdi</i> 2012	11	nativ	keine
<i>Gassling et al.</i> 2013	6	nativ	keine
<i>Friedmann et al.</i> 2014	12	nativ	50%
		kreuzvernetzt	60%
<i>Konstantinidis et al.</i> 2015	26	resorbierbar	7,4%
<i>Yongsoo Kim et al.</i> 2015	34	nativ	keine
<i>Scheyer and Mcguire</i> 2015	7	kreuzvernetzt	keine
<i>Khojasteh et al.</i> 2016	14	nativ	keine
<i>Jung et al.</i> 2016	10	nativ	15,4%
<i>Gultekin et al.</i> 2016	24	nativ	3,6%
<i>Vidal et al.</i> 2017	3	Nativ	keine

Aus den inkludierten Studien wurden die Angaben zu den Behandlungsergebnissen von insgesamt 665 Patienten in der Literaturanalyse einbezogen. Der gewichtete Mittelwert aus allen Studien ergab, dass es bei 21,4% aller Patienten bei der Verwendung von resorbierbaren Kollagenmembranen zu vME kam.

Bei Patienten mit resorbierbaren kreuzvernetzten Membranen lag der gewichtete Mittelwert für die Häufigkeit einer vME bei 36% und bei resorbierbaren nativen Membranen bei 16,1% (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: gewichtete Mittelwerte (Gew. MW) der Häufigkeiten vorzeitiger Membranexposition verschiedener Membranarten aus der Literaturübersicht

	<i>n Patient</i>	<i>n Patient %</i>	<i>Gew. MW der Häufigkeit der vME</i>
Resorbierbar	665	100%	21,4%
Resorbierbar kreuzvernetzt	175	26%	36%
Resorbierbar nativ	490	74%	16,1%

Insgesamt gab es bei allen einbezogenen Studien 48 Raucher. Jedoch wurde bei keiner der Studien die Anzahl der Raucher mit einer vME spezifiziert.

Bei allen Studien in denen das Geschlecht angegeben wurde, war der prozentuale Anteil an Frauen mit 58% (110 Patienten) höher als der Anteil der Männer. Für Frauen wurde ein gewichteter Mittelwert für vME von 30 % und für Männer von 24,1% berechnet (siehe Tabelle 9). Aus 15 Studien konnten keine Daten zum Geschlecht der Patienten entnommen werden. In 11 Studien hingegen wurde eine Aussage gemacht, ob es sich bei den Patienten mit aufgetretener vME um Frauen oder Männer handelte.

Tabelle 9: Geschlechterverteilung und gewichteter Mittelwert (Gew. MW) für vorzeitige Membranexposition.

	<i>n Patient</i>	<i>n Patient %</i>	<i>Gew. MW der Häufigkeit der vME</i>
Frauen	110	58%	30%
Männer	79	42%	24,1%

Mit 36% (19 Patienten) waren Patienten im Alter von 61 bis 70 Jahren am häufigsten von vME betroffen (siehe Tabelle 10). Diese Daten zur Aussage des Alters in Bezug auf vME konnte nur aus 9 Studien extrahiert werden.

Tabelle 10: Membranexpositionen in Bezug auf das Alter

Membranexpositionen							
0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	n Pat.
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Total
0	4	7	11	11	19	1	53
0%	8%	13%	21%	21%	36%	2%	100%

Die Verteilung der Augmentationen in Bezug auf die Lokalisation (hier: Ober- und Unterkiefer) betrug 73% für den Oberkiefer gegenüber 27% für den Unterkiefer. Bei Patienten mit Augmentation(en) im Oberkiefer wurde ein gewichteter Mittelwert von vorzeitigen Membranexpositionen von 4,2% ermittelt, während er im Unterkiefer bei 14,2 % lag. Mit 44,4% konnte der höchste gewichtete Mittelwert für vME im Unterkiefer-Frontzahnbereich (in Bezug auf alle Augmentationen im Unterkiefer-Frontzahnbereich) festgestellt werden. Im Oberkiefer war die Verteilung der Augmentationen im Front- und im Seitenzahnbereich mit 47% bzw. 53% sehr ähnlich. Im Unterkiefer war dies nicht der Fall: 91% der Augmentationen fanden im Seiten- und 9% im Frontzahnbereich statt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung der Augmentationsgebiete und gewichteter Mittelwert für vorzeitige Membranexposition.

	n Patient	n Patient %	Gewichtete MW der Häufigkeit der vME
OK	307	73%	4,2%
OK FZ	124	47%	7,3%
OK SZ	141	53%	2,1%
UK	113	27%	14,2%
UK FZ	9	9%	44,4%
UK SZ	88	91%	13,6%

Resorbierbare Barrieremembran

Es wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche bei 665 Patienten resorbierbare, native sowie kreuzvernetzte Kollagenmembranen berücksichtigt (siehe Kapitel 5.1.1). Der gewichtete Mittelwert der Häufigkeit für vME bei resorbierbaren Kollagenmembranen in Bezug auf Patienten lag bei 21,4% (siehe Tabelle 8). Höhere

Werte zeigte die Verwendung von resorbierbaren Nähten (folgend als „resorbierbare Naht“ bezeichnet) mit 35,7% (nicht resorbierbare Nähte lagen bei 8,8%). Des Weiteren hatten Patienten, bei denen eine Periostschlitzung zur Mobilisierung des Mukosaperiostlappens durchgeführt wurde, einen gewichteten Mittelwert der Häufigkeit von vME von 25,8% im Vergleich zu 18% bei Patienten, bei denen die Weichgewebsdeckung ohne Periostschlitzung erfolgte. Außerdem lag bei Patienten mit „Prothesenkarenz“ der gewichtete Mittelwert der Häufigkeit von vME mit 25,2% über dem Referenzwert von 21,4% der resorbierbaren Kollagenmembranen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Gewichtete Mittelwerte für vME bei resorbierbaren Membranen in Bezug auf 665 Patienten. Hervorgehoben sind die gewichteten Mittelwerte die über dem berechneten Referenzwert des gewichteten Mittelwertes der resorbierbaren Kollagenmembran lag (21,4%).

	<i>n Patient</i>	<i>n Patient %</i>	<i>Gew. MW der Häufigkeit der vME</i>
keine Matratzennaht	39	6%	7,7%
Matratzennaht	338	51%	12,4%
keine Einzelknopfnah	110	17%	8,2%
Einzelknopfnah	260	39%	13,8%
Einzelknopfnah und Matratzennaht	247	37%	14,6%
keine fortlaufende Naht	146	22%	9,6%
resorbierbare Naht	98	15%	35,7%
nicht resorbierbare Naht	102	15%	8,8%
resorbierbare Pins	52	8%	13,5%
Periostschlitzung	236	35%	25,8%
keine Periostschlitzung	61	9%	18%
Prothesenkarenz	123	18%	25,2%
antiinflammatorische postoperative Medikamente	450	68%	19,1%
Antibiotikum	562	85%	19,6%
Chlorhexidin	555	83%	19,8%

6.2 Statistische Analyse der Daten aus dem Patientenkollektiv der retrospektiven Untersuchung

In die retrospektive Datenanalyse der Behandlungsverläufe konnten im Zeitraum von 01/2008 bis 07/2014 insgesamt 331 Patienten einbezogen werden, die die Einschlusskriterien erfüllten.

6.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

154 Männer (46,5%) und 177 Frauen (53,5%) erhielten einen augmentativen Eingriff mit einer Kollagenmembran.

Bei den männlichen Patienten ergab sich ein Altersmittelwert von 55,8 Jahren und bei den weiblichen Patienten von 52 Jahren. Der Mittelwert aller einbezogenen 331 Patienten betrug 53,7 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von 15 Jahren.

Es fanden sich signifikante Altersunterschiede zwischen den Geschlechtern ($p = 0,02$) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: ANOVA-Varianzanalyse von Alter und Geschlecht (QS: Quadratsumme; df: degrees of freedom / Freiheitsgrade; MQS: mittlere Quadratsumme; p: Wahrscheinlichkeit/Prüfgröße)

		QS	df	MQS	F	p
Alter *	Zwischen den Gruppen	1209,1	1	1209,1	5,457	0,02
	(Kombiniert)					
Geschlecht	Innerhalb der Gruppen	72902,1	329	221,6		
	Insgesamt	74111,2	330			

Der überwiegende Teil des Patientenkollektivs (79 %) wies eine gute Compliance auf. 10 % der Patienten wiesen eine mäßige oder schlechte Compliance auf und bei 13,3 % war sie nicht beurteilbar. Die relative Häufigkeitsverteilung der Compliance war bei männlichen und weiblichen Patienten sehr ähnlich (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Compliance-Geschlecht Kreuztabelle (Prozente wurden spaltenweise berechnet)

		Geschlecht			
		männlich	weiblich	Gesamt	
Compliance	Gut: 100-80%	N	122	139	261
		%	79,2%	78,5%	78,9%
	Mäßig: 80-50%	N	10	13	23
		%	6,5%	7,3%	6,9%
	Schlecht: unter 50%	N	2	1	3
		%	1,3%	0,6%	0,9%
	nicht beurteilbar	N	20	24	44
		%	13,0%	13,6%	13,3%
	Gesamt	N	154	177	331
		%	100%	100%	100%

Mithilfe des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests (siehe Tabelle 15) konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der Compliance nachgewiesen werden.

Tabelle 15: Chi Quadrat Unabhängigkeitstest über Geschlecht und Compliance.

	χ^2	df	p
Chi-Quadrat nach Pearson	0,60	3	0,90

6.2.2 Deskriptive Statistik

Von den insgesamt 331 Patienten wiesen mit 48% (n = 159) knapp die Hälfte eine allgemeinanamnestische Besonderheit auf, von denen die meisten auf den Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen fielen (28,4% aller Patienten). Die Schilddrüsenunterfunktion war mit einer absoluten Häufigkeit von 29 Erkrankten (8,8% der Patienten) die zweithäufigste Erkrankung im Patientenkollektiv, gefolgt von Tumorerkrankungen und Hypercholesterinämie mit jeweils 15 Erkrankten (4,5% aller Patienten) (siehe Tabelle 16).

Allgemeinanamnestische Besonderheiten

Tabelle 16 Häufigkeit allgemeinanamnestischer Besonderheiten im Patientenkollektiv (Prozente beziehen sich auf die Gesamtzahl von 331 Patienten)

		ja	
Anamnestische Besonderheiten generell	N	159	
	%	48%	
Herz-Kreislauferkrankungen	N	94	
	%	28,4%	
Schilddrüsenunterfunktion	N	29	
	%	8,8%	
Tumorerkrankung	N	15	
	%	4,5%	
Hypercholesterinämie	N	15	
	%	4,5%	
rheumatische Erkrankung	N	12	
	%	3,6%	
Diabetes mellitus	N	12	
	%	3,6%	
Autoimmunerkrankung	N	8	
	%	2,4%	
Lungenerkrankung	N	8	
	%	2,4%	
neurologische Erkrankung	N	8	
	%	2,4%	
gastrointestinale Erkrankung	N	6	
	%	1,8%	
Augenerkrankung	N	5	
	%	1,5%	
Schilddrüsenüberfunktion	N	3	
	%	0,9%	
HIV (Humanes Immundefizienzvirus)	N	3	
	%	0,9%	
Osteoporose	N	2	
	%	0,6%	
Depression	N	2	
	%	0,6%	
Thrombophilie	N	1	
	%	0,3%	
infektiöse Erkrankung	N	1	
	%	0,3%	
Hyposalivation	N	1	
	%	0,3%	

Insgesamt nahmen 41,4% der Patienten Medikamente ein. Zu der häufigsten Einnahme davon zählten Antihypertensiva (21,1%). Mit einer relativen Häufigkeit von 10% waren die am zweithäufigsten eingenommenen Medikamente Schilddrüsenhormone, gefolgt von Gerinnungshemmern (8,8%) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Medikamenteneinnahme (bezogen auf 331 Patienten)

	ja	
Medikation generell	N	137
	%	41,4%
Antihypertensiva	N	70
	%	21,1%
Schilddrüsenhormon	N	33
	%	10%
Gerinnungshemmer	N	29
	%	8,8%
Lipidsenker	N	21
	%	6,3%
Psychopharmaka	N	15
	%	4,5%
Sexualhormone	N	6
	%	1,8%
SSRI	N	10
	%	3%
Protonenpumpenhemmer	N	8
	%	2,4%
Antidiabetika/Insulin	N	7
	%	2,1%
nicht steroidale Antiphlogistika/Analgetika	N	7
	%	2,1%
HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie)	N	3
	%	0,9%
Urikostatika	N	3
	%	0,9%
Prostatamedikamente	N	2
	%	0,6%
Antiöstrogene	N	2
	%	0,6%
Osteoporosemedikamente	N	1
	%	0,3%
antikatabole Pharmaka (BP+Dmab)	N	1
	%	0,3%
Anti-Malariamittel	N	1
	%	0,3%
Immunsuppressiva	N	1
	%	0,3%
Sympathomimetika	N	1
	%	0,3%
Zentralwirksame Analgetika	N	1
	%	0,3%
Medikamente zur Einstellung des Augeninnendruckes	N	1
	%	0,3%

Die Häufigkeitsverteilung bezüglich des Raucherstatus sind der Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: Raucherstatus des Patientenkollektivs

	Häufigkeit	Prozent
Nichtraucher	269	81,3
Raucher	49	14,8
ehemaliger Raucher	13	3,9
Gesamt	331	100,0

Die Nichtraucher (269 Patienten) und ehemaligen Raucher (13 Patienten) ergeben 282 Patienten ohne Zigarettenkonsum (85,2%). Der größte Anteil an Rauchern konsumierte 6 bis 10 Zigaretten pro Tag (44,9% bzw. 22 Patienten) (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Zigarettenkonsum des Patientenkollektivs

	Häufigkeit	Prozent
1-5/d	13	26,5
6-10/d	22	44,9
11-20/d	13	26,5
>20/d	1	2,1
Gesamt	49	100

Von den insgesamt 49 Rauchern konnten bei 16 Patienten Angaben über die Packyears (Anzahl der konsumierten Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit der Anzahl der Raucherjahre; in einer Packung befinden sich 20 Zigaretten) ausgewertet werden. Der Median der Packyears bei diesen 16 Patienten betrug 15 (Quartil 1: 7,13 Jahre; Quartil 2: 15 Jahre; Quartil 3: 22,88 Jahre).

Tabelle 20: Packyears des Patientenkollektivs

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
3	1	0,3	6,3
5	1	0,3	6,3
6	1	0,3	6,3
7	1	0,3	6,3
7.5	1	0,3	6,3
8	1	0,3	6,3
10	1	0,3	6,3
15	2	0,6	12,5
20	2	0,6	12,5
22.5	1	0,3	6,3
23	1	0,3	6,3
30	1	0,3	6,3
38	1	0,3	6,3
60	1	0,3	6,3
Gesamt	16	4,8	100,0
Fehlend			
nicht zutreffend	282	85,2	
keine Angabe	33	10,0	
Gesamt	315	95,2	
Gesamt	331	100,0	

Insgesamt stellte sich der anhand der Packyears ermittelte Zigarettenkonsum sehr heterogen dar. Bei den 16 Patienten mit Packyear-Angabe gab es einen Mindestkonsum von 3 Packyears und einen Maximalkonsum von 60 Packyears (siehe Tabelle 20).

