

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Schliephake)
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Experimentelle Untersuchung zur
Alveolarkammaugmentation mit Poly-(D,L-)Laktid-
Membranen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Marcel Gründel
aus
Engelskirchen

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Schliephake

2. Berichterstatter: PD Dr. med. dent. M. Rödiger

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2015

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	7
1.1	ÜBERSICHT	7
1.2	KNOCHENGEWEBE	7
1.2.1	ALLGEMEINES UND HISTOLOGISCHE STRUKTUR	7
1.2.2	APPOSITION, MINERALISIERUNG, RESORPTION	8
1.2.3	OSTEOGENESE	10
1.2.4	REMODELLING	10
1.3	AUGMENTATIVE VERFAHREN	11
1.3.1	GRUNDLAGEN	11
1.3.2	GUIDED BONE REGENERATION (GBR)	12
1.4	MEMBRANEN	13
1.4.1	ANFORDERUNGEN	13
1.4.2	KLASSIFIKATIONEN	13
1.4.3	KOLLAGENMEMBRANEN	14
1.5	AUGMENTATIONSMATERIALIEN	15
1.5.1	INDIKATION UND ANFORDERUNGEN	15
1.5.2	KLASSIFIKATION	16
1.5.3	EINFLUSS AUF DIE KNOCHENREGENERATION	17
1.6	PLA/PDLLA	18
1.6.1	ALLGEMEINES	18
1.6.2	CHEMISCHER AUFBAU	19
1.6.3	DEGRADATION	19
1.6.4	DREIDIMENSIONALE DEFEKTRKONSTRUKTION	20
1.7	FRAGESTELLUNG	22
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	24
2.1	ÜBERSICHT VERSUCHSABLAUF	24
2.2	MATERIALIEN	25
2.2.1	ÜBERSICHT	25
2.2.2	SONICWELD RX SYSTEM	27
2.2.3	BIO-OSS	28
2.2.4	BIO-GIDE	28

2.3	FOXHOUNDS	28
2.4	CHIRURGIE	29
2.4.1	OPERATIVES VORGEHEN.....	29
2.4.2	PHASE 1: ZAHNEXTRAKTIONEN	29
2.4.3	PHASE 2: DEFECTLEGUNG UND -VERSORGUNG	30
2.5	HERSTELLUNG DER HISTOLOGISCHEN PRÄPARATE	32
2.5.1	FIXATION, DEHYDRATATION, IMMERSION.....	32
2.5.2	SCHLIFFPRÄPARATE	33
2.5.3	HISTOLOGISCHE FÄRBUNG	33
2.6	HISTOMORPHOMETRIE	35
2.6.1	AUSWAHL DER PRÄPARATE	35
2.6.2	DIGITALISIERUNG UND VERARBEITUNG DER DATEIEN	35
2.6.3	MESSPARAMETER	36
2.6.4	SELEKTION DER MESSGEBIETE.....	37
2.6.5	HISTOMORPHOMETRISCHE AUSWERTUNG.....	39
2.6.5.1	Skalierung.....	39
2.6.5.2	AutMess Plus	40
2.6.5.3	Messung der Ausdehnung.....	42
2.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG	43
3	ERGEBNISSE	45
3.1	KLINISCHE HEILUNG	45
3.2	HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG	45
3.3	HISTOMORPHOMETRISCHE AUSWERTUNG	52
3.3.1	REGENERIERTE KNOCHENFLÄCHE.....	52
3.3.2	KNOCHENERSATZMATERIAL	56
3.3.3	DICHTE.....	57
3.3.4	HÖHE DER KNOCHENREGENERATION	59
3.3.5	BREITE DER REGENERIERTEN KNOCHENFLÄCHE.....	61
4	DISKUSSION	64
4.1	VERSUCHSAUFBAU	64
4.2	ERGEBNISSE	66
4.2.1	PDLLA UND HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE	66
4.2.2	HISTOMORPHOMETRISCHE ERGEBNISSE	69
4.3	AUSBLICK	70

5	ZUSAMMENFASSUNG	72
6	TABELLENVERZEICHNIS.....	73
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	74
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	76
9	ANHANG.....	86

Abkürzungsverzeichnis

AB	autologer Knochen
CM	Kollagenmembran
NBM	natürliches Knochenersatzmaterial
GBR	Guided Bone Regeneration
KG	Körpergewicht
MMA	Methylmethacrylat
PDLLA	Poly-(D,L-)Laktid
PLA	Polylaktid
PMMA	Polymethylmetacrylat
PTFE	Polytetrafluorethylen
Stdabw.	Standardabweichung
Std.f.	Standardfehler

1 Einleitung

1.1 Übersicht

Nach Angaben des Verbandes der Deutschen Dental-Industrie (VDDI) und der Deutschen Gesellschaft für Implantologie (DGI) betrug die Zahl der gesetzten Implantate im Jahr 2010 ca. 1.000.000. Die Gesellschaft zur Förderung der Dentalindustrie (GFDI) prognostiziert auch in den nächsten Jahren für Europa eine Wachstumsrate in der Implantologie im hohen einstelligen Bereich. Als Verankerungskonzept von Implantaten wird auch heute die von BRANEMARK et al. (1977) geprägte Osseointegration angestrebt. Durch die physiologische Alveolarkammatrophy nach Extraktionen, aber auch durch pathologische Ursachen oder kongenitale Anomalien, können knochenaufbauende Maßnahmen notwendig werden. Da ein stabiles Implantatlager eine wichtige Voraussetzung für den langfristigen Erfolg von Implantaten darstellt, werden auch in Zukunft augmentative Maßnahmen einen bedeutenden Stellenwert in der oralen Chirurgie einnehmen.

1.2 Knochengewebe

1.2.1 Allgemeines und histologische Struktur

Das Knochengewebe stellt ein spezialisiertes Bindegewebe dar, das neben seinen organischen Bestandteilen mineralische Anteile aufweist. Durch die spezielle Extrazellulärmatrix verfügt der Knochen über eine hohe Zug- und Druckfestigkeit und hat in der Stütz- und Schutzfunktion eine wesentliche Aufgabe. Die eingelagerten mineralischen Bestandteile spielen im Elektrolythaushalt als Kalzium- und Phosphatspeicher eine wichtige metabolische Rolle (SOLDNER und HERR 2001, WELSCH 2006c).

Makroskopisch lässt sich die äußere Kortikalis, die als dichte, kompakte Knochenschicht erscheint, von der inneren Spongiosa mit Trabekelstruktur differenzieren (LÜLLMANN-RAUCH 2006). Die Zwischenräume sind mit blutbildendem Gewebe oder Fettgewebe gefüllt. Oberflächlich, ausgenommen der Gelenkflächen, ist die Kortikalis von Periost, einer fibrösen Membran, bedeckt. Knochengewebe besteht zu 45 % aus Mineralien, zu 30 % aus organischen Bestandteilen und zu 25 % aus Wasser (Gewicht-%) (LÜLLMANN-

RAUCH 2006). Zu den zellulären Bestandteilen des Knochens zählen die knochenbildenden Osteoblasten, die von mineralisierter Matrix umschlossenen Osteozyten sowie die knochenabbauenden Osteoklasten.

Histologisch handelt es sich im reifen Knochengewebe sowohl bei der Kompakta als auch der Spongiosa um Lamellenknochen. Eine Lamelle hat eine Stärke von 3-7 μm von denen in der Kompakta etwa jeweils 5-25 konzentrisch um einen Havers-Kanal angeordnet sind. Der zentral liegende Kanal enthält Kapillaren, postkapillare Venolen und vereinzelte Nervenfasern und Fibroblasten, die in ein lockeres Bindegewebe eingelagert sind. Der Havers-Kanal ist mit einem lückenhaften Endost ausgekleidet, das aus flachen *bone lining cells* besteht (WELSCH 2006c). Der Kanal steht über die Blutgefäße mit dem Markraum in Kontakt. Ein Havers-System mit seinen dazugehörigen Lamellen wird zu einem Osteon zusammengefasst, welches eine zylindrische Morphologie mit einem Durchmesser von 100-400 μm aufweist (LÜLLMANN-RAUCH 2006). Osteone können einige Zentimeter lang sein, verlaufen vorwiegend longitudinal zur Kortikalis und können sich verzweigen oder mit anderen Havers-Systemen anastomisieren. Zwischen den Havers-Kanälen verlaufende Verbindungen werden als Volkmann-Kanäle bezeichnet, die im Gegensatz zu den Havers-Kanälen keine konzentrisch verlaufenden Lamellen aufweisen. An ihrer Grenze sind Osteone durch eine Zementlinie markiert, die aus wenigen Kollagenfasern und einer mineralisierten Matrix besteht. Der Raum zwischen den Osteonen ist mit unregelmäßig geformten Schaltlamellen organisiert, die im Zuge der Resorption während des *remodellings* von Havers-Systemen übrig geblieben sind (JUNQUEIRA und CARNEIRO 2004, LÜLLMANN-RAUCH 2006, WELSCH 2006c).