Augmentationsgebiet und operatives Vorgehen / Behandlungsverlauf

Im Oberkiefer wurde bei 199 Patienten (60,1%) häufiger eine Augmentation durchgeführt als im Unterkiefer (132 Patienten, 39,9%).

Die meisten Augmentationen (bei 243 Patienten bzw. 73,4%) fanden im Seitenzahnbereich statt (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Häufigkeit der Augmentationen im Front- und Seitenzahnbereich

	Häufigkeit	Prozent
Frontzahn- bereich	88	26,6
Seitenzahn- bereich	243	73,4
Gesamt	331	100,0
OK	199	60,1
UK	132	39,9
Gesamt	331	100,0

Bei der Verteilung der Augmentationen ist ersichtlich, dass im Oberkiefer die meisten Augmentationen im Frontzahnbereich (21,1% bzw. 70 Patienten) und im Unterkiefer im 6. Sextant (19,9% bzw. 66 Patienten) stattfanden (siehe Abbildung 2).

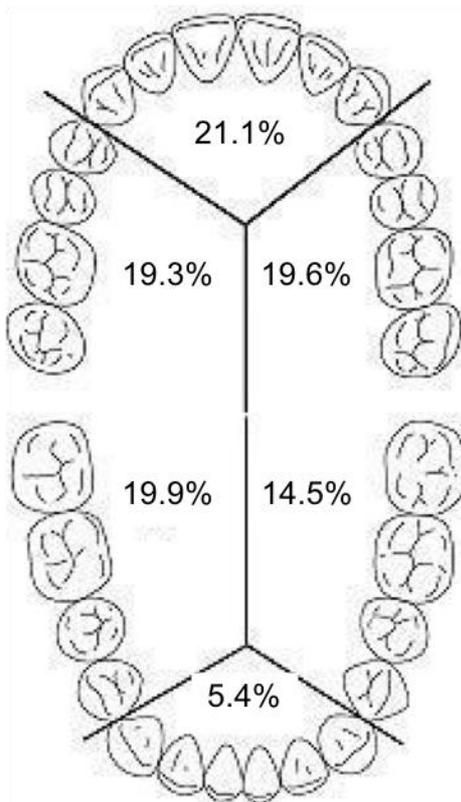


Abbildung 2: Verteilung der Augmentationsgebiete in Bezug auf Sextanten.

Bei der statistischen Auswertung der Häufigkeit von Zahnlückenbreiten ergab sich ein Median von zwei nebeneinander fehlenden Zähnen.

Tabelle 22: Anzahl der nebeneinander fehlenden Zähne des Patientenkollektivs.

Anzahl der nebeneinander fehlenden Zähne	Häufigkeit	Prozent
1	119	36,0
2	93	28,1
3	76	23,0
4	15	4,5
5	8	2,4
6	5	1,5
7	1	0,3
8	1	0,3
14	10	3,0
16	3	0,9
Gesamt	331	100,0

Des Weiteren wurde ersichtlich, dass mit einer relativen Häufigkeit von 36% der größte Anteil der Patienten mit einer Einzelzahnlücke für eine Augmentation vorstellig wurde. Bei 87% der Patienten fehlten bis zu drei Nachbarzähne. Bei zwei Patienten (7 bzw. 8 fehlende Zähne nebeneinander) handelte es sich um eine besonders ausgedehnte Zahnlücke. Drei Patienten stellten sich mit einem zahnlosen Kiefer vor (siehe Tabelle 22).

Die meisten Patienten, bei denen eine GBR-Maßnahme zur lokalen Alveolarfortsatz-Defektaugmentation erforderlich war, hatten eine verkürzte Zahnreihe (40,2 %) (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Restgebisskonfiguration im Augmentationsgebiet.

	Häufigkeit	Prozent
verkürzte Zahnreihe	133	40,2
unterbrochene Zahnreihe	86	26,0
Einzelzahnlücke	75	22,7
zahnloser Kiefer	16	4,8
stark reduziertes Restgebiss	21	6,3
Gesamt	331	100,0

Kombinierte vertikale und transversale Defekte lagen bei 176 Patienten (53,2 %) vor und stellten somit das häufigste Auftreten dar. Bei 125 Patienten (37,8 %) lagen transversale Dehiszenzdefekte vor (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Defektart des Augmentationsgebietes.

Defektart	Häufigkeit	Prozent
vertikal	13	3,9
vertikal und transversal	176	53,2
transversaler Dehiszenzdefekt	125	37,8
transversaler Fenestrationsdefekt	2	0,6
raumbietend 4wandig	15	4,5
Gesamt	331	100,0

Als Augmentationsmaterial wurden bei den Eingriffen autogener Knochen (39,3%) und eine Mischung von autogenem Knochen und deproteinisiertem bovinem Knochenersatzmaterial (DBBM; deproteinized bovine bone mineral / xenogenes, aus Rinderknochen hergestelltes, deproteinisiertes Knochenersatzmaterial) mit 30,2% am häufigsten genutzt (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Verwendetes Augmentationsmaterial pro Patient im Zuge der GBR des Patientenkollektivs.

	Häufigkeit	Prozent
autogener Knochen	130	39,3
autogen/DBBM	100	30,2
DBBM	46	13,9
synth. KEM (Aufteilung: β TCP, HA, Kombinationen)	32	9,7
autog./synth. KEM	23	6,9
Gesamt	331	100,0

Als Barrieremembranmaterial zur GBR-Technik kam BioGide® mit 77 % am häufigsten zum Einsatz (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Art der Membran bei Eingriffen pro Patient im Patientenkollektiv.

	Häufigkeit	Prozent	Spezifikation
BioGide®	255	77,0	natives Kollagen porciner Herkunft, Kollagen Typ-I und -III-Kollagen
Resodont®	59	17,8	natives Kollagen equiner Herkunft, Typ-I-Kollagen
Dyna Matrix®	6	1,8	natives Kollagen porciner Herkunft, Kollagen-Typ-I, -III, -IV, -VI
Osseo Guard®	10	3,0	natives Kollagen, bovine Herkunft, Typ-I-Kollagen
Jason Membran®	1	0,3	natives Kollagen porciner Herkunft, Kollagen-Typ-III
Gesamt	331	100,0	

Bei 10,6 % der Patienten (35 Patienten) wurden Fixierungspins aus Titan zur Fixierung der Membranen verwendet (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Verwendung von Fixierungspins im Patientenkollektiv.

	Häufigkeit	Prozent
ja	35	10,6
nein	296	89,4
Gesamt	331	100,0

Es wurden nahezu gleich viele Eingriffe mit einer tiefen Periosthaltenaht (TPHN) (bei 172 Patienten; 52%) bzw. ohne vorgenommen (bei 159 Patienten; 48%), wobei 48 (27,9%) der tiefen Periosthaltenähte im Frontzahnbereich und 124 (72,1%) im Seitenzahnbereich gelegt wurden.

Der häufigste Gebrauch lag mit 85,8% bei resorbierbarem Nahtmaterial (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Nahtmaterial

	Häufigkeit	Prozent
resorbierbar	284	85,8
nichtresorbierbar	47	14,2
Gesamt	331	100,0

Beim Wundverschluss nach den Augmentationen wurden am häufigsten (59,5%) Einzelknopfnähte verwendet (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Art der Naht

	Häufigkeit	Prozent
Einzelknopfnah	197	59,5
Matratzennaht	10	3,0
"Schlaufennaht" (Gottlow)	109	32,9
keine Angabe	15	4,5
Gesamt	331	100,0

Die Naht mit der Fadenstärke 5/0 wurde bei 192 Patienten verwendet (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: verwendete Fadenstärke X/0

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
1/0	14	4,2	4,2
3/0	2	0,6	4,8
4/0	75	22,7	27,5
5/0	192	58,0	85,5
6/0	48	14,5	100,0
Gesamt	331	100,0	

Bei 15,6% der Patienten lag die Schnittführung zur Lappenbildung außerhalb des Bereiches, der durch die GBR-Membran bedeckten Fläche (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Schnittführung

	Häufigkeit	Prozent
außerhalb des Membranbereiches	52	15,7
Membran unterhalb des Schnittes	279	84,3
Gesamt	331	100,0

Ein mobilisierter (49,2%) und ein nicht mobilisierter (45,6%) Mukosaperiostlappen (MPL) wurde nahezu gleich oft verwendet. Der Split-Flap kam bei 17 Patienten (5,1 %) zum Einsatz.

Die einzeitige Implantation und Augmentation wurde bei 188 Patienten (56,8%), die zweizeitige (Implantation mehrere Monate nach der vorangegangenen Augmentation) bei 143 Patienten (43,2 %) durchgeführt.

Die Eingriffe wurden in hohem Maße von erfahrenen Operateuren durchgeführt (57,7%) (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Erfahrungsstand des Operateurs

	Häufigkeit	Prozent
bis 3 Jahre/wenig Erfahrung	48	14,5
4-6 Jahre/durchschnittliche Erfahrung	92	27,8
7-...Jahre/erfahrener Operateur	191	57,7
Gesamt	331	100,0

Augmentationsergebnis

Bei 234 Patienten (70,7 %) zeigte sich im postoperativen Verlauf keine Komplikation im Sinne einer vME. Bei 97 Patienten (29,3%) kam es zu einer vME.

Bei der statistischen Auswertung der Größe der vME wurden Quartile berechnet. Es zeigte sich ein Median von 9 mm². Das bedeutet, dass die Größe der vME bei 50% der Patienten, bei denen ein gültiger Wert vorhanden war, unter 9mm² lag (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Quartile zur Größe der vorzeitigen Membranexposition des Patientenkollektivs.

N	54
1	6,00
2	9,00
3	25,00

Von 97 Patienten mit vME wurde bei 54 eine Angabe zur Größe der vME gemacht. Die Größen der vME und die Häufigkeit des Auftretens sind in Tabelle 34 zusammengefasst.

Tabelle 34: Größe der vorzeitigen Membranexposition

<i>mm²</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Gültige Prozente</i>
2	3	0,9	5,6
3	3	0,9	5,6
4	6	1,8	11,1
6	7	2,1	13,0
8	7	2,1	13,0
9	2	0,6	3,7
10	3	0,9	5,6
12	2	0,6	3,7
16	2	0,6	3,7
20	3	0,9	5,6
24	2	0,6	3,7
25	2	0,6	3,7
30	4	1,2	7,4
40	1	0,3	1,9
45	1	0,3	1,9
48	1	0,3	1,9
60	1	0,3	1,9
80	3	0,9	5,6
120	1	0,3	1,9
Gesamt	54	16,3	100,0
Fehlend	nicht zutreffend	234	70,7
	keine Angabe	43	13,0
	Gesamt	277	83,7
Gesamt	331	100,0	

Mit Bezug auf alle Patienten mit vME trat diese überwiegend innerhalb der ersten zwei Wochen postoperativ mit einer relativen Häufigkeit von 77,3% auf (Tabelle 35).

Etwa 50% der vME wiesen eine Reepithelialisierung nach 3 Wochen oder einem längeren Zeitraum (max. 10 Wochen) auf. So wurde statistisch ein Median von 3 Wochen ermittelt (siehe Tabelle 36).

Tabelle 35: Zeitpunkt der vorzeitigen Membranexposition

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
in ersten 2 Wochen postoperativ	75	22,7	77,3
nach primärer Wundheilung (>3Wochen postoperativ)	22	6,6	22,7
Gesamt	97	29,3	100,0
Fehlend wenn keine Exposition	234	70,7	
Gesamt	331	100,0	

Tabelle 36: Quartile der Dauer der Reepithelialisierung (Wochen)

N	84
1	1,00
Quartile 2	3,00
3	4,00

Tabelle 37: Dauer der Reepithelialisierung (Wochen nach Auftreten der vME).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
1	26	7,9	30,6
2	15	4,5	17,6
3	14	4,2	16,5
4	18	5,4	21,2
5	2	0,6	2,4
6	6	1,8	7,1
7	3	0,9	3,5
8	1	0,3	1,2
Gesamt	85	25,7	100,0
keine Exposition	234	70,7	
Fehlend keine Reepithelialisierung stattgefunden	12	3,6	
Gesamt	246	74,3	
Gesamt	331	100,0	

Bei insgesamt 85 Patienten wurde eine Reepithelialisierung festgestellt und bei 12 Patienten fand keine Reepithelialisierung nach vME statt. 234 Patienten wiesen keine vME auf. Innerhalb von 4 Wochen hatte bei 85,9% der Patienten eine Reepithelialisierung stattgefunden (Tabelle 37).

Es musste bei 85 Patienten (25,7% des Patientenkollektivs) reaugmentiert werden (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38: Reaugmentation

	Häufigkeit	Prozent
keine Reaugmentation	246	74,3
Reaugmentation	85	25,7
Gesamt	331	100,0

Peri- / Postoperative medikamentöse Therapie

Bei allen Patienten wurde eine perioperative systemische antiinfektive Therapie mit Antibiotika verordnet. Den Patienten wurde mit 58,3% am häufigsten Amoxicillin verschrieben. Bei 11 Patienten fehlte eine Information zur Gabe und Art des Antibiotikums (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39: Art des verordneten Antibiotikums

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Amoxicillin	193	58,3	60,3
Clindamycin	125	37,8	39,1
Doxycyclin	2	0,6	0,6
Gesamt	320	96,7	100,0
Fehlend	11	3,3	
Gesamt	331	100,0	

Mit einer Häufigkeit von 59,9% wurde eine Tagesdosis von 3000mg Amoxicillin (alle 8 Stunden je 1000 mg) verschrieben. Bei 12 Patienten fehlte eine Angabe zur Tagesdosis: 11 Patienten, bei denen keine Angabe zum Antibiotikum gemacht wurde, und ein Patient, dem Clindamycin verschrieben wurde, jedoch die Angabe zur Tagesdosis fehlte (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: Tagesdosis (in mg) des Antibiotikums (Doxycyclin 12-stündlich; Clindamycin 12-stündlich 600mg oder 8 stündlich 600mg bzw. 300mg; Amoxicillin 8-stündlich 1000mg bzw. „single-shot“ eine Stunde vor dem Eingriff 2x 1000mg)

Tagesdosis in mg	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Doxycyclin 400	2	0,6	0,6
Clindamycin 900	1	0,3	0,3
Clindamycin 1200	74	22,4	23,2
Clindamycin 1800	49	14,8	15,4
Amoxicillin 2000	2	0,6	0,3
Amoxicillin 3000	191	57,7	59,9
Gesamt	319	96,4	100,0
Fehlend	12	3,6	
Gesamt	331	100,0	

Die Einnahmedauer des Antibiotikums betrug bei der Mehrheit (241 Patienten) 6 Tage. 3 Patienten erhielten eine präoperative systemische antiinfektive Prophylaxe mit einer einmaligen Gabe des Antibiotikums vor dem Eingriff (siehe Tabelle 41).

Tabelle 41: Dauer der Gabe des Antibiotikums (Tage).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
präoperative Einzelgabe	3	0,9	0,9
4	5	1,5	1,6
5	31	9,4	9,7
6	241	72,8	75,5
7	30	9,1	9,4
8	1	0,3	0,3
10	8	2,4	2,5
Gesamt	319	96,4	100,0
Fehlend	12	3,6	
Gesamt	331	100,0	

Nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAID non-steroidal-anti-inflammatory drug) wurden mit 94,6% am häufigsten zur postoperativen analgetischen Therapie verschrieben (siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: Art des Analgetikums

	Häufigkeit	Prozent
NSAID	313	94,6
Paracetamol	4	1,2
keine Angabe	14	4,2
Gesamt	331	100,0

253 Patienten wurde eine Tagesdosis von 1800mg des analgetischen Medikaments (Ibuprofen, 600 mg als Einzeldosis) verschrieben, 54 Patienten sollten es nach Bedarf einnehmen und bei 14 Patienten fehlten Informationen zur eingenommenen Tagesdosis (siehe Tabelle 43).