1.2.2 Apposition, Mineralisierung, Resorption

Osteoblasten differenzieren sich aus mesenchymalen Stammzellen durch den Einfluss von lokalen Wachstumsfaktoren und Hormonen (LÜLLMANN-RAUCH 2006, WELSCH 2006c). Sie synthetisieren und sezernieren Proteoglykane, Glykoproteine und Kollagen Typ I und bilden die organische Phase der extrazellulären Matrix (JUNQUEIRA und CARNEIRO 2004). Aktive Osteoblasten sind durch eine kuboidale Form und ein ausgeprägtes raues endoplasmatisches Retikulum gekennzeichnet (SOLDNER und HERR 2001). Sie sind in der Lage, über die Sezernierung der Proteine Osteokalzin, Osteopontin und Osteonektin und eine hohe Aktivität der alkalischen Phosphatase die Mineralisation zu

induzieren und zu regulieren (DUCY et al. 2000, HOFMANN et al. 2009). In der zunächst noch nicht mineralisierten organischen Schicht (Osteoid) lagert sich Kalziumphosphat den Kollagenfibrillen an, das sich in kristallinen Formationen anordnet und in Hydroxylapatit umgewandelt wird (LÜLLMANN-RAUCH 2006). Mit nachlassender Aktivität bilden sich das raue endoplasmatische Retikulum und die Golgi-Zone zurück, die Osteoblasten werden flacher und zeigen eine geringere zytoplasmatische Basophilie.

Osteoblasten, die zwischen den Lamellen in Lakunen und komplett von mineralisiertem Knochengewebe umgeben sind, werden als Osteozyten bezeichnet. Sie besitzen zahlreiche Zellfortsätze (Canaliculi), die über *gap junctions* mit benachbarten Osteozyten verbunden sind, wodurch zwischen den Osteozyten ein Austausch von Metaboliten und Signalstoffen stattfinden kann (JUNQUEIRA und CARNEIRO 2004). Sie reagieren auf Beanspruchung des Knochengewebes und halten die extrazelluläre Matrix aufrecht. Ist ihre Vitalität nicht mehr vorhanden, wird der Knochen in diesem Bereich durch Osteoklasten resorbiert.

Bei Osteoklasten handelt es sich um 50-100 µm große, multinukleare Zellen, die mineralisierte Knochenmatrix resorbieren können (LÜLLMANN-RAUCH 2006). Sie entwickeln sich in der Leukopoese durch Fusion mehrerer einkerniger Vorläuferzellen, aus denen auch Makrophagen und Monozyten hervorgehen. Histochemisch differenzieren sie sich von Makrophagen durch ihre Aktivität der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (SCHWARZ und O'KEEFE 2000). Aktive Osteoklasten liegen dem Knochen in Howship'schen Lakunen an. Zur Lakune hin bilden sie zahlreiche schmale Falten. Die Plasmamembran der Osteoklasten haftet an der Matrixoberfläche des Knochengewebes über Integrine und schließt dadurch die Resorptionslakune von der Umgebung ab. Das Enzym Carboanhydrase II bildet innerhalb der Osteoklasten aus CO_2 und H_2O H^+ Ionen, die die Osteoklasten aktiv durch die H^+ -ATPase in die Resorptionslakune pumpen. Ebenfalls werden lysosomale Proteasen und Metalloproteasen in das subosteoklastische Kompartiment abgegeben. Durch den sauren pH-Wert werden Kalzium-Verbindungen aus der Matrix herausgelöst und mit Hilfe der Proteasen organische Bestandteile abgebaut. Die Fragmente der Extrazellulärmatrix werden von den Osteoklasten durch Endozytose aufgenommen und auf dem entgegengesetzten Pol der Zelle durch Exozytose ausgeschleust (LÜLLMANN-RAUCH 2006, WELSCH 2006c).

1.2.3 Osteogenese

Bei der Knochenentwicklung kann man grundsätzlich zwischen zwei verschiedenen Entstehungsarten unterscheiden: Der chondralen und der desmalen Osteogenese. Bei der chondralen Osteogenese wird der Knochen indirekt gebildet, indem sich zunächst Chondroblasten aus Mesenchymzellen differenzieren und das Knochenelement aus hyalinem Knorpel bilden (Primordialskelett). Während der enchondralen Ossifikation wird das Knorpelgewebe in Knochengewebe umgebaut, indem hypertrophe Chondrozyten Enzyme wie Matrixmetalloproteasen und *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sezernieren (LÜLLMANN-RAUCH 2006). Diese fördern die Resorption und stimulieren die Bildung von Kapillaren. Die Chondrozyten gehen in der Eröffnungszone durch Apoptose zugrunde, Osteoblasten siedeln sich entlang der Longitudinalsepten an und Chondroblasten resorbieren die mineralisierten Anteile des Knorpelgewebes (JUNQUEIRA und CARNEIRO 2004).

Bei der desmalen Osteogenese findet eine direkte Knochenbildung ohne vorherige Bildung von Knorpelgewebe statt. An gefäßreichen Ossifikationspunkten konzentrieren sich Mesenchymzellen, aus denen sich direkt Osteoblasten differenzieren und über die Bildung von Osteoid Knochengewebe entsteht (WELSCH 2006c). Die desmale Osteogenese findet bei den meisten Knochen des Viszerokraniums, bei den flachen Deckknochen des Neurokraniums sowie der Klavikula statt (HAHN 2008).

1.2.4 Remodelling

Das Knochengewebe steht in einem ständigen Umbauprozess, der durch einen Zyklus aus Resorption und erneuter Apposition und Mineralisation gekennzeichnet ist. Der Knochenumbau erfolgt in kleinen Gruppierungen von Zellen, die als *basic multicellular unit* (BMU) zusammengefasst werden (FROST 1991). BMUs bestehen aus knochenresorbierenden Osteoklasten, knochenbildenden Osteoblasten, Osteozyten, die von Knochenmatrix umgeben sind, *bone lining cells*, die der Knochenoberfläche aufliegen, und kapillaren Blutgefäßen.

Die Regulation zwischen den antagonistisch ausgerichteten Zellen ist wichtig, um einen gleichmäßigen Umbau zu erlangen. Zur Differenzierung der Osteoklasten aus hämatopoetischen Stammzellen sind verschiedene stimulierende Faktoren notwendig. Die stimulierenden Faktoren M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*) und RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa B Ligand*) können von Knochenmarkszellen,

Osteoblasten und T-Lymphozyten gebildet werden. RANKL bindet an den bei Osteoklasten und ihren Vorläuferzellen vorkommenden Rezeptor RANK und wird von OPG (Osteoprotegerin) antagonisiert. Osteoblasten können sowohl RANKL exprimieren als auch M-CSF und OPG synthetisieren und nehmen somit direkten Einfluss auf die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten und die Regulation des *remodellings*. (BAUD'HUIN et al. 2007, KULAR et al. 2012). Parathormon, Vitamin D und Glukokortikoide sind ebenfalls in der Lage, mit dem RANK/RANKL/OPG - System zu interagieren und somit die Knochenresorption zu beeinflussen (HAHN 2008).

Intensität und Frequenz der Belastungen des Knochens haben einen wesentlichen Einfluss auf die Aktivität des *remodellings*. Sowohl zu geringe als auch zu hohe Belastungen des Knochengewebes führen zur Apoptose von Osteozyten und resultieren in einer Reparatur von Mikroschäden und/oder in einer Reduktion der Knochenmasse (MARTIN 2007).

1.3 Augmentative Verfahren

1.3.1 Grundlagen

Knochendefekte können aus unterschiedlichen Gründen entstehen und erfordern in der Implantologie aus funktionellen und ästhetischen Gründen häufig knochenaufbauende Maßnahmen. Nach der Extraktion von Zähnen kommt es zu einer Reduktion der Höhe und Breite des Alveolarkammes (CAWOOD und HOWELL 1988, HANSSON und HALLDIN 2012). Durch den fehlenden Kraftstimulus der Zähne auf den Alveolarknochen lagern sich bereits nach wenigen Tagen Osteoklasten an der kortikalen Knochenoberfläche an. Dies führt zu einer Formveränderung des Alveolarfortsatzes (TRAN VAN et al. 1982, ZAKHARY et al. 2012). Histologisch lässt sich beim Alveolarfortsatz im krestalen Bereich der Bündelknochen abgrenzen (LINDHE et al. 2008). Dieses Knochengewebe ist vom Zahn abhängig und resorbiert kurze Zeit, nachdem der Zahn extrahiert wurde (ARAUJO und LINDHE 2008). SCHROPP et al. (2003) untersuchten die Knochenheilung von Extraktionsalveolen über einen Zeitraum von 12 Monaten. Es konnte gezeigt werden, dass bereits nach kurzer Zeit eine ausgeprägte Resorption stattfindet. Sie kamen zum Ergebnis, dass ein Jahr nach Extraktion die Breite des Alveolarfortsatzes um durchschnittlich 50 % reduziert war. Zwei Drittel der Resorption fand bereits in den ersten 3 Monaten statt. Durch diese physiologische Alveolarkammatrophie oder auch durch pathologische Ursa-

chen ist häufig das Knochenangebot für eine enossale Verankerung von Implantaten zu gering und augmentative Maßnahmen indiziert. Hierbei wurden diverse Verfahren entwickelt, die sich sowohl in Hinblick auf die Techniken als auch bei den verwendeten Materialien unterscheiden (ESPOSITO et al. 2009, KHOURY und BUCHMANN 2001).

1.3.2 Guided Bone Regeneration (GBR)

HURLEY et al. (1959) konnten in ihrer experimentellen Studie zeigen, dass Weichgewebe einen negativen Einfluss auf die Osteogenese hat. MELCHER und DREYER (1962) bestätigten in ihren Ergebnissen, dass Fibroblasten mit Osteoblasten in Konkurrenz zueinander stehen. Die Bildung von Bindegewebe schreitet im Vergleich zur Knochenbildung schneller voran. Nicht-osteogen-aktive Zellen proliferieren somit schneller in den Defektbereich und behindern die langsamer voranschreitende Knochenregeneration.