69 Patienten nahmen das Analgetikum nach Bedarf ein und 145 Patienten nahmen das Medikament 5 Tage lang ein. Bei 16 Patienten fehlte hierzu eine Angabe (siehe Tabelle 44).

Tabelle 43: Tagesdosis des Analgetikums (in mg)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nach Bedarf	54	16,3	17,0
Ibuprofen 1200	8	2,4	2,5
Paracetamol 1500	2	0,6	0,6
Ibuprofen1800	253	76,4	79,8
Gesamt	317	95,8	100,0
Fehlend	14	4,2	
Gesamt	331	100,0	

Tabelle 44: Dauer der Gabe des Analgetikums (Tage).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nach Bedarf	69	20,8	21,9
2	3	0,9	1,0
3	9	2,7	2,9
5	145	43,8	46,0
6	84	25,4	26,7
7	5	1,5	1,6
Gesamt	315	95,2	100,0
Fehlend	16	4,8	
Gesamt	331	100,0	

Bei den meisten Patienten (84,6%) wurde vor der Operation eine Mundspülung mit Chlorhexidin durchgeführt, sodann am Tage der Operation nicht mehr, und erst am postoperativen Tag die Mundspülung dann zweimal täglich über 5-7 Tage eingesetzt (siehe Tabelle 45).

Tabelle 45: Perioperative antiseptische Therapie mittels Mundspülung

	Häufigkeit	Prozent
CHX	280	84,6
Fehlend	51	15,4
Gesamt	331	100,0

Die lokale antiseptische Therapie mittels Mundspülung sollte in den meisten Fällen (91,8%) 7 Tage lang andauern. Zu 51 Patienten fand man diesbezüglich keine Informationen (siehe Tabelle 46).

Fast 50% der Patienten trugen nach dem Eingriff keine Prothese bzw. folgten der Empfehlung einer Prothesenkarenz (siehe Tabelle 47). Bei 82 Patienten mit verkürzter Zahnreihe und 26 Patienten mit unterbrochener Zahnreihe, die eine Augmentationen im Seitenzahnggebiet erhielten, wurde eine Prothesenkarenz empfohlen. Es gab 18 Patienten mit einem parodontal abgestützten Schienenprovisorium mit Einzelzahnlücke im Frontzahnbereich.

Tabelle 46: Dauer der Verwendung der antiseptischen Mundspülung (Tage).

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
1	3	0,9	1,1
2	1	0,3	0,4
3	1	0,3	0,4
5	7	2,1	2,5
6	7	2,1	2,5
7	257	77,6	91,8
10	1	0,3	0,4
14	3	0,9	1,1
Gesamt	280	84,6	100,0
Fehlend	51	15,4	
Gesamt	331	100,0	

Tabelle 47: Provisorische Versorgung

	Häufigkeit	Prozent
Mukosal gelagerte Prothese	49	14,8
parodontal-mukosal gelagerte Prothese (Modellgussprothese)	8	2,4
Schienenprovisorium	35	10,6
keine / Prothesenkarenz	164	49,5
provisorische Brücke	13	3,9
keine Angaben	62	18,7
Gesamt	331	100,0

Die Compliance der Patienten war durchschnittlich gut (261 Patienten, 78,9%). Die Patienten nahmen ihre Termine wahr, nahmen die Medikamente ordnungsgemäß ein, rauchten nicht und befolgten auch sonst alle Anweisungen der Operateure. Bei 23 Patienten (6,9%) war die Compliance mäßig (am ersten Tag postoperativ geraucht, keine Schonung, Termin versäumt, AB vergessen) und bei 3 Patienten (0,9%) schlecht (Termine versäumt, geraucht, nicht an die Mundhygieneinstruktionen gehalten). Die Daten von 44 Patienten (13,3%) konnten hinsichtlich der Compliance nicht beurteilt werden.

6.2.3 Inferenzstatistik (Zusammenhang zwischen vorzeitiger Membranexposition und Reaugmentation)

Aus Tabelle 48 wird ersichtlich, dass 97 Patienten (29,3%) eine vME aufwiesen. Der Anteil bei Patienten mit vME, die eine Reaugmentation benötigten, lag um 8,9 % höher als bei Patienten ohne eine vME und Reaugmentation. Von den Patienten ohne eine vME (234 insgesamt) benötigten 54 (23%) ebenso eine Reaugmentation (siehe Tabelle 48).

Tabelle 48: Reaugmentation/vorzeitige Membranexposition (vME): Kreuztabelle (Prozente wurden spaltenweise berechnet)

		vME			
		nein	ja	Gesamt	
Reaugmentation	keine Reaugmentation	N	180	66	246
		%	76,9%	68,0%	74,3%
	Reaugmentation	N	54	31	85
		%	23,1%	32,0%	25,7%
Gesamt	N	234	97	331	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Häufigkeitsverteilungen aufgetretener vME bezüglich der Reaugmentation nachgewiesen werden. Dies wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests, $\chi^2(1) = 2,83$ mit $p = 0,092$ geprüft.

Tabelle 49 zeigt, dass es 2 Patienten mit vME gab, bei denen einzeitig implantiert (mit GBR) wurde und die sich einer Reaugmentation unterziehen mussten.

Tabelle 49: Kreuztabelle zur Häufigkeit der vME/Reaugmentation im Zusammenhang mit einzeitiger Implantation.

		vME			
		nein	ja	Gesamt	
Einzeitig (mit Implantation)	keine Reaugmentation	N	130	52	182
		%	97,0%	96,3%	96,8%
	Reaugmentation	N	4	2	6
		%	3,0%	3,7%	3,2%
Gesamt	N	134	54	188	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Bei Patienten mit einzeitiger Implantation konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung aufgetretener vME in Bezug auf Reaugmentationen nachgewiesen werden ($\chi^2(1) = 0,064$; $p = 0,800$).

Die Tabelle 50 zeigt, dass bei Patienten mit einer vME, die in den ersten 2 Wochen postoperativ auftrat, eine Reaugmentation in 26,7% und bei Patienten mit einer vME nach primärer Wundheilung (>3 Wochen postoperativ) in 50% der Fälle durchgeführt wurde.

Tabelle 50: Kreuztabelle zu Reaugmentation / Zeitpunkt des Auftretens der vorzeitigen Membranexposition (Prozente wurden spaltenweise berechnet)

		Wann trat die vorzeitige Membranexposition auf?			
			in ersten 2 Wochen postoperativ	nach primärer Wundheilung (>3 Wochen postoperativ)	Gesamt
Reaugmentation	keine	N	55	11	66
	Reaugmentation	%	73,3%	50,0%	68,0%
	Reaugmentation	N	20	11	31
		%	26,7%	50,0%	32,0%
Gesamt	N	75	22	97	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer Reaugmentation zwischen den Zeitpunkten des Auftretens der vME ($\chi^2(1) = 4,259$; $p = 0,039$).

Tabelle 51: Berechnung der Quartile der Variablen „Größe der vorzeitigen Membranexposition“ und Dauer der Reepithelialisierung“ in Bezug auf Reaugmentation.

		Reaugmentation			
		keine Reaugment.	Reaugment.	Gesamt	
Größe der vorzeitigen Membranexposition (mm ²)	Minimum	2,0	3,0	2,0	
	Quartile	1	4,0	8,0	6,0
		2	8,0	16,0	9,0
		3	20,0	30,0	25,0
	Maximum	80,0	120,0	120,0	
Dauer der Reepithelialisierung (Wochen)	Minimum	1,0	1,0	1,0	
	Quartile	1	1,0	1,0	1,0
		2	2,0	3,0	3,0
		3	4,0	4,0	4,0
	Maximum	7,0	8,0	8,0	

Patienten, bei denen eine Reaugmentation erforderlich war, hatten eine signifikant größere exponierte Fläche der GBR-Membran (*Median* = 16 mm²) als jene, bei denen keine Reaugmentation erforderlich war (*Median* = 8 mm²), $z = -2,45$, $p = 0,014$. In Bezug auf die Dauer der Reepithelialisierung zeigten sich indes keine signifikanten Unterschiede zwischen benötigter Reaugmentation und keiner notwendigen Reaugmentation ($z = -1,316$, $p = 0,188$) (siehe Tabelle 51 und Tabelle 52)

Tabelle 52: Mann-Whitney-U Test zur Berechnung der Signifikanz für die beiden Variablen „Größe der vorzeitigen Membranexposition“ und „Wann war die exponierte Fläche reepithelialisiert?“ bezüglich der Reaugmentation.

	Größe der vorzeitigen Membranexposition	Wann erfolgte die Reepithelialisierung?
Mann-Whitney-U	217,000	674,000
<i>z</i>	-2,449	-1,316
<i>p</i>	0,014	0,188

6.2.4 Binäre logistische Regression der vorzeitigen Membranexposition

In diesem Kapitel wird das finale Modell 3.1 dargestellt, während die Modelle 1-3 zur vME im Anhang 9.4 ersichtlich sind.

6.2.4.1 Finales Modell (3.1) zur vorzeitigen Membranexposition

Das Modell 3.1 resultierte aus einem Vergleich zwischen Modell 3 und 2.1. Wie der folgende Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest ($\chi^2(16) = 27,774$ mit $p = 0,034$) auf Basis des Likelihood-Ratio-Tests zeigt, ist Modell 3 signifikant „schlechter“ als Modell 2.1. Modell 3 ist somit unzuverlässiger in der Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer vME.

Likelihood-Ratio-Test, Modell 3 vs 2.1:

-2 Log-Likelihood: $372,351 - 344,577 = 27,774$

Freiheitsgrade: $29 - 13 = 16$

Test: $X^2(16) = 27,774$, $p = 0,034$

Aufgrund dessen wurden in Modell 3.1 alle Prädiktoren aus Modell 2.1 mit $p < 0,10$ wieder aufgenommen. In diesem Fall handelt es sich um eine einzige Variable – dem Operateur.

Zu Modell 3.1 war keine weitere Verbesserung durch andere unabhängige Variablen möglich. Modell 3.1 ist somit das finale Modell zur Prognose von möglichen vMEs.

Die Codierung der Variablen aus Modell 3.1 sind in der Tabelle 53 zu erkennen.

Tabelle 53: Dummy-Codierung der abhängigen Variablen für das finale Modell 3.1 zur vorzeitigen Membranexposition.

				Parameterkodierung				
				Häufigkeit	(1)	(2)	(3)	(4)
Provisorische Versorgung	Prothese (mukosal gelagert)	49	0	0	0	0	0	
	MOG (parodontal abgestützt)	8	1	0	0	0	0	
	Miniplastschiene (parodontal abgestützt)	35	0	1	0	0	0	
	Keine/Prothesenkarenz	164	0	0	1	0	0	
	Prov. Brücke (parodontal abgestützt)	13	0	0	0	1	0	
	unklar	62	0	0	0	0	1	
Compliance	Gut: 100-80%	261	0	0	0			
	Mäßig: 80-50%	23	1	0	0			
	Schlecht: unter 50%	3	0	1	0			
	nicht beurteilbar	44	0	0	1			
Raucherstatus	Nichtraucher	269	0	0				
	Raucher	49	1	0				
	Ehemaliger Raucher	13	0	1				
Erfahrungsstand des Operateurs	bis 3 Jahre/wenig Erfahrung	48	0	0				
	4-6 Jahre/Durchschnittliche Erfahrung	92	1	0				
	7-...Jahre/Erfahrener Operateur	191	0	1				

Codierungen kategorialer Variablen

			Parameterkodierung					
			Häufigkeit	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Schnittführung	außerhalb des Membranbereiches	52	0					
	Membran unterhalb des Schnittes	279	1					
Lungen-erkrankung	nein	323	0					
	ja	8	1					
SSRI	nein	321	0					
	ja	10	1					

Es kann mit dem Omnibus-Test der Modellkoeffizienten ($\chi^2(15) = 33,11$ mit $p = 0,005$) signifikant vorausgesagt werden, ob durch die im Modell verbliebenen Prädiktoren mit einem univariaten Erklärungsgrad von $p < 0,10$ im finalen Modell eine vME verursacht wird (siehe Tabelle 54).

Tabelle 54 : Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (vorzeitige Membranexposition/ Modell 3.1)

	χ^2	df	p
Modell	33,108	15	0,005

Das finale Modell erreicht einen Anteil an Variabilität von 13,6% ($R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,136$), den das Modell erklären kann (siehe Tabelle 55).

Tabelle 55: Modellzusammenfassung (vorzeitige Membranexposition/ Modell 3.1)

-2 Log-Likelihood	Nagelkerke's R-Quadrat
367,310	0,136

Durch die Berechnung mit dem Hosmer-Lemeshow-Test ist bewiesen ($\chi^2(7) = 3,096$ mit $p = 0,876$), dass die Daten gut zu dem Modell 3.1 passen. Die Güte des Modells ist fast Eins, somit gibt es keine signifikante Abweichung zwischen Daten und Modell (siehe Tabelle 56).

Tabelle 56: Hosmer-Lemeshow-Test (vorzeitige Membranexposition / Modell 3.1)

χ^2	df	p
3,096	7	0,876

Tabelle 57 zeigt alle Variablen des finalen vME-Modells. Bei Variablen mit mehreren Kategorien zeigt die erste Zeile immer einen Overall-Test. Dieser gibt an, ob Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien vorliegen. Es liegen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kategorien der Compliance bezüglich des Auftretens einer vME vor ($p = 0,032$). Die Patienten mit einer mäßigen Compliance haben, verglichen mit Patienten mit einer guten Compliance, ein um das 4fach erhöhte Expositionsrisiko der Membran. Dieser Effekt ist signifikant ($p = 0,004$).

Patienten mit einer Lungenerkrankung haben ein fast 4,3fach höheres Expositionsrisiko der Membran als Patienten ohne Lungenerkrankung. Dieser Effekt ist nicht signifikant mit $p = 0,067$.

Die Einnahme von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) verringert das Risiko einer vME um ca. ein Siebtel, verglichen mit Patienten, die kein SSRI einnehmen. Jedoch ist dieser Effekt durch die geringe Fallzahl von 10 Patienten nicht signifikant ($p = 0,086$).

Bei einem erfahrenen Operateur ist das Risiko eine vME zu entwickeln niedriger im Vergleich zu einem Operateur mit wenig Erfahrung. Dieser Effekt ist nicht signifikant mit $p = 0,060$.

Verglichen mit einer mukosal gelagerten Prothese zeigt die provisorische bzw. Interimsversorgung mit einer Minioplastschiene, dass das Risiko eine vME zu bekommen, um das 2,6fache steigt. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,060$) (siehe Tabelle 57).