BOYNE (1964) untersuchte erstmalig die Verwendung einer Membran am Alveolarknochen. Grundlage seiner Studie war die Annahme, dass eine permeable Barriere das schneller proliferierende Bindegewebe vom Defektbereich fernhält, während gleichzeitig Nährstoffe die Membran passieren können. In seiner Tierstudie wurde nach der Extraktion der Frontzähne die bukkale kortikale Lamelle der Extraktionsalveole entfernt. Der Defekt wurde subperiostal mit einer Celluloseacetat-Membran mit einer Porengröße von 0,45 μm abgedeckt. Seine Ergebnisse zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Heilung der Extraktionsalveole mit Wiederherstellung der labialen Kortikalis in ihrer ursprünglichen Kontur.

Zunächst fand das Prinzip der *guided tissue regeneration* (GTR) Anwendung bei der Therapie von parodontalen Knochendefekten, indem durch die Membran eine Trennung zwischen den Zellen der Lamina propria, der Gingiva und Knochenzellen geschaffen wurde (MELCHER 1976). In der Implantologie wurden zu dieser Zeit unterschiedliche Konzepte zur Verankerung von dentalen Implantaten verfolgt. BRANEMARK (1983) schlussfolgerte in seiner Studie, dass die Osseointegration von Implantaten im Vergleich zu anderen bisher untersuchten Verankerungskonzepten eine dauerhafte, stabile Verankerung von Zahnersatz ermöglicht. Diese Erkenntnis erfordert jedoch ein stabiles Knochenlager und bei nicht ausreichendem Knochenangebot weitere rekonstruktive Maßnahmen. Dadurch fand das Prinzip der Membrantechnik als *guided bone regeneration* (GBR) zur Kieferkammaugmentation auch in der Implantologie immer häufiger Anwendung. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei komplikationsfreier Heilung die GBR eine

erfolgreiche Methode zum Aufbau horizontaler und vertikaler Alveolarkammdefekte darstellt (BUSER et al. 1990, DAHLIN et al. 1988, DRAENERT et al. 2014, NYMAN et al. 1990, SEIBERT und NYMAN 1990).

1.4 Membranen

1.4.1 Anforderungen

Die in der GBR beschriebene Abgrenzung zwischen Knochengewebe und Weichgewebe soll unterschiedliche Anforderungen erfüllen. SCANTLEBURY (1993) empfahl fünf Anforderungen an Membranen, die nach wie vor wichtige Kriterien für die GBR darstellen (RAKHMATIA et al. 2013):

1. Die Membran soll biokompatibel sein, sodass die Knochenregeneration nicht behindert wird und weder die umliegenden Gewebe noch die Gesamtgesundheit des Patienten irritiert werden.
2. Die Membran soll eine ausreichende Stabilität aufweisen, damit ein Raum für die Knochenregeneration geschaffen und aufrechterhalten werden kann.
3. Um die Barrierefunktion zwischen den konkurrierenden, knochenbildenden Zellen und Bindegewebszellen zu gewährleisten, soll die Membran für epitheliale Zellen oder Fibroblasten undurchlässig sein, jedoch idealerweise eine Diffusion von Flüssigkeiten, Nährstoffen und bioaktiven Substanzen ermöglichen, die für das Zellwachstum relevant sind.
4. Die Membran soll sich an die Form des umliegenden Gewebes adaptieren, sodass die Ränder des Wundbereiches gegenüber dem Bindegewebe abgedichtet sind.
5. Die Membran soll in der praktischen Anwendung möglichst einfache und reproduzierbare Arbeitsabläufe ermöglichen.

1.4.2 Klassifikationen

Es wurde eine Vielzahl von unterschiedlichen Membranen entwickelt, die man in resorbierbare und nicht-resorbierbare Membranen einteilen kann.

Tab. 1 Klassifikation Membranen (DIMITRIOU et al. 2012)

resorbierbare Membranen	
biologisch	Kollagen
	Chitosan oder Chitosan-Kollagen-Hybrid
synthetisch	aliphatische Polyester: PLLA, PDLLA, PGLA, Polydioxane und andere Co-Polymere
nicht-resorbierbare Membranen	
e-PTFE (<i>expanded Polytetrafluoroethylene</i>), Titan-verstärktes e-PTFE, n-PTFE, Titannetze	

Zusätzlich zu den von SCANTLEBURY (1993) genannten Anforderungen gelten weitere Kriterien für resorbierbare Membranen. Während der Resorption oder Degradation der Membran soll die Reaktion des umliegenden Gewebes möglichst gering und reversibel sein und keinen negativen Einfluss auf die Defektregeneration haben (GOTTLOW 1993). In der Literatur werden die Gewebereaktionen von resorbierbaren Membranen uneinheitlich beobachtet und unterscheiden sich stark bei verschiedenen Materialien (AABOE et al. 1993, HÄMMERLE und JUNG 2003, SANDBERG et al. 1993). Neben den möglichen Gewebereaktionen verlieren resorbierbare Membranen mit der Zeit ihre Stabilität, wodurch die Knochenregeneration negativ beeinflusst werden kann (MELLONIG et al. 1998, ZELLIN et al. 1995).