Tabelle 57: Finales stabiles Modell zur vorzeitigen Membranexposition (Modell 3.1)

Variablen in der Gleichung

	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>Exp(B)/ Odds ratio</i>	95% Konfidenzintervall für <i>EXP(B)</i>	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Compliance (gut)			8,830	3	0,032			
Compliance (mäßig)	1,377	0,481	8,179	1	0,004	3,963	1,542	10,182
Compliance (schlecht)	1,029	1,357	0,574	1	0,449	2,797	0,196	40,005
Compliance (nicht beurteilbar)	0,296	0,386	0,588	1	0,443	1,345	0,631	2,866
Lungenerkrankung (ja)	1,451	0,792	3,361	1	0,067	4,269	0,905	20,146
SSRI (ja)	-1,940	1,132	2,938	1	0,086	0,144	0,016	1,321
Erfahrungsstand des Operateurs (wenig)			5,026	2	0,081			
Erfahrungsstand des Operateurs (durchschnittlich)	-0,178	0,401	0,197	1	0,657	0,837	0,382	1,836
Erfahrungsstand des Operateurs (erfahren)	-0,684	0,364	3,531	1	0,060	0,505	0,247	1,030
Raucherstatus (Nichtraucher)			2,068	2	0,356			
Raucherstatus (Raucher)	0,410	0,354	1,342	1	0,247	1,506	0,753	3,012
Raucherstatus (ehemaliger Raucher)	0,588	0,630	0,872	1	0,350	1,801	0,524	6,187
Schnittführung (Membran unterhalb des Schnittes)	0,104	0,375	0,077	1	0,782	1,109	0,532	2,312
Provisorische Versorgung (mukosal gelagerte Prothese)			8,079	5	0,152			
Provisorische Versorgung (parodontal- mukosal gelagerte Prothese)	-0,180	0,923	0,038	1	0,845	0,835	0,137	5,098

Variablen in der Gleichung

	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>Exp(B)/ Odds ratio</i>	<i>95% Konfidenzintervall für EXP(B)</i>	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Provisorische Versorgung (Miniplastschiene)	0,956	0,508	3,542	1	0,060	2,600	0,961	7,035
Provisorische Versorgung (Keine/Prothesenkarenz)	-0,099	0,386	0,066	1	0,797	0,905	0,425	1,929
Provisorische Versorgung (provisorische Brücke)	-0,506	0,847	0,356	1	0,551	0,603	0,115	3,172
Provisorische Versorgung (unklar)	0,388	0,444	0,765	1	0,382	1,474	0,618	3,520
Konstante	-0,913	0,557	2,688	1	0,101	0,401		

7 Diskussion

7.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

In den verschiedenen Studien zu vME, die bei der quantitativen Analyse berücksichtigt wurden, gab es große Unterschiede bei der Fallzahl sowie bei den Häufigkeiten von vME. Um die einzelnen Studien mit unterschiedlichen Fallzahlen vergleichen zu können, wurden die relativen Häufigkeiten von Membranexpositionen nach Patienten gewichtet ermittelt.

Die Studien ließen sich nicht in einem höheren Detailgrad vergleichen, da die Datenerhebung der einzelnen Studien zu individuell war. Es wurde zwar eine hohe Detailorientierung angestrebt, diese konnte jedoch nicht immer für alle Studien eingehalten werden, da teilweise nicht alle Parameter extrahiert werden konnten, z.B. wenn Informationen über bestimmte Parameter wie z.B. Rauchen oder Ähnliches nicht angegeben waren.

7.1.1 Einflussfaktoren auf die Häufigkeit vorzeitiger Membranexposition – Ergebnisse der Literaturrecherche

Mit den 33 eingeschlossenen Studien konnten Daten von 665 Patienten ausgewertet werden.

In den Studien waren auch Raucher einbezogen. Der geringe Raucheranteil (14,8%) hängt möglicherweise mit der hohen Anzahl von prospektiven Studien (22 Studien) zusammen, in denen diese unter Umständen ausgeschlossen waren. Es wurde jedoch nicht spezifiziert, ob es sich bei den Patienten, bei denen eine vME auftrat, um Raucher handelte (siehe Kapitel 6.1.1). So konnte diesbezüglich keine verwertbare Aussage zum Einfluss des Rauchens auf vME getroffen werden.

Der gewichtete Mittelwert für die Häufigkeit einer vME zwischen den Geschlechtern ist weitestgehend ausgeglichen (siehe Tabelle 9) und wie erwartet, sind ältere Patienten (zwischen 61-70 Jahren) häufiger von einer vME betroffen (siehe Tabelle 10). Dies mag auch daran liegen, dass bei Patienten in dieser Altersgruppe häufiger augmentiert wurde.

Trotz der niedrigen Fallzahl (9 Patienten) der Eingriffe im Unterkiefer-Frontzahnbereich kam es hier zu den häufigsten Membranexpositionen (siehe Tabelle

11). Entsprechend der Klassifikation nach Misch (79) ist die Knochenqualität im Frontzahnbereich des Unterkiefers als D1 - dichte Kompakta - kategorisiert. Der Alveolarfortsatz in der Unterkiefer-Frontzahnregion ist geringer durchblutet, da sich hier fast ausschließlich Kompakta und nur wenig Spongiosa befindet. Für die Knochenregeneration ist eine gute Gefäßversorgung von großer Wichtigkeit (15, 29). Folglich dürfte dies eine Ursache für die Häufung der vME's im Unterkiefer-Frontzahnbereich der vorliegenden Untersuchung darstellen.

Es stellte sich heraus, dass bei der quantitativen Analyse der Daten aus der Literatur verschiedene Faktoren Einfluss auf die Häufigkeit von Membranexpositionen zeigten. Zu diesen gehörten die Verwendung einer resorbierbaren Naht, die Einhaltung einer Prothesenkarenz und die Durchführung einer Periostschlitzung zur Mobilisierung des Mukosaperiostlappens.

Bei der Verwendung von resorbierbaren Nähten kann es aufgrund der längeren Verweildauer im Vergleich zu nichtresorbierbaren Nähten (diese werden in der Regel nach 7-10 Tagen entfernt) zur Infektion durch Biofilmanlagerung kommen und beim Resorptionsprozess können außerdem Entzündungsreaktionen auftreten. Resorbierbare Nähte auf Polyglykolsäurebasis haben dabei eine höhere Biokompatibilität als natürliche Nähte auf Kollagenbasis. Durch den rein hydrolytischen Abbau ist die Entzündungsreaktion beim Resorptionsprozess minimal. Eine kürzere Resorptionszeit bedeutet eine geringere entzündliche Gewebsreaktion (80-82).

Die Prothesenkarenz als Ursache für vMEs steht im Widerspruch zu Empfehlungen aus der Literatur. Sadig und Almas (83) beschreiben in ihrer Studie zwei Behandlungsprotokolle für das Vorgehen bei Wundheilungsstörungen im Zuge von Implantationen. Sie legen dabei die Schwerpunkte auf eine regelmäßige Wundpflege mittels Lokalthérapeutika, wie Chlorhexidinspülung und Prothesenkarenz (84), zum anderen auf die sofortige Wundrevision mit Anfrischung der Wundränder mittels Skalpell und erneuter Setzung einer Naht (85). Esposito et al. kam in seiner Studie (86) zu dem Schluss, dass unzureichend freigeschliffene Prothesen einer der häufigsten Gründe für Wundheilungsstörungen sind.

Die Periostschlitzung wird durchgeführt, um den Mukosaperiostlappen spannungsfrei über das durch Substanzzugewinn veränderte Augmentationsgebiet auszudehnen, um so die Barrieremembran vollständig mit Weichgewebe bedecken zu können. Sie dient somit dem Erreichen eines primären Wundverschlusses. Ist das Augmentationsvolumen sehr groß und der Lappen nicht ausreichend mobilisiert, kann

es zu Zugkräften kommen, was im Rahmen von Nahtdehiszenzen zu einer vME führen kann (87). Andererseits kann eine Periostschlitzung bei ungünstigen anatomischen Bedingungen zu einer Verringerung der Durchblutung der Lappenbasis führen, was dann zu Wundheilungsstörungen im Lappenrandbereich führen kann. Dies könnte den Zusammenhang zwischen der erhöhten Häufigkeit von vMEs und der Durchführung einer Periostschlitzung aus der vorliegenden quantitativen Analyse der Literatur erklären.

7.2 Statistische Analyse des Patientenkollektivs der retrospektiven Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung zu resorbierbaren Kollagenmembranen wurde mit einer Anzahl von 331 Patienten eine relative hohe Fallzahl und damit eine hohe statistische Güte erreicht.

7.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die weitgehend ausbalancierte Fallzahl an männlichen und weiblichen Patienten (Männer 46,5%, Frauen 53,5%) macht Vergleiche hinsichtlich der Geschlechterbetroffenheit gut möglich. Eine Geschlechter-Datenlücke ist demnach nicht vorhanden, bei der ein Geschlecht unterrepräsentiert wäre. Die Compliance bei Frauen und Männern ist ebenfalls sehr ähnlich verteilt und somit gut zu vergleichen. Patienten beider Geschlechter hielten sich überwiegend gut an die Instruktionen der Zahnärzte in Bezug auf das Verhalten nach den operativen Eingriffen.

Durch die hohe statistische Güte konnten Verteilungsunterschiede als signifikant berechnet werden, wie der Altersunterschied zwischen Frauen und Männern (mittleres Alter 53,7 Jahre). Mit 3,8 Jahren war der mittlere Altersunterschied zwischen Männern und Frauen im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht besonders hoch, jedoch signifikant ($p = 0,02$).

In der retrospektiven Studie von Knöfler et al. (88) wurden über einen Zeitraum von 20 Jahren über 10.000 Implantate untersucht. Es fand sich, wie auch in der vorliegenden Untersuchung, eine relativ ausbalancierte Fallzahl an männlichen (44,7%) und weiblichen Patienten (55,3%) mit einem ähnlich hohen mittleren Alter von 52,4 Jahren. In der prospektiven Studie von Strietzel et al. (89) wurden CAMLOG® SCREW

CYLINDER Implantate untersucht. Mit einem Anteil von 53,4% an weiblichen Patienten, lag das mittlere Alter bei 57 Jahren. Somit stellt sich die Zusammensetzung der in der hier vorgelegten Untersuchung repräsentierten Patientengruppe in Bezug auf Alter und Geschlecht im Vergleich zu anderen Untersuchungen als repräsentativ dar.

7.2.2 Deskriptive Statistik

In dieser retrospektiven Untersuchung lag eine geringe Fallzahl bei Patienten mit allgemeinanamnestischen Besonderheiten (z.B. Diabetes mellitus, HIV) und an Patienten mit Medikamenteneinnahme (z.B. Bisphosphonate, HAART) vor. Insoweit können hier nur eingeschränkt Aussagen zu den Ergebnissen, die als potenzielle Risikofaktoren für eine vME gelten, gemacht werden.

Diabetes mellitus wird aufgrund der schlechteren mikrovaskulären Versorgung von manchen Autoren als relative Kontraindikation für Implantationen und augmentative Eingriffe eingestuft, bei der man mit erhöhten Komplikationsraten rechnen muss (90). Laut Sábado-Bundó et al. (91) konnte die Zuverlässigkeit für orale Knochenregenerations-Techniken (OBRT - orale bone regeneration technique) bei gut kontrollierten Patienten mit Diabetes mellitus nicht grundsätzlich festgestellt werden. In der systematischen Übersichtsarbeit von Sábado-Bundó et al. (90) wurde jedoch ein relativ niedriger Evidenzgrad für die Verwendung von OBRT bei Patienten mit Diabetes mellitus gefunden.

In der Patientenkohorte der vorliegenden Untersuchung befanden sich 12 Patienten mit Diabetes mellitus, von denen sieben mit Insulin behandelt wurden. Sieben Patienten mit Diabetes mellitus zeigten keine vME (58,3%). Von den sieben Patienten, die mit Insulin behandelt wurden, lag bei 4 Patienten eine vME vor (57,1%). Von den fünf Patienten, die kein Insulin bekamen, trat nur bei einem Patienten eine vME auf (20%). Somit ist verglichen mit dem Gesamtkollektiv, bei denen es bei 29,3% (97 Patienten) zu einer vME kam, das Auftreten einer vME bei Patienten mit Diabetes mellitus (42,7%), sowie bei Patienten, die mit Insulin behandelt wurden (57,1%), höher. Das Auftreten einer vME bei Patienten mit Diabetes mellitus war jedoch nicht signifikant ($p = 0,338$). Dies könnte einen Ansatz für weitere Untersuchungen mit einer höheren Anzahl an Patienten mit Diabetes mellitus bieten, bei denen ein Zusammenhang zwischen vME und der Erkrankung analysiert wird.

Alle drei HIV-seropositiven Patienten aus der vorliegenden Studie erhielten eine hochaktive antivirale Therapie (HAART). Von ihnen wies ein Patient eine vME auf. Laut den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK, Stand Juli 2019) zu Implantaten bei Immundefizienz wird keine absolute Kontraindikation ausgesprochen. Vielmehr wird unter anderem die empfohlen eine auf interdisziplinärer Konsultation beruhende individuelle Risikoeinschätzung in Abhängigkeit von der jeweils vorliegenden Grunderkrankung und der damit in Zusammenhang stehenden aktuellen Medikation vorzunehmen sowie supportive operative oder perioperative medikamentöse Maßnahmen abzustimmen (92, 93).

Vidal et al. (94) untersuchte drei HIV infizierte Patienten unter HAART über 10 Jahre in einem Fallbericht und gab einen Überblick über die Literatur. Die Patienten wurden mit einem Implantat versorgt und eine Knochenaugmentation wurde durchgeführt. Solange die HI-Viruslast und die CD4+ T-Lymphozytenzahl innerhalb der Werte liegen, die auf eine Immunstabilität hinweisen, scheinen kontrollierte HIV-seropositive Patienten unter HAART für Implantationen mit Knochenaugmentationen keine HIV-assoziierte Kontraindikation aufzuweisen. Dies konnte durch die Ergebnisse der Augmentationen bei den wenigen HIV-seropositiven Patienten in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden.

Weiterhin werden Bisphosphonate mit reduzierten Knochenumbauprozessen (95), Osteonekrosen des Kiefers (96), reduzierter angiogenetischer Aktivität (97) und kompromittierter Wundheilung (98) assoziiert. Laut Houry et al. (99) können Knochenaugmentationen bei Patienten mit niedriger regelmäßiger Dosis von Bisphosphonaten und individueller Risikoabschätzung mit Erfolg durchgeführt werden. Es fand sich nur ein Patient im vorliegenden Patientenkollektiv mit oraler Einnahme von Bisphosphonaten. Dieser wies keine vME nach dem Eingriff auf. Aufgrund der niedrigen Fallzahl, sind aussagekräftige Schlussfolgerungen zu diesem Ergebnis nicht möglich.

Die ungleiche Verteilung der Eingriffe in Bezug auf die Erfahrung der Operateure erschwert einen Vergleich und deutet auf eine eingeschränkte Repräsentativität hin. In der Literatur scheinen aktuell noch keine Untersuchungen vorzuliegen, die auf die Erfahrung des Operateurs, bzw. die Lernkurve der Operateure bei GBR eingehen.

Mit dem Anteil von nur 14,8% (49 von 331 Patienten) Rauchern sind Schlussfolgerungen aus den erzielten Ergebnissen eher bedenklich.