Vorteile der resorbierbaren Membranen liegen darin, dass die Entfernung des Materials entfällt und dem Patienten dadurch zusätzliche Risiken eines weiteren operativen Eingriffes erspart werden. Die erneute Periostablösung bei der Entfernung der Membran kann zu Knochenresorption führen und das Behandlungsergebnis negativ beeinflussen (PIHLSTROM et al. 1983). Eine Membran, die der Komplexität aller Anforderungen gerecht wird, konnte bis jetzt nicht entwickelt werden. Die Forschungen bezüglich einer optimalen Membran dauern daher noch an (RAKHMATIA et al. 2013).

1.4.3 Kollagenmembranen

Kollagenmembranen stellen eine häufig verwendete Art von resorbierbaren Membranen in der GBR dar. Kollagenmembranen, die aus porcinem oder bovinem Kollagen Typ I und III bestehen, sind in der Literatur vielfältig untersucht worden (GIELKENS et al. 2008, SCHLEGEL et al. 1997, SCHWARZ et al. 2006a). Kollagenfasern bestehen aus einzelnen

Kollagenmolekülen, die von Fibroblasten produziert werden. Die Moleküle lagern sich im extrazellulären Raum zu Fibrillen zusammen, die je nach Gewebe in geflochtenen oder parallelen Bündeln angeordnet sind. Kollagenfasern verfügen über zugfeste und kaum dehbare Eigenschaften (WELSCH 2006a). Es konnte beobachtet werden, dass Kollagen eine chemotaktisch stimulierende Wirkung auf Fibroblasten hat und die Wundheilung positiv beeinflussen kann (POSTLETHWAITE et al. 1978). Kollagen hat hämostatische Eigenschaften und wirkt stabilisierend auf das Blutkoagel (FARNDALÉ et al. 2004).

Kollagenmembranen weisen eine dichte, semipermeable Struktur auf, die die Einwanderung von Fibroblasten in den Defektbereich verhindert (SCHLEGEL et al. 1997). Sie unterscheiden sich in ihrer Vernetzung, die Einfluss auf die Biokompatibilität, Formstabilität und Barrierefunktion hat (SCHWARZ et al. 2006b). Es können chemische, physikalische oder enzymatische Verfahren zur Vernetzung eingesetzt werden (VON ARX et al. 2005). ROTHAMEL et al. (2004) verglichen in ihrer Studie verschiedene Kollagenmembranen und konnten feststellen, dass es Unterschiede bezüglich der Biokompatibilität und der Zelladhäsion der Osteoblasten gibt. Während drei untersuchte Membranen die Haftung und Proliferation unterstützten, zeigte eine mit Glutaraldehyd quervernetzte Kollagenmembran eine hemmende Wirkung auf die Zellproliferation. Kollagenmembranen haben den Nachteil, dass sie relativ schnell resorbieren und an Stabilität verlieren (OWENS und YUKNA 2001, ZHAO et al. 2000). Bezüglich der Resorbierbarkeit einer nicht quervernetzten Kollagenmembran porcinen Ursprungs zeigten SCHWARZ et al. (2006a) und ROTHAMEL et al. (2005) in einer Untersuchung an Ratten, dass die Membrandicke zwischen der zweiten und vierten Woche signifikant abnimmt und die Membran nahezu vollständig degradiert wurde.

1.5 Augmentationsmaterialien

1.5.1 Indikation und Anforderungen

Neben der Verwendung autologen Knochens finden auch häufig Knochenersatzmaterialien Anwendung in der zahnärztlichen augmentativen Chirurgie. Knochenersatzmaterial dient als Platzhalter und bietet dem sich neubildenden Knochen ein Leitgerüst. Weiterhin haben Knochenersatzmaterialien eine Stützfunktion für Periost und Membranen und können Trä-

gersubstanz für osteoinduktive Substanzen sein. Die idealen Anforderungen an ein geeignetes Knochenersatzmaterial sind nach RIEDIGER (2009) vielfältig:

- Osteoinduktion / Osteokonduktion
- Biokompatibilität
- Porosität
- Belastungsstabilität
- Resorbierbarkeit
- Formbarkeit
- Sterilität
- stabile und langfristige Integration von Implantaten

1.5.2 Klassifikation

Zur Augmentation stehen verschiedene Ersatzmaterialien zur Verfügung, die nach KÜBLER (1997) entsprechend ihrer Herkunft in autologe, allogene, xenogene und alloplastische Materialien klassifiziert werden können.

Tab. 2 Einteilung der Augmentatmaterialien nach ihrer Herkunft (modifiziert nach Kübler (1997))

autologes Knochenransplantat	innerhalb des Individuums
allogenes Knochenimplantat	zwischen Individuen derselben Spezies
xenogenes Knochenimplantat	zwischen Individuen verschiedener Spezies
alloplastisches Knochenimplantat bzw. Knochenersatzmaterial	vollsynthetische Herstellung eines Biomaterials bzw. ausgiebige physikalische oder chemische Bearbeitung xenogener Gewebearten bzw. Gerüstbausteine

Knochenersatzmaterialien können ebenfalls nach ihrer Zusammensetzung eingeteilt werden. Hierbei kann man zwischen organischen und anorganischen sowie biologischen und synthetischen Knochenersatzmaterialien unterscheiden (RENTSCH et al. 2012) (siehe auch Tab. 3).

1.5.3 Einfluss auf die Knochenregeneration

Die verschiedenen Transplantate und Knochenersatzmaterialien haben unterschiedliche Wirkungen auf die Knochenregeneration. Die biologische Wertigkeit lässt sich an den Kriterien der osteogenen und osteoinduktiven Aktivität, Osteokonduktion, Vaskularität und biomechanischen Stabilität feststellen (SOLDNER und HERR 2001).

Osteogen-wirksame Transplantate enthalten Osteoblasten und deren Vorläuferzellen, die durch Apposition und Mineralisation aktiv Einfluss auf die Knochenregeneration nehmen können (DELLOYE et al. 2003, NASR et al. 1999). Osteoinduktive Materialien enthalten keine aktiven knochenbildenden Zellen, sind jedoch in der Lage, undifferenzierte, mesenchymale Zellen zu stimulieren, die sich über Osteoprogenitorzellen weiter zu Osteoblasten differenzieren (SCHIEKER et al. 2008). Osteokonduktive Eigenschaften liegen vor, wenn das eingebrachte Material dem sich neubildenden Knochen ein geeignetes Leitgerüst bietet und dieser auf dessen Oberfläche wachsen kann (BAUER und MUSCHLER 2000, BURCHARDT 1983). Die Knochenbildung ist von der Aktivität der vorhandenen Osteoblasten und Präosteoblasten abhängig. Grundlage hierfür ist eine ausreichende Vaskularisierung des Empfängerlagers (ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001).

Die Kriterien der Osteogenese, Osteoinduktion und Osteokonduktion erfüllt nur das autologe Transplantat (Tab. 2). Die Entnahme des autologen Knochens generiert jedoch einen Sekundärdefekt, der Risiken wie Schmerzen, Nervenläsionen oder potentielle Infektionen birgt. Zusätzlich ist die zur Verfügung stehende Menge an autologem Knochenmaterial begrenzt (SCHMIDT-ROHLFING et al. 2009).

Tabelle 3 beinhaltet eine Übersicht der osteogenen, osteoinduktiven und osteokonduktiven Eigenschaften unterschiedlicher Knochenaufbaumaterialien, die nach ihrer Zusammensetzung klassifiziert sind.

Tab. 3 Klassifikation von Knochentransplantaten nach ihrer Zusammensetzung und ihrer biologischen Wertigkeit (Rentsch et al. 2012)

Eigenschaften		Knochentransplantat/ -ersatzmaterial	osteogen	osteoinduktiv	osteokonduktiv
organisch	biologisch	autologe Knochentransplantate	+	+	+
		Knochenmark	+	+	
		osteogen aktive Zellen/Zelltransplantate	+	+	
		allogene Knochentransplantate		z.T. +	
		demineralisierte Knochenmatrix		+	+
		xenogene Knochentransplantate			+
		natürliche und rekombinante Wachstumsfaktoren		+	
	biologische Polymere			+	
	synthetisch	nicht-resorbierbare Polymere			+
		resorbierbare Polymere			+
anorganisch	biologisch	Hydroxylapatit aus Knochen			+
		Hydroxylapatit aus Korallen oder Pflanzen			+
	synthetisch	synthetisches Hydroxylapatit			+
		Trikalziumphosphat			+
		biphasische Keramiken			+
		Kalziumphosphatzement			+
		Kalziumsulfat			+
		Biogläser und Glaskeramiken			+
Glasionomere			+		

1.6 PLA/PDLLA

1.6.1 Allgemeines

Bereits in den 60iger Jahren beschrieben KULKARNI et al. (1966), dass Polylaktid ein vielversprechendes, resorbierbares Material für die Osteosynthese sei. Bei seiner hydrolytischen Spaltung entstehe lediglich Milchsäure, durch die im Körper keine immunologische Reaktion zu erwarten sei. CUTRIGHT und HUNSUCK (1971) bestätigten die theoretischen Überlegungen der Resorbierbarkeit von Polylaktid in einer tierexperimentellen Studie.