Die Mehrheit des Patientenkollektivs wies mit 70,7% keine vME auf. Bei 74,3% aller Patienten musste nicht nochmals reaugmentiert werden. Das deutet auf eine relativ hohe Erfolgsrate bei den augmentativen Eingriffen hin. Dieses Ergebnis liegt mit dem errechneten gewichteten Mittelwert für die Häufigkeit der vME aus der Literaturrecherche der vorliegenden Arbeit (21,4%) in ähnlicher Größenordnung.

7.2.3 Inferenzstatistik (Zusammenhang zwischen vorzeitiger Membranexposition und Reaugmentation)

Moses et al. sowie Nowzari und Slots (65) (100) zeigten, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen vME und Defiziten in der Knochenregeneration gibt. Der erwartete statistisch signifikante Zusammenhang zwischen einer vME und der Notwendigkeit einer Reaugmentation konnte in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung nicht mit statistischer Signifikanz bewiesen werden ($p = 0,092$). Jedoch ist eine Tendenz zur nötigen Reaugmentation nach aufgetretener vME zu erkennen. Bei 23,1% der Patienten ohne vME (54 Patienten) musste allerdings eine Reaugmentation durchgeführt werden. Bei 50 Patienten ohne vME (92,6%) wurde eine zweizeitige Augmentation und später nachfolgende Implantation durchgeführt. Dies deutet daraufhin, dass bei diesen Patienten a priori eine schwierigere Ausgangssituation vorlag.

Bei Patienten mit einzeitiger Implantation konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Häufigkeitsverteilungen aufgetretener vME bezüglich der Reaugmentation nachgewiesen werden ($p = 0,800$). Bei 188 Patienten mit einzeitigen Implantationen musste nur bei 6 Patienten reaugmentiert werden. Man kann davon ausgehen, dass bei einzeitigen Implantationen des Öfteren bessere anatomische Ausgangssituationen vorgefunden wurden, bei denen günstigere Ergebnisse zu erzielen waren.

Des Weiteren kann bei Auftreten einer vME innerhalb von 2 Wochen postoperativ mit signifikant weniger nötigen Reaugmentationen gerechnet werden als bei vMEs die nach primär abgeschlossener Wundheilung auftraten ($p = 0,039$). Zu anderen Resultaten kam Zitzmann et al. (7). Hier wurde bei Verwendung einer nativen Kollagenmembran zur Augmentation mittels GBR eine Reduktion der knöchernen Defektauffüllung nach Auftreten einer vME vorgefunden (Defektauffüllung mit vME lag bei 87%), im Gegensatz zu Patienten ohne vME mit einer Defektauffüllung von 94%.

Eine vME innerhalb von 2 Wochen postoperativ kann eher auf die Folge einer Wundheilungsstörung hinweisen (z. B. Lappenrandnekrose, Nahtdehiszenz, Infektion oder Durchblutungsstörung) (101-103). Eine nach abgeschlossener primärer Wundheilung (>3 Wochen postoperativ) auftretende vME gibt eher einen Hinweis auf nachträgliche Durchblutungsstörung, z.B. bei Kompression des Mukosaperiostlappens durch Tragen von mukosal gelagertem Zahnersatz oder mechanischen Druck durch Überaugmentation (83).

Lag eine größere vME vor (*Median* = 8mm), musste in diesem Patientenkollektiv signifikant häufiger reaugmentiert werden ($p = 0,014$). Machtei (48) gibt in einer Meta-Analyse an, dass der Gewinn an periimplantärem Knochen bei der GBR-Behandlung vormaliger periimplantärer Knochendefekte im Zusammenhang mit einer Implantation bei komplikationsloser Heilung 6fach höher ist als bei vME. Die Häufigkeit der sich daraus ergebenden Notwendigkeit einer Reaugmentation wurde jedoch nicht untersucht.

Allerdings konnte in der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Reepithelialisierung und der Notwendigkeit einer Reaugmentation festgestellt werden ($p = 0,188$). In der aktuellen Literatur scheint es keine Hinweise auf Untersuchungen bezüglich eines möglichen Zusammenhanges zu geben. Folglich könnte dies einen Anreiz für weitere Forschungsansätze liefern.

7.2.4 Binäre logistische Regression der vorzeitigen Membranexposition

7.2.4.1 Finales Modell (3.1) zur vorzeitigen Membranexposition

Mit 13,6% ($R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,136$) Varianzaufklärung, also dem Anteil der Variabilität der durch das Modell zur vME erklärt werden kann, besitzt das Modell zwar eine eher geringe, aber doch ausreichende Erklärungskraft. Unter Variabilität versteht man in der Statistik Streuungsmaße von statistischen Modellen, wie Varianz und Standardabweichung. Das bedeutet, dass mit einer 13,6 prozentigen Sicherheit durch das finale Modell vorausgesagt werden kann, ob eine vME auftreten wird – vorausgesetzt, die anderen Variablen sind bekannt.

In der vorliegenden Untersuchung ist ein sehr hohes Maß an Güte im finalen Modell erreicht worden. Der Hosmer-Lemeshow Gütetest ($p = 0,876$) zeigt, dass das finale

Modell sehr gut zu den Daten passt. Es gibt keine signifikanten Abweichungen zur Aussage des Modells und den gesammelten Daten.

Es bestätigte sich die Vermutung, dass bei guter Compliance ein niedrigeres Expositionsrisiko der Membran vorlag ($p = 0,004$). So kann zum Beispiel eine vME, die vom Operateur im Rahmen der postoperativen Betreuung frühzeitig erkannt wird, dementsprechend früh behandelt werden, um eine schnelle, spontane Heilung zu sichern. In der Literatur sprechen sich die Autoren für die Wichtigkeit einer guten Compliance aus, um den Erfolg von operativen Eingriffen zu gewährleisten (83, 104, 105).

Die meisten der im Rahmen der vorliegenden Untersuchung betreuten Patienten mit Lungenerkrankungen litten unter Asthma bronchiale. Thomas et al. (106) berichtet in der Studie über den Zusammenhang zwischen Asthmapatienten unter medikamentöser Behandlung (Asthma-Spray etc.) und einer Beeinträchtigung der Mundgesundheit. Er geht unter anderem auf die Relation zwischen Asthma und Dentinkaries, oraler Candidiasis und Parodontitis ein (106). Dies könnte einen Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von vME bei Lungenerkrankungen sein, jedoch ist die in der vorliegenden Untersuchung geringe Anzahl von acht Patienten mit Lungenerkrankungen zu beachten. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang von vME und Lungenerkrankung ($p = 0,067$) festgestellt, es kann jedoch als Tendenz interpretiert werden, dass eine Lungenerkrankung ein möglicher Risikofaktor für vME ist.

Die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) sind eine Wirkstoffgruppe der Antidepressiva. Es ließ sich in der vorliegenden Untersuchung – bei allerdings geringer Patientenanzahl unter Einnahme dieser Medikamente ($n = 10$) – kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von SSRI und der Häufigkeit des Auftretens von vME ($p = 0,086$) ermitteln, jedoch ist wiederum eine Tendenz zu erkennen. Publikationen über einen Zusammenhang zwischen vME und SSRI-Einnahme scheinen derzeit nicht vorzuliegen. In einer Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren untersuchte man den Zusammenhang von SSRI und Implantatverlust. Eine Vorgeschichte von Sertralin-Einnahme (SSRI) führte zu einer erhöhten Implantatverlustrate von 60%, jedoch führte die Einnahme von SSRI während oder nach der Implantation zu keinem signifikant höheren Risiko für einen Implantatverlust (107). Dagegen kam es laut Chappuis et al. (108) in einer Metaanalyse zu signifikant erhöhten Implantatverlustraten von 7,5% bei Patienten mit

Einnahme von SSRI verglichen mit der Kontrollgruppe. Ergänzend wird hierzu erwähnt, dass möglicherweise der psychische Zustand der Patienten einen Einfluss auf die höhere Implantationsverlustrate haben könnte. Um aussagekräftigere Empfehlungen zu SSRI als möglichen Risikofaktor für vMEs aussprechen zu können, müssten weiterführende Untersuchungen mit einer höheren Anzahl an Patienten unter Einnahme des Medikamentes durchgeführt werden.

Der Erfahrungsstand des Operators scheint in der vorliegenden Untersuchung tendenziell ($p = 0,06$) von Bedeutung für das Auftreten von vME zu sein. Eingriffe bei erfahrenen Operateuren (57,7%) resultierten weniger häufig in einer vME. Dies mag daran liegen, dass ein Operateur durch seine gewonnenen Erfahrungen einen besseren Überblick über den Kontext von anatomischen Ausgangsbedingungen und Gewebequalität hat und dies bei operativen Eingriffen – so auch bei augmentativen Interventionen – einbringt. Andererseits wird ein erfahrener Operateur auch eher mit anatomisch schwierigen Ausgangsbedingungen und Modulationen der operativen Rahmenbedingungen, wie Vorerkrankungen am Ort der Augmentation, Vernarbungen usw., konfrontiert. Allerdings hat der „erfahrene Operateur“ in dieser Untersuchung mehr Eingriffe vorgenommen, so dass dies ebenfalls einen Einfluss auf das tendenziell signifikante Ergebnis haben könnte.

Im Gegensatz zum Tragen einer mukosal gelagerten Prothese stieg bei der Versorgung mit einer Minioplastschiene das Risiko einer vME an. Allerdings war dieser Zusammenhang nur tendenziell erkennbar, nicht jedoch signifikant ($p = 0,060$). Dies ist erstaunlich und anhand der in dieser Untersuchung vorliegenden Daten nicht erklärbar. Khoury et al. (102) empfiehlt aus ästhetischen und funktionellen Gründen eine Druckentlastung des Augmentationsgebietes durch parodontal abgestützte Interimsversorgungen. Weitere Studien empfehlen für den Erfolg bei Augmentationen eine Prothesenkarenz (84) und ausreichend freigeschliffene Prothesen (86). Ein herausnehmbarer mukosal gelagerter Interimsersatz über augmentierte Bereiche kann durch ungewollte Überbelastung des Situs die Wundheilung und den Erfolg von Augmentationen beeinträchtigen (109-112). Dagegen werden tegumental gelagerte herausnehmbare Schienen, wie die Minioplastschiene von mehreren Autoren für Interimsprovisorien bei Implantat- bzw. Augmentationspatienten empfohlen (111, 113, 114). Das vermehrte Auftreten einer vME bei Patienten mit Versorgung durch ein Schienenprovisorium, wie der Minioplastschiene, könnte durch Korrelation mit anderen möglichen Risikofaktoren zu diesem Ergebnis geführt haben. Eine Minioplastschiene

wird nicht mukosal getragen und kann dem Wundgebiet keine Verletzung durch mechanischen Reiz zufügen, wie es bei einer mukosal gelagerten Prothese der Fall ist.

Unerwartet ist das Ergebnis, dass Rauchen in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit von vME hatte. Möglicherweise ist dies auf die vergleichsweise geringe Anzahl an Rauchern in der untersuchten Patientenpopulation zurückzuführen. Verglichen mit dem Anteil an Rauchern unter der Bevölkerung Deutschlands (23,3% laut Atzendorf et al. (115)) sind in diese Studie etwas weniger Raucher (14,8%, 49 von 331 Patienten) eingeschlossen. In anderen Studien ist das Rauchen einer der meist genannten Risikofaktoren für den Misserfolg von Augmentationen und Implantationen, bzw. einer störungsfreien Wundheilung (51, 53, 116-119).

7.3 Limitationen der Studie

Im Rahmen dieser Arbeit wurde nur ein Überblick über die in der Literatur betrachteten Risiken in Bezug auf vME mit Hilfe von gewichteten Mittelwerten gegeben. Eine statistische Analyse in Bezug auf Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und Häufigkeit von vME war aufgrund der Heterogenität der Untersuchungen und Daten nicht möglich. Besonderes Augenmerk lag auf der vorliegenden retrospektiven Untersuchung.

Im Zuge der retrospektiven Untersuchung gab es auch Einschränkungen durch die relativ niedrigen Anteile von Patienten z. B. mit allgemeinanamnestischen Besonderheiten oder Medikamenteneinnahme (z.B. Diabetes mellitus, Lungenerkrankung, Einnahme von SSRI, HAART). Bei einer größeren Anzahl von Patienten mit allgemeinanamnestischen Besonderheiten hätten möglicherweise Zusammenhänge festgestellt, bzw. die Aussagekraft der Ergebnisse verstärkt werden können. Die Evidenz der Ergebnisse ist insoweit als eingeschränkt zu beurteilen.

Für diese retrospektive Untersuchung standen standardisierte OP-Berichte und Patientendokumentationen anhand von Behandlungsakten zur Verfügung. Dennoch konnten nicht immer vollständige Patientendaten vorgefunden werden (z.B. genauer Zeitpunkt der vME, Angaben zum Abschluss einer Parodontitistherapie in der Anamnese).

Somit erscheinen prospektive Studien zur Häufigkeit von vME sinnvoll, in denen lückenlos Daten direkt nach dem Eingriff und in der nachfolgenden Verlaufskontrolle zusammengetragen werden können. Außerdem könnte die Datenerhebung durch weitere Parameter wie zum Beispiel Ess- und Trinkgewohnheiten (scharfes Essen, vegan, vegetarisch, Alkoholkonsum usw.), Körpergewicht bzw. BMI, Mundhygiene, bzw. Grad und Staging einer Parodontitis erweitert werden, um weitere potenzielle Risikofaktoren für eine vME zu identifizieren.

8 Schlussfolgerung

Durch die quantitative Analyse der Daten aus der systematischen Literaturrecherche konnte bei Barrieremembranen aus kreuzvernetzten Kollagenmembranen der höchste gewichtete Mittelwert für Membranexpositionen im Vergleich zu nativen Kollagenmembranen festgestellt werden.

Viele der erwarteten Ergebnisse für die Risikofaktoren, die für nichtresorbierbare Membranen in Bezug auf vME gelten, wie Rauchen, Inzisionsverlauf über der Membran und mukosal gelagerter Zahnersatz, konnten in dieser Studie nicht für resorbierbare Barrieremembranen aus Kollagen bestätigt werden. Lediglich eine mangelnde Compliance scheint sowohl bei resorbierbaren als auch nichtresorbierbaren Barrieremembranen ein Risikofaktor für vME zu sein. Außerdem scheint ein höherer Erfahrungsstand des Operateurs das Risiko einer vME tendenziell zu verringern.

Bei einer auftretenden vME ist die Notwendigkeit einer Reaugmentation tendenziell, jedoch nicht signifikant, erhöht.

Um frühzeitig eine vME feststellen zu können, sollten Patienten in kurzen Abständen zu Nachkontrollen einbestellt werden, so dass rechtzeitig Behandlungsmaßnahmen in Betracht gezogen und durchgeführt werden können.

9 Anhang

9.1 Datenerhebungsbogen

Tabelle 58: Datenerhebungsbogen

Datenerhebungsbogen Jahr der Augm. Lfd. Nr.

Pro Patient wird eine GBR - und zwar die erste, die in der Akte berichtet wird - in die Datenerhebung einbezogen.

Alter zum Zeitpkt. der OP	Absolutwert z. Zeitpunkt der OP	gruppiert
Geschlecht		
Allg.- Anamnese	einzeln benennen	Medikation
Raucher	gruppiert	tägl. Konsum Packyears
Region	OK/UK Front-Seitenzahnbereich	Sextant Größe
Defektart		
Augmentationsmaterial		
Art Membran		
Befestigung der Membran		
Schnittführung		
Lappen		
Zeitpunkt GBR		
vorzeitige Membranexposition	Wie groß?	Wann? Dauer der Reepithelialisierung
Reaugmentation		
Restgebisskonfiguration	im Augmentationsgebiet	
Provisor. Versorgung		
Erfahrungsstand des Operateurs		
Naht	TPHN Nahtmaterial	Art der Naht Fadenstärke
Antibiotika-Therapie	Art des Medikaments	Dosis Dauer der Anwendung
Postoperative Analgetika	Art des Medikaments	Dosis Dauer der Anwendung
Perioperative antiseptische Therapie	Mundspülung Dauer der Anwendung	
Compliance		

		Antiöstrogene Sexualhormon Osteoporosemedikamente Antikatabole Pharmaka (BP + Dmab) Sympatikomimetika Schilddrüsenhormone Medikamente zur Einstellung des Augeninnendruck (Glaukommittel)
Raucher	Gruppiert Tägl. Konsum Packyears	NR 1 R 2 ehem. R 3 NR; 0 1-5/d; 2 6-10/d; 3 11-20/d; 4 > 20/d 5 Wert angeben, nicht zutreffend = 0 keine Angabe =999
Region	OK / UK Front-Seitenzahnbereich (Sextanten) Größe (Wieviele Zähne fehlen nebeneinander?)	OK 1 UK 2 Front 1 Seite 2 17-14 1 13-23 2 24-27 3 37-34 4 33-43 5 44-47 6
Defektart		Vertikal 1 Vertikal und transversal 2 Transversal Dehiszenz 3 Transversal Fenestration 4 raumbietend 4wandig 5
Augmentationsmaterial	Art des Platzhalters unter der Membran	Autogener Knochen 1 Autogen / DBBM 2 DBBM 3

		Synth. KEM (Aufteilung: bTCP, HA, Kombin) 4 Autog./ synth. KEM 5
Art der Membran		Bio Gide 1 Resodont 2 Dyna Matrix 3 Osseo Guard 4 Jason Membran 5
Befestigung der Membran	Fixierungspins Ja / nein	Ja 1 Nein 2
Schnittführung		Außerhalb des Membranbereiches 1 Membran unterhalb des Schnittes 2
Lappen		Split Flap 1 MPL mobilisiert 2 MPL belassen (ohne Mobil.) 3
Zeitpunkt der GBR		Einzeitig mit Implantation 1 Zweizeitig (vor der Implantation) 2
Vorzeitige Membranexposition	Nein 1 Ja 2 Wie groß (in mm X mm), nicht zutreff = 0 nicht angegeben=999 Wann (wenn keine Exposition = 0) In ersten 2 Wochen postoperativ 1 Nach primär geschlossener Heilung (erst > 3 Wochen postop.) 2 Wann zugegangen (Wenn keine Expos.= 0) Wann reepithelisiert (X Wochen nach Expos.) wenn keine Reepithelialisierung stattgefunden hat = 999	
Reaugmentation	nicht zureffend 0 nicht notwendig 1 notwendig 2	
Restgebisskonfig.	Im Augmentationsgebiet	Verkürzte Zahnreihe, unterbrochene Zahnreihe 2 Einzelzahnücke 3

		Zahnloser Kiefer 4 Stark reduz. Restgebiss 5
Provisor. Versorgung	Mukosal gelagert Parodontal-mukosal gelagert Parodontal abgestützt Keine/Prothesenkarenz	Prothese 1 MOG 2 Schienenprovisorium (Miniplastschiene) 3 Keine/Prothesenkarenz 4 Prov. Brücke 5 keine Angabe 99
Erfahrungsstand des Operateurs	Wenig Erfahrung Durchschnittliche Erfahrung Erfahrener Operateur	Bis 3 Jahre 1 4-6 Jahre 2 7 - Jahre 3
Naht	TPHN Nahtmaterial Art der Naht Fadenstärke	Ja 1 Nein 2 Resorb. = 1 Nichtresorb. = 2 Einzel-, 1 Matratzen-, 2 „Schlaufennaht“(Gottlow) 3 keine Angabe 999 X / 0
AB-Therapie	Art des Medikaments Dosis Dauer der Anwendung	Amoxicillin 1 Clindamycin 2 Andere 3 Keine Angabe 99 Tagesdosis (nach Bedarf 0, kein 99) In Tagen (nach Bedarf 0, kein 99)
Postoperative Analgetikatherapie	Art des Medikaments Dosis	NSAID 1 Paracetamol 2 Keine Angabe 99 Tagesdosis (nach Bedarf 0, kein 99)

	Dauer der Anwendung	In Tagen (nach Bedarf 0, kein 99)
Perioperative antiseptische Therapie	Mundspülung	keine Angabe 0 CHX ja 1 CHX nein 2
	Dauer der Anwendung	In Tagen
Compliance	<p>1. Gut: 100-80% (z.B. Medikamente genommen, CHX-Spülungen angewendet, nicht geraucht, gekühlt – Anweisungen befolgt)</p> <p>2. Mäßig: 80-50% (z.B. AB genommen, CHX-Spülung vergessen, schon am ersten Tag eine Zigarette geraucht, nicht gekühlt, in die Sauna – zum Sport gegangen, Termin versäumt)</p> <p>3. Schlecht: unter 50% (keine Empfehlungen eingehalten, geraucht, keine Medikamente eingenommen, Termine versäumt / verzögertes Erscheinen, keine Schonung etc.)</p> <p>4. Nicht beurteilbar (Keine Daten auswertbar)</p>	

9.3 Statistische Analyse Inferenzstatistik

Tabelle 60: Ermittlung der mittleren Ränge und der Rangsumme

	<i>Reaugmentation</i>	<i>N</i>	<i>Mittlerer Rang</i>	<i>Rangsumme</i>
Größe der vorzeitigen Membranexposition	keine Reaugmentation	32	23.92	765.50
	Reaugmentation	23	33.67	774.50
	Gesamt	55		
Wann wurde reepithelialisiert?	keine Reaugmentation	58	41.06	2381.50
	Reaugmentation	27	47.17	1273.50
	Gesamt	85		

9.4 Statistische Analyse des Patientenkollektivs mit vorzeitiger Membranexposition als abhängige Variable

9.4.1 Modell 1

Tabelle 61: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (Modell 1 zu vME)

Ungewichtete Fälle		N	%
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	331	100.0
	Fehlende Fälle	0	.0
	Gesamt	331	100.0

Tabelle 62: Codierung abhängiger Variablen (Modell1 zu vME)

Ursprünglicher Wert	Interner Wert
nein	0
ja	1

Tabelle 63: Dummy-Codierung der abhängigen Variablen (Modell 1 zu vME)

		Parameterkodierung					
		Häufigkeit(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
Sextant	17-14	64	0	0	0	0	
	13-23	70	1	0	0	0	
	24-27	65	0	1	0	0	
	37-34	48	0	0	1	0	
	33-43	18	0	0	0	1	
	44-47	66	0	0	0	0	1
Provisorische Versorgung	Prothese	49	0	0	0	0	
	MOG	8	1	0	0	0	
	Miniplastschiene	35	0	1	0	0	

	Keine/Prothesenkarenz	164	0	0	1	0	0
	Prov. Brücke	13	0	0	0	1	0
	unklar	62	0	0	0	0	1
Art der Membran	BioGide	255	0	0	0	0	
	Resodont	59	1	0	0	0	
	Dyna Matrix	6	0	1	0	0	
	Osseo Guard	10	0	0	1	0	
	Jason Membran	1	0	0	0	1	
Fadenstärke	1/0	14	0	0	0	0	
	3/0	2	1	0	0	0	
	4/0	75	0	1	0	0	
	5/0	192	0	0	1	0	
	6/0	48	0	0	0	1	
Restgebisskonfiguration im Augmentationsgebiet	verkürzte Zahnreihe	133	0	0	0	0	
	unterbrochene Zahnreihe	86	1	0	0	0	
	Einzelzahnlücke	75	0	1	0	0	
	Zahnloser Kiefer	16	0	0	1	0	
	Stark reduz. Restgebiss	21	0	0	0	1	
Defektart	vertikal	13	0	0	0	0	
	vertikal und transversal	176	1	0	0	0	
	transversal dehizenz	125	0	1	0	0	
	transversal fenestration	2	0	0	1	0	
	raumbietend 4wandig	15	0	0	0	1	
Augmentationsmaterial	autogener knochen	130	0	0	0	0	
	autogen/DBBM	100	1	0	0	0	
	DBBM	46	0	1	0	0	
	synth. KEM (Aufteilung: bTCP, HA,32 Kombination)		0	0	1	0	
	autog./synth. KEM	23	0	0	0	1	
Art der Naht	Einzelnaht	197	0	0	0		
	Matratzennaht	10	1	0	0		
	"Schlaufen"naht (Gottflow)	109	0	1	0		
	keine Angabe	15	0	0	1		
Compliance	Gut: 100-80%	261	0	0	0		
	Mäßig: 80-50%	23	1	0	0		

	Schlecht: unter 50%	3	0	1	0
	nicht beurteilbar	44	0	0	1
Raucherstatus	Nichtraucher	269	0	0	
	Raucher	49	1	0	
	Ehemaliger Raucher	13	0	1	
Lappen	Split Flap	17	0	0	
	MPL mobilisiert	163	1	0	
	MPL belassen	151	0	1	
Erfahrungsstand des Operateurs	bis 3 Jahre/wenig Erfahrung	48	0	0	
	4-6 Jahre/Durchschnittliche Erfahrung	92	1	0	
	7-...Jahre/Erfahrener Operateur	191	0	1	
Autoimmunerkrankung	nein	323	0		
	ja	8	1		
Lungenerkrankung	nein	323	0		
	ja	8	1		
Osteoporose	nein	329	0		
	ja	2	1		
Depression	nein	329	0		
	ja	2	1		
neurologische Erkrankung	nein	323	0		
	ja	8	1		
Thrombophilie	nein	330	0		
	ja	1	1		
Hypercholesterinämie	nein	316	0		
	ja	15	1		
Medikation generell	nein	194	0		
	ja	137	1		
HAART	nein	328	0		
	ja	3	1		
Lipidsenker	nein	310	0		
	ja	21	1		
Augenerkrankung	nein	326	0		
	ja	5	1		
Hyposalivation	nein	330	0		
	ja	1	1		

Tumorerkrankung	nein	316	0
	ja	15	1
Infektiöse Erkrankung	nein	330	0
	ja	1	1
Rheumatische Erkrankung	nein	319	0
	ja	12	1
Schilddrüsenüberfunktion	nein	328	0
	ja	3	1
Schilddrüsenunterfunktion	nein	302	0
	ja	29	1
Krankheiten generell	nein	172	0
	ja	159	1
Gastrointestinale Erkrankung	nein	325	0
	ja	6	1
Herz-Kreislaferkrankung	nein	237	0
	ja	94	1
HIV	nein	328	0
	ja	3	1
Diabetes mellitus	nein	190	0
	ja	12	1
Antihypertensiva	nein	261	0
	ja	70	1
Malariamittel	nein	330	0
	ja	1	1
Urikostatika	nein	328	0
	ja	3	1
Sympathomimetika	nein	330	0
	ja	1	1
Schilddrüsenhormon	nein	298	0
	ja	33	1
Glaukommittel (Medikamente zur Einstellung des Augeninnendrucks)	nein	330	0
	ja	1	1
Kiefer	OK	199	0
	UK	132	1
Zahnbereich	Front	88	0
	Seite	243	1
Fixierungspins	ja	35	0

	nein	296	1
Schnittführung	Außerhalb des Membranbereiches	52	0
	Membran unterhalb des Schnittes	279	1
Zeitpunkt der GBR	Einzeitig (mit Implantation)	188	0
	Zweizeitig (vor der Implantation)	143	1
Naht TPHN	nein	159	0
	ja	172	1
Naht Material	resorbierbar	284	0
	nichtresorbierbar	47	1
antikatabole Pharmaka (BP+Dmab)	nein	330	0
	ja	1	1
Osteoporosemedikamente	nein	330	0
	ja	1	1
Sexualhormone	nein	325	0
	ja	6	1
nicht steroidale Antiphlogistika/Analgetika	nein	324	0
	ja	7	1
Psychopharmaka	nein	316	0
	ja	15	1
SSRI	nein	321	0
	ja	10	1
Antidiabetika/Insulin	nein	324	0
	ja	7	1
Protonenpumpenhemmer	nein	323	0
	ja	8	1
Gerinnungshemmer	nein	302	0
	ja	29	1
Antiöstrogene	nein	329	0
	ja	2	1
Zentralwirksame Schmerzmittel	nein	330	0
	ja	1	1
Prostatamedikamente	nein	329	0
	ja	2	1
Immunsuppressiva	nein	330	0
	ja	1	1

Geschlecht	männlich	154	0
	weiblich	177	1

Tabelle 64: Univariater Einfluss auf die abhängige Variable (vorzeitige Membranexposition/ Modell 1)

		χ^2	df	p
Variablen	Geschlecht(1)	,205	1	,651
	Alter	1,428	1	,232
	Compliance	12,396	3	,006
	Krankheiten generell(1)	1,234	1	,267
	HIV(1)	,024	1	,878
	Diabetes mellitus(1)	,918	1	,338
	Autoimmunerkrankung(1)	1,118	1	,290
	Herz-Kreislaferkrankung(1)	2,207	1	,137
	Gastrointestinale Erkrankung(1)	,048	1	,827
	Schilddrüsenunterfunktion(1)	1,139	1	,286
	Schilddrüsenüberfunktion(1)	,024	1	,878
	Rheumatische Erkrankung(1)	2,643	1	,104
	Infektiöse Erkrankung(1)	,416	1	,519
	Tumorerkrankung(1)	,657	1	,418
	Hyposalivation(1)	2,420	1	,120
	Augenerkrankung(1)	,212	1	,645
	Lungenerkrankung(1)	4,360	1	,037
	Osteoporose(1)	,834	1	,361
	Depression(1)	,416	1	,519
	neurologische Erkrankung(1)	,073	1	,787
	Thrombophilie(1)	,416	1	,519
	Hypercholesterinämie(1)	,657	1	,418
	Medikation generell(1)	1,593	1	,207
	HAART(1)	,024	1	,878
	Lipidsenker(1)	1,139	1	,286
	Antihypertensiva(1)	1,782	1	,182
	Malariamittel(1)	,416	1	,519
	Urikostatika(1)	,024	1	,878
	nicht steroidale Antiphlogistika/Analgetika(1)	,002	1	,966
	Psychopharmaka(1)	,123	1	,726
	SSRI(1)	1,855	1	,173

Antidiabetika/Insulin(1)	2,675	1	,102
Protonenpumpenhemmer(1)	,073	1	,787
Gerinnungshemmer(1)	3,692	1	,055
Immunsuppressiva(1)	,416	1	,519
Prostatamedikamente(1)	,416	1	,519
Zentralwirksame Schmerzmittel(1)	,416	1	,519
Antiöstrogene(1)	,834	1	,361
Sexualhormone(1)	,048	1	,827
Osteoporosemedikamente(1)	,416	1	,519
antikatabole Pharmaka (BP+Dmab)(1)	,416	1	,519
Sympathomimetika(1)	2,420	1	,120
Schilddrüsenhormon(1)	,453	1	,501
Glaukommittel(1)	,416	1	,519
Raucherstatus	4,497	2	,106
Kiefer(1)	1,964	1	,161
Zahnbereich(1)	,771	1	,380
Sextant	10,498	5	,062
Zahnlücke	,016	1	,900
Defektart	4,653	4	,325
Augmentationsmaterial	5,895	4	,207
Art der Membran	2,709	4	,608
Fixierungspins(1)	1,161	1	,281
Schnittführung(1)	1,155	1	,282
Lappen	1,808	2	,405
Zeitpunkt der GBR(1)	,071	1	,790
Restgebisskonfiguration im Augmentationsgebiet	4,964	4	,291
Provisorische Versorgung	7,554	5	,183
Erfahrungsstand des Operateurs	5,338	2	,069
Naht TPHN(1)	,755	1	,385
Naht Material(1)	,921	1	,337
Art der Naht	9,803	3	,020
Fadenstärke	9,006	4	,061

9.4.2 Modell 2

Es werden nur Variablen berücksichtigt, die in Modell 1 unter der Signifikanzgrenze von 0,25 bleiben, also muss gelten $p < 0,25$.