1.6.2 Chemischer Aufbau

Polylaktid ist ein Biopolymer, das α -Hydroxypropionsäure (Milchsäure) in seiner Grundeinheit enthält (KAISER 2007). Bei α -Hydroxypropionsäure handelt es sich um eine natürlich vorkommende organische Verbindung, die sowohl in Form von Laktat im Stoffwechsel entsteht (HORTON et al. 2008) als auch industriell erzeugt wird (ENDRES und SIEBERT-RATHS 2009). Ein Milchsäuremolekül besitzt an seinem zweiten Kohlenstoffatom ein Chiralitätszentrum, an dem sich räumlich zwei verschiedene Moleküle aufbauen lassen, die zueinander spiegelbildlich sind. Bei den beiden α -Hydroxypropionsäuren kann man die D-(-)-Milchsäure von der L-(+)-Milchsäure unterscheiden (ZEECK et al. 2006).

Durch Kondensation entstehen aus α -Hydroxypropionsäure zunächst niedermolekulare Oligomere, die zum zyklischen Diester der Milchsäure, dem Laktid, depolymerisiert werden können. Aufgrund der optischen Isomerie der α -Hydroxypropionsäure bilden sich D,D-, L,L- und D,L(Meso)-Laktiddimere (ENDRES und SIEBERT-RATHS 2009). Mit einer optisch inaktiven, racemischen Mischung aus D- und L-Laktiden entsteht über die Ringöffnungspolymerisation ein amorphes, nicht kristallines PDLLA (ELIAS 2001).

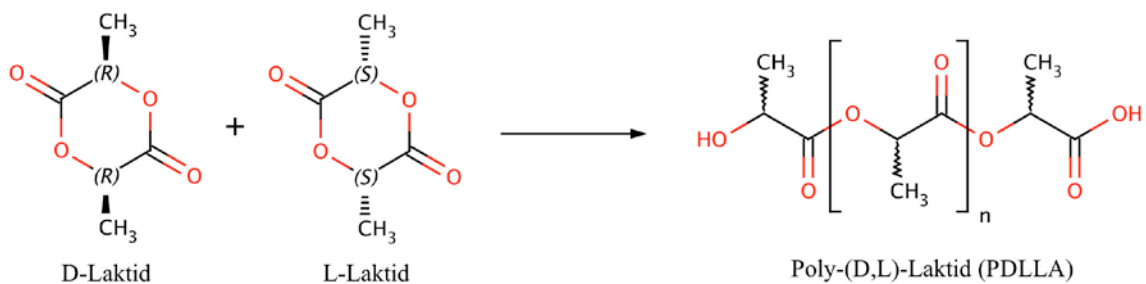


Abb. 1 Chemischer Aufbau PDLLA

1.6.3 Degradation

Bei dem Kontakt von PLA mit Körperflüssigkeit lagert sich H_2O in das Polymer ein. Dadurch werden die langen Polymerketten hydrolytisch gespalten und zu Laktid degradiert. Dieses wird im Körper weiter zu H_2O und CO_2 metabolisiert (KULKARNI et al. 1966).

KULKARNI et al. (1971) haben beschrieben, dass PDLLA im Vergleich zu PLLA schneller abgebaut wird und dadurch schneller an Stabilität verliert. PLLA war daher aufgrund seiner hohen Anfangsstabilität ein sehr interessantes Material für die Osteosynthese. Nach

längerer Zeit konnte man jedoch Fremdkörperreaktionen beim Abbau von PLLA beobachten (BOSTMAN et al. 1990). Eine Ursache könnte darin liegen, dass sich PLLA im Gegensatz zu PDLA nicht amorph verarbeiten lässt (RUFFIEUX 1997) und kristalline Überreste bei der Degradation eine Fremdkörperreaktion hervorrufen können (BERGSMA et al. 1993). HEIDEMANN et al. (2001) bestätigten in ihrer In-Vivo-Studie, dass reines, nicht kristallines, amorphes PDLA vollständig ohne Fremdkörperreaktionen abgebaut wird.

1.6.4 Dreidimensionale Defektrekonstruktion

Polylaktide finden als resorbierbare Osteosynthesematerialien im kranio-maxillofazialen Bereich Anwendung und stellen eine etablierte Methode der Frakturversorgung dar, wie in diversen Studien gezeigt wurde (BUIJS et al. 2009, ECKELT et al. 2007, MEARA et al. 2012, PILLING et al. 2007b).

IGLHAUT (2009) beschreibt eine Technik mit PDLA-Membranen und Pins zur Augmentation von Alveolarkammdefekten. Das Verfahren basiert auf