Davon ausgenommen werden die Variablen Rauchen_01, Schnittführung und Versorgung, da sie von besonderem Interesse sind.

Das Modell 2 ist mit $p < 0,001$ ein signifikantes Modell (siehe Tabelle 65).

Tabelle 65: Omnibustests der Modellkoeffizienten (vorzeitige Membranexposition/ Modell 2)

	χ^2	df	p
Modell	80,697	39	0,001

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 30,8% (siehe Tabelle 66) kann man mit dem folgenden multivariaten Modell eine Voraussage zur vME für die einzelnen Prädiktoren treffen (siehe Tabelle 67).

Tabelle 66: Modellzusammenfassung (vorzeitigen Membranexposition/ Modell 2)

-2 Log-Likelihood	Nagelkerke's R-Quadrat
319,721	0,308

Tabelle 67: Variablen in der Gleichung (vorzeitige Membranexposition/ Modell 2)

	B	SE(B)	χ^2	df	p	Exp(B)
Compliance			9,545	3	,023	
Compliance(1)	1,621	,574	7,968	1	,005	5,057
Compliance(2)	,578	1,538	,141	1	,707	1,783
Compliance(3)	-,445	,468	,902	1	,342	,641
Herz-Kreislauf- erkrankung(1)	,081	,563	,021	1	,885	1,085

Rheumatische Erkrankung(1)	-1,075	1,126	,912	1	,340	,341
Hyposalivation(1)	24,351	40192,969	,000	1	1,000	37625900705,984
Lungenerkrankung(1)	2,887	,981	8,650	1	,003	17,931
Antihypertensiva(1)	-,267	,591	,204	1	,651	,766
SSRI(1)	-2,602	1,175	4,906	1	,027	,074
Antidiabetika/Insulin(1)	1,678	,903	3,456	1	,063	5,357
Gerinnungshemmer(1)	-1,365	,765	3,182	1	,074	,255
Sexualhormone(1)	,302	1,058	,081	1	,775	1,352
Sympathomimetika(1)	19,916	40192,969	,000	1	1,000	446111049,018
Raucherstatus			,069	2	,966	
Raucherstatus(1)	-,080	,407	,039	1	,844	,923
Raucherstatus(2)	,119	,740	,026	1	,873	1,126
Kiefer(1)	,441	,534	,683	1	,409	1,554
Sextant			8,778	4	,067	
Sextant(1)	1,388	,556	6,226	1	,013	4,006
Sextant(2)	1,051	,500	4,416	1	,036	2,859
Sextant(3)	,173	,488	,125	1	,723	1,188
Sextant(4)	-,916	,925	,981	1	,322	,400
Augmentationsmaterial			7,062	4	,133	
Augmentationsmaterial(1),537		,370	2,107	1	,147	1,711
Augmentationsmaterial(2)-,397		,540	,541	1	,462	,672
Augmentationsmaterial(3),929		,540	2,963	1	,085	2,531
Augmentationsmaterial(4),739		,631	1,372	1	,242	2,094
Schnittführung(1)	-,054	,410	,017	1	,896	,948
Provisorische Versorgung			3,498	5	,624	
Provisorische Versorgung(1)	-,145	1,024	,020	1	,887	,865
Provisorische Versorgung(2)	,532	,595	,801	1	,371	1,703
Provisorische Versorgung(3)	,307	,450	,467	1	,494	1,360
Provisorische Versorgung(4)	-1,415	1,183	1,431	1	,232	,243
Provisorische Versorgung(5)	,350	,523	,448	1	,503	1,419

Erfahrungsstand des Operateurs			5,005	2	,082	
Erfahrungsstand des Operateurs(1)	-,572	,495	1,337	1	,248	,564
Erfahrungsstand des Operateurs(2)	-,960	,444	4,673	1	,031	,383
Art der Naht			2,751	3	,432	
Art der Naht(1)	-,179	1,050	,029	1	,864	,836
Art der Naht(2)	,518	,322	2,594	1	,107	1,679
Art der Naht(3)	2,452	56843,594	,000	1	1,000	11,610
Fadenstärke			3,717	4	,446	
Fadenstärke(1)	24,729	40193,735	,000	1	1,000	54918182025,399
Fadenstärke(2)	3,005	56843,594	,000	1	1,000	20,187
Fadenstärke(3)	3,407	56843,594	,000	1	1,000	30,181
Fadenstärke(4)	2,572	56843,594	,000	1	1,000	13,092
Konstante	-4,737	56843,594	,000	1	1,000	,009

9.4.3 Modell 2.1

Es werden nur Variablen aus Modell 2 berücksichtigt, die eine stabile Schätzung erlauben (Kein Problem bei der Maximum-Likelihood-Schätzung, keine verzerrten Standardfehler).

Tabelle 68: Omnibustests der Modellkoeffizienten (vorzeitigen Membranexposition/ Modell 2.1)

	χ^2	df	p
Modell	55,841	29	0,001

Tabelle 69: Modellzusammenfassung (vME/Modell 2.1)

-2 Log-Likelihood	Nagelkerke's R-Quadrat
344,577	0,221

Tabelle 70: Variablen in der Gleichung (vorzeitige Membranexposition/ Modell 2.1)

	<i>B</i>	<i>SE(B)</i>	χ^2	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>Exp(B)</i>
Compliance			8,421	3	,038	
Compliance(1)	1,471	,514	8,194	1	,004	4,355
Compliance(2)	,316	1,401	,051	1	,821	1,372
Compliance(3)	-,021	,436	,002	1	,962	,980
Herz-Kreislauferkrankung(1)	-,172	,504	,116	1	,733	,842
Rheumatische Erkrankung(1)	-1,484	1,122	1,750	1	,186	,227
Lungenerkrankung(1)	2,401	,903	7,064	1	,008	11,035
Antihypertensiva(1)	-,185	,546	,114	1	,735	,831
SSRI(1)	-2,397	1,178	4,139	1	,042	,091
Antidiabetika/Insulin(1)	1,280	,919	1,943	1	,163	3,598
Gerinnungshemmer(1)	-,740	,673	1,210	1	,271	,477
Sexualhormone(1)	,239	1,025	,054	1	,816	1,270
Raucherstatus			1,087	2	,581	
Raucherstatus(1)	,245	,379	,417	1	,518	1,277
Raucherstatus(2)	,586	,684	,734	1	,391	1,797
Kiefer(1)	-,437	,327	1,780	1	,182	,646
Augmentationsmaterial			5,926	4	,205	
Augmentationsmaterial(1)	,452	,344	1,722	1	,189	1,571
Augmentationsmaterial(2)	-,464	,481	,931	1	,335	,629
Augmentationsmaterial(3)	,719	,499	2,076	1	,150	2,052
Augmentationsmaterial(4)	,333	,595	,313	1	,576	1,395
Schnittführung(1)	,130	,397	,107	1	,744	1,139
Provisorische Versorgung			4,218	5	,518	
Provisorische Versorgung(1)	-,161	,961	,028	1	,867	,851
Provisorische Versorgung(2)	,809	,549	2,172	1	,141	2,246
Provisorische Versorgung(3)	,163	,422	,150	1	,699	1,178
Provisorische Versorgung(4)	-,506	,879	,332	1	,565	,603
Provisorische Versorgung(5)	,460	,488	,888	1	,346	1,585
Erfahrungsstand des Operateurs			4,977	2	,083	
Erfahrungsstand des Operateurs(1)	-,355	,434	,669	1	,413	,701
Erfahrungsstand des Operateurs(2)	-,814	,397	4,206	1	,040	,443
Art der Naht			2,388	3	,496	
Art der Naht(1)	-,376	,947	,157	1	,692	,687
Art der Naht(2)	,429	,305	1,981	1	,159	1,536

Art der Naht(3)	-,056	,720	,006	1	,938	,945
Konstante	-1,008	,639	2,490	1	,115	,365

9.4.4 Modell 3

Nur Berücksichtigung von unabhängigen Variablen, die in Modell 2.1 mit $p < .05$ signifikant sind.

Tabelle 71: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (vorzeitige Membranexposition/ Modell 3)

	χ^2	df	p
Modell	28,067	13	0,009

Tabelle 72: Modellzusammenfassung (vME/ Modell 3)

-2 Log-Likelihood	Nagelkerke's R-Quadrat
372,351	0,116

Tabelle 73: Variablen in der Gleichung (vorzeitige Membranexposition/ Modell 3)

	B	SE(B)	χ^2	df	p	Exp(B)
Compliance			9,351	3	,025	
Compliance(1)	1,390	,473	8,617	1	,003	4,014
Compliance(2)	1,003	1,355	,548	1	,459	2,727
Compliance(3)	,342	,382	,805	1	,370	1,408
Lungenerkrankung(1)	1,410	,791	3,179	1	,075	4,095
SSRI(1)	-1,934	1,142	2,870	1	,090	,145
Raucherstatus			2,664	2	,264	
Raucherstatus(1)	,445	,348	1,638	1	,201	1,561
Raucherstatus(2)	,689	,622	1,224	1	,268	1,991
Schnittführung(1)	,149	,372	,160	1	,689	1,160
Provisorische Versorgung			7,310	5	,199	
Provisorische Versorgung(1)	-,199	,902	,049	1	,826	,820
Provisorische Versorgung(2)	,811	,495	2,685	1	,101	2,251
Provisorische Versorgung(3)	-,156	,381	,168	1	,682	,855

Provisorische Versorgung(4)	-,539	,841	,410	1	,522	,584
Provisorische Versorgung(5)	,347	,434	,639	1	,424	1,415
Konstante	-1,343	,471	8,150	1	,004	,261

Literaturverzeichnis

1. Allen PF, McMillan AS, Locker D. An assessment of sensitivity to change of the Oral Health Impact Profile in a clinical trial. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2001;29:175-82.
2. Allen PF, McMillan AS, Walshaw D. A patient-based assessment of implant-stabilized and conventional complete dentures. *J Prosthet Dent.* 2001;85:141- 7.
3. Heydecke G, Locker D, Awad MA, Lund JP, Feine JS. Oral and general health-related quality of life with conventional and implant dentures. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31:161-8.
4. Awad MA, Locker N, Korner-Bitensky N, Feine JS. Measuring the effect of intra-oral Implant Rehabilitation on health-related quality of life in a randomized controlled clinical trial. *J Dent Res.* 2000;79:1659-63.
5. Bornstein MM, von Arx T, Bosshardt D. Eigenschaften von Barrieremembranen. In: Buser, D., Membrangeschützte Knochenregeneration in der Implantologie. Berlin: Quintessenz; 2010. 47-69 p.
6. Soldatos NK, Stylianou P, Koidou VP, Angelov N, Yukna R, Romanos GE. Limitations and options using resorbable versus nonresorbable membranes for successful guided bone regeneration. *Quintessence int.* 2017;48(2):131-47.
7. Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(6):844-52.
8. Park SH, Wang HL. Clinical significance of incision location on guided bone regeneration: human study. *J Periodontol.* 2007 Jan;78(1):47-51.
9. Zitzmann NU, Schärer P, Marinello CP. Factors influencing the success of GBR - Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol.* 1999;26(10):673-82.
10. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol.* 1982;9(3):257-65.
11. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1982;9(4):290-6.
12. Schenk RK, Buser DI, Hardwick WR, Dahlin C. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: A histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994;9:13-29.
13. Buser D. Die membrangeschützte Knochenregeneration in den letzten 20 Jahren. In: Buser, D., Membrangeschützte Knochenregeneration in der Implantologie. Berlin: Quintessenz; 2010. 1-13 p.
14. Dahlin C, Gottlow J, Linde A, Nyman S. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique. An experimental study in monkeys. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1990;24(1):13-9.
15. Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1988;81(5):672-6.
16. Dahlin C, Sennerby L, Lekholm U, Linde A, Nyman S. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1989;4(1):19-25.
17. Buser D, Dula K, Belser U, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1993;13(1):29-45.

18. Buser D, Dula K, Belser UC, Hirt HP, Berthold H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1995;15(1):10-29.
19. Nevins M, Mellonig JT. Enhancement of the damaged edentulous ridge to receive dental implants: a combination of allograft and the GORE-TEX membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1992;12(2):96-111.
20. Becker W, Becker BE, McGuire MK. Localized ridge augmentation using absorbable pins and ePTFE barrier membranes: A new surgical approach. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1994;14:48-61.
21. Augthun M, Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S. Healing of bone defects in combination with immediate implants using the membrane technique. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10(4):421-8.
22. Becker W, Dahlin C, Becker BE, Lekholm U, van Steenberghe D, Higuchi K, Kultje C. The use of e-PTFE barrier membranes for bone promotion around titanium implants placed into extraction sockets: A prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994;9:31-40.
23. Gottfredsen K, Nimb L, Buser D, Hjorting-Hansen E. Evaluation of guided bone generation around implants placed into fresh extraction sockets: An experimental study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 1993;51:879-84; discussion 85-86.
24. Rosenquist B, Grenthe B. Immediate placement of implants into extraction sockets: Implant survival. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11:205-9.
25. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: initial healing and long-term results. *J Periodontol.* 1993;64(11 Suppl):1157-65.
26. Gottlow J, Laurell L, Lundgren D, Mathisen T, Nyman S, Rylander H, Bogentoft C. Periodontal tissue response to a new bioresorbable guided tissue regeneration device: a longitudinal study in monkeys. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1994;14(5):436-49.
27. Bosshardt D, Schenk RK. Biologische Grundlagen der Knochenregeneration. In: Buser, D., Membrangeschützte Knochenregeneration in der Implantologie. Berlin: Quintessence; 2010. 15-46 p.
28. Lüllmann-Rauch R. Histologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003.
29. Majzoub Z, Berengo M, Giardino R, Aldini NN, Cordioli G. Role of intramarrow penetration in osseous repair: a pilot study in the rabbit calvaria. *J Periodontol.* 1999;70(12):1501-10.
30. Wurth S. Knochenersatzmaterialien und Membranen im täglichen Einsatz. *Implant J.* 05/2008:743-9.
31. Boyne PJ. Restoration of osseous defects in maxillofacial casualties. *J Am Dent Assoc (1939).* 1969;78(4):767-76.
32. Hardwick R, Scantlebury T, Sanchez R, Whitley N, Ambruster J. Membrane design criteria for guided bone regeneration of the alveolar ridge. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK (eds). *Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry.* Chicago: Quintessence; 1994. 101-36 p.
33. Hutmacher D, Hurzeler MB, Schliephake H. A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11(5):667-78.
34. Schwarz F, Sager M, Rothamel D, Herten M, Sculean A, Becker J. Einsatz nativer und quervernetzter Kollagenmembranen für die gesteuerte Gewebe- und Knochenregeneration. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2006;116(11):1112-23.

35. Ignatius AA, LE. C. In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: Poly(ε-DL-lactide) and poly(L-lactide-co-glycolide). *Biomaterials*. 1996;17:831-9.
36. von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(4):359-66.
37. Dupoirieux L, Pourquier D, Picot MC, Neves M. Comparative study of three different membranes for guided bone regeneration of rat cranial defects. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30(1):58-62.
38. Strietzel FP, Khongkhunthian P, Khattiya R, Patchanee P, Reichart PA. Healing pattern of bone defects covered by different membrane types – a histologic study in the porcine mandible. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2006(78B):35-46
39. von Arx T, Kurt B. Implant placement and simultaneous ridge augmentation using autogenous bone and a micro titanium mesh: a prospective clinical study with 20 implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10(1):24-33.
40. Jovanovic SA, Schenk RK, Orsini M, Kenney EB. Supracrestal bone formation around dental implants: an experimental dog study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995;10(1):23-31.
41. Becker W, Dahlin C, Lekholm U, Bergstrom C, van Steenberghe D, Higuchi K, Becker BE. Five-year evaluation of implants placed at extraction and with dehiscences and fenestration defects augmented with ePTFE membranes: results from a prospective multicenter study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 1999;1(1):27-32.
42. Becker W, Lynch SE, Lekholm U, Becker BE, Caffesse R, Donath K, Sanchez R. A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. *J Periodontol*. 1992;63(11):929-40.
43. Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996;54(4):420-32; discussion 32-3.
44. Buser D, Ruskin J, Higginbottom F, Hardwick R, Dahlin C, Schenk RK. Osseointegration of titanium implants in bone regenerated in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995;10(6):666-81.
45. Simion M, Baldoni M, Rossi P, Zaffe D. A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1994;14(2):166-80.
46. Tatakis DN, Promsudthi A, Wikesjo UM. Devices for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*. 1999;19:59-73.
47. Gher ME, Quintero G, Assad D, Monaco E, Richardson AC. Bone grafting and guided bone regeneration for immediate dental implants in humans. *J Periodontol*. 1994;65(9):881-91.
48. Machtei EE. The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis. *J Periodontol*. 2001;72(4):512-6.
49. Selvig KA, Kersten BG, Chamberlain AD, Wikesjo UM, Nilveus RE. Regenerative surgery of intrabony periodontal defects using ePTFE barrier membranes: scanning electron microscopic evaluation of retrieved membranes versus clinical healing. *J Periodontol*. 1992;63(12):974-8.
50. Tempro PJ, Nalbandian J. Colonization of retrieved polytetrafluoroethylene membranes: morphological and microbiological observations. *J Periodontol*. 1993;64(3):162-8.

51. Strietzel FP. [Risks and complications of membrane-guided bone regeneration. Retrospective analysis]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2001;5(1):28-32.
52. Fugazzotto PA. Maintaining primary closure after guided bone regeneration procedures: introduction of a new flap design and preliminary results. *J Periodontol.* 2006;77(8):1452-7.
53. Lindfors LT, Tervonen EAT, Sandor GKB, Ylikontiola LP. Guided bone regeneration using a titanium-reinforced ePTFE membrane and particulate autogenous bone: the effect of smoking and membrane exposure. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(6):825-30.
54. Pihlstrom BL, McHugh RB, Oliphant TH, Ortiz-Campos C. Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 61/2 years. *J Clin Periodontol.* 1983;10(5):524-41.
55. Rasmusson L, Sennerby L, Lundgren D, Nyman S. Morphological and dimensional changes after barrier removal in bone formed beyond the skeletal borders at titanium implants. A kinetic study in the rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8(2):103-16.
56. Aaboe M, Schou S, Hjorting-Hansen E, Helbo M, Vikjaer D. Osseointegration of subperiosteal implants using bovine bone substitute and various membranes. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11(1):51-8.
57. Zellin G, Gritli-Linde A, Linde A. Healing of mandibular defects with different biodegradable and non-biodegradable membranes: an experimental study in rats. *Biomaterials.* 1995;16(8):601-9.
58. Neukam F, Wichkamm M, Wiltfang J. *ZMK Praxis: Zahnärztliche Implantologie unter schwierigen Umständen.* Stuttgart: Thieme Verlag; 2007. 106-7 p.
59. Gernhardt C, Bekes K. Kollagen- und synthetische Membranen in der geführten Gewebe- und Knochenregeneration. *Oral Chirurg J.* 04/2005:12-8.
60. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen membranes: a review. *J Periodontol.* 2001;72(2):215-29.
61. Minabe M, Kodama T, Hori T, Watanabe Y. Effects of atelocollagen on the wound healing reaction following palatal gingivectomy in rats. *J Periodontal Res.* 1989;24(3):178-85.
62. Quteish D, Dolby AE. The use of irradiated-crosslinked human collagen membrane in guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1992;19(7):476-84.
63. Klinger A, Asad R, Shapira L, Zubery Y. In vivo degradation of collagen barrier membranes exposed to the oral cavity. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(8):873-6.
64. Scheyer ET, McGuire MK. Evaluation of Premature Membrane Exposure and Early Healing in Guided Bone Regeneration of Peri-Implant Dehiscence and Fenestration Defects With a Slowly Resorbing Porcine Collagen Ribose Cross-Linked Membrane: A Consecutive Case Series. *Clin Adv Periodontics.* 2015;5(3):165-70.
65. Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(2):210-9.
66. Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Hertel 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.
67. Tal H. [Healing of osseous defects by guided bone regeneration using ribose cross linked collagen membranes]. *Refuat Hapeh Vehashinayim* (1993). 2004;21(3):32-41, 93.
68. Schliephake H, Dard M, Planck H, Hierlemann H, Jakob A. Guided bone regeneration around endosseous implants using a resorbable membrane vs a PTFE membrane. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11(3):230-41.

69. Ray JA, Doddi N, Regula D, Williams JA, Melveger A. Polydioxanone (PDS), a novel monofilament synthetic absorbable suture. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;153(4):497-507.
70. Hürzeler MB, Quinones CR, Schupbach P. Guided bone regeneration around dental implants in the atrophic alveolar ridge using a bioresorbable barrier. An experimental study in the monkey. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8(4):323-31.
71. Bergsma EJ, Rozema FR, Bos RR, de Bruijn WC. Foreign body reactions to resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51(6):666-70.
72. Bostman OM. Osteolytic changes accompanying degradation of absorbable fracture fixation implants. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73(4):679-82.
73. Gotfredsen K, Nimb L, Hjorting-Hansen E. Immediate implant placement using a biodegradable barrier, polyhydroxybutyrate-hydroxyvalerate reinforced with polyglactin 910. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 1994;5(2):83-91.
74. Schmitz JP, Lemke RR, Zardeneta G, Hollinger JO, Milam SB. Isolation of particulate degradation debris 1 year after implantation of a Guidor membrane for guided bone regeneration: case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(8):888-93.
75. Field AP. *Discovering Statistics using IBM SPSS Statistics.* London: Sage; 2013. Mittelwert: 23-4, Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest 721-42, Mann-Whitney-U-Test: 217-28, ANOVA/Omnibustest: 442 ff., Quartile: 25 ff., Likelihood ratio: 724 ff. p.
76. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* New York: Wiley; 2013. 89 ff. p.
77. Tu YK, Kellet M, Clerehugh V, Gilthorpe MS. Problems of correlations between explanatory variables in multiple regression analyses in the dental literature. *Br Dent J.* 2005;199:457–61.
78. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PloS Med.* 2009 Jul 21;6 (7)(e1000097 .):877.
79. Misch CE. Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive bone loading. *Int J Oral Implantol.* 1990;6(2):23-31.
80. Engler-Hamm D, Griffin T. Auswahl des richtigen Nahtmaterials: Unterschiede, Vorteile und Kontraindikationen. *Dent Implantol.* 2005;9(8):734-41.
81. Ivanoff CJ, Widmark G. Nonresorbable versus resorbable sutures in oral implant surgery: A prospective clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001;3(1):57.
82. Tabanella G. Oral tissue reactions to suture materials: a review. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr.* 2004;52(2):37-44.
83. Sadig W, Almas K. Risk factors and management of dehiscant wounds in implant dentistry. *Implant Dent.* 2004;13(2):140-7.
84. Cranin A. Establishing formal teaching centers for oral implantology. *J Oral Implantol* 1999;25:1-2.
85. Collins T. Surgical midadventures in implant placement. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 1998;2:203-19.
86. Esposito M, Hirsch J, Lekholm U, Thomsen P. Differential diagnosis and treatment strategies for biologic complications and failing oral implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofacial Implants.* 1999;14:473–90.
87. Zöller JE, Neugebauer J, Lazar FC. Kieferkammdistraktion und oder Beckenkammaugmentation. In: Horch (Hrsg): *Mund-Kiefer- Gesichtschirurgie – Praxis der Zahnheilkunde.* München: Urban & Fischer; 2007.

88. Knöfler W, Barth T, Graul R, Krampe D, Schmenger K. Über 20 Jahre Beobachtungen an 10.000 Implantaten-eine retrospektive Studie. *Quintessence Impl.* 2017;413-21.
89. Strietzel FP, Reichart PA. Oral rehabilitation using Camlog screw–cylinder implants with a particle-blasted and acid-etched microstructured surface. Results from a prospective study with special consideration of short implants. *Clin Oral Impl Res* 2007;18(5):591–600.
90. Erdogan O, Charudilaka S, Tatli U, Damlar I. A Review on alveolar bone augmentation and dental implant success in diabetic patients. *Oral Surg.* 2010;3:115–9.
91. Sábado-Bundó H, Sánchez-Garcés MÁ, Gay-Escoda C. Bone regeneration in diabetic patients. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019 Jul 1;24(4):e425-e32.
92. Duttonhoefer F, Fuessinger MA, Beckmann Y, Schmelzeisen R, Grötz KA, Boeker M. Dental implants in immunocompromised patients: A systematic review and meta- analysis. *Int J Implant Dent* 2019;5:43.
93. Hwang D, Wang H-L. Medical contraindications to implant therapy: part I: absolute contraindications. *Implant Dent.* 2006;15(4):353–60.
94. Vidal F, Vidal R, Bochnia J, de Souza RC, Goncalves LS. Dental implants and bone augmentation in HIV-infected patients under HAART: Case report and review of the literature. *Spec Care Dentist.* 2017;37(3):150-5.
95. Koch FP, Merkel C, Ziebart T, Smeets R, Walter C, Al-Nawas B. Influence of bisphosphonates on the osteoblast RANKL and OPG gene expression in vitro. *Clin Oral Investig.* 2012;1:79–86.
96. Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115–7.
97. Ziebart T, Pabst A, Klein MO, Kämmerer P, Gauss L, Brüllmann D, Al-Nawas B, Walter C. Bisphosphonates: Restrictions for vascu- logenesis and angiogenesis: Inhibition of cell function of endothelial progeni- tor cells and mature endothelial cells in vitro. *Clin Oral Investig.* 2011;15:105–11.
98. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratino- cytes—In vitro study. *Clin Oral Investig.* 2012;16:87–93.
99. Khoury F, Hidajat H. Extensive Autogenous Bone Augmentation and Implantation in Patients Under Bisphosphonate Treatment: A 15-Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2015;36(1):9-18.
100. Nowzari H, Slots J. Microbiologic and clinical study of polytetrafluoroethylenemembranes for guided bone regeneration around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995;10:67-73.
101. Bahat O, Handelsman M. Periodontal reconstructive flaps-Classification and surgical considerations. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1991;11:481-8.
102. Khoury F. Augmentative Verfahren in der Implantologie. In: Hanser, T.; Khoury, C.; Neugebauer, T.; Terpelle, T.; Tunkel, J.; Zöller, E. (Hrsg) *Wahl der Augmentationstechnik.* Berlin: Quintessence; 2009. 64-72 p.
103. Park SH, Wang HL. Implant reversible complications: classification and treatments. *Implant dent.* 2005;14:211-20.
104. Heitz-Mayfield L. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol.* 2008;35:292-304.
105. Serino G, Ström C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20:169-74.

106. Thomas MS, Parolia A, Kundabala M, Vikram M. Asthma and oral health: a review. *Aust dent J*. 2010 Jun 1;55(2):128-33.
107. Carr AB, Vidal Gonzalez RL, Jia L, Lohse CM. Relationship between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Dental Implant Failure. *J Prosthodont*. 2019;28(3):252-7.
108. Chappuis V, Avila-Ortiz G, Araújo MG, Monje A. Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018 Oct;29 Suppl 16:55-68.
109. Kan JY, Rungcharassaeng K, Kois JC. Removable ovate pontic for peri-implant architecture preservation during immediate implant placement. *Pract Proced Aesthet Dent* 2001;13:711-715.
110. Pasquinelli KL, Sze AJ, Matosian AJ. Site development interim removable dental prosthesis. *J Prosthet Dent*. 2016;116(1):29-32.
111. Priest G. Esthetic potential of single-implant provisional restorations: selection criteria of available alternatives. *J Esthet Restor Dent*. 2006;18:326-38.
112. Wöhrle PS. Single-tooth replacement in the aesthetic zone with immediate provisionalization: fourteen consecutive case reports. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1998;10:1107-14. .
113. Moskowitz EM, Sheridan JJ, Celenza Jr F, Tovilo K, Muñoz AM. Essix appliances. Provisional anterior prosthesis for pre and post implant patients. *N Y State Dent J* 1997;63(4):32–5.
114. Siadat H, Alikhasi M, Beyabanaki E. Interim Prosthesis Options for Dental Implants. *J Prosthodont*. 2007;26(4):331-8.
115. Atzendorf J RC, Seitz N, Lochbühler K, Kraus L. The Use of Alcohol, Tobacco, Illegal Drugs and Medicines-An estimate of consumption and substance-related disorders in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:577-84.
116. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993;8:609–15.
117. De Bruyn H, Collaert B. The effects of smoking on early implant failure. *Clin Oral Impl Rest*. 1994;5:260–4.
118. Jones JK, Triplet RG. The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing. A review of evidence and implications for patient care. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992;50:237–9.
119. Mosley LH, Finseth F, Goody M. Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 1978;61:570–5.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nilofar Semrau, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Gesteuerte Knochenregeneration mit Kollagenmembranen – eine Neubewertung der Risikofaktoren (Deutsch) / Guided bone regeneration with collagen membranes – a reevaluation of risk factors (Englisch)“* 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/innen 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) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

11 Curriculum Vitae

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

12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Frank P. Strietzel für die Überlassung des Themas und seiner freundlichen und hilfreichen Unterstützung bei der Verwirklichung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. M. Hertel bedanken, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gilt Herrn E. Kirst für die freundliche Hilfe bei der Erstellung und Auswertung der Statistik.

Abschließend bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner ganzen Familie und meinen Freunden für den liebevollen Rückhalt und der bedingungslosen Unterstützung. Ganz besonderer Dank gilt meinem kleinen Bruder, der mich auf meinem Weg mit vielen Anregungen, produktiven Gesprächen und lieben Worten begleitet hat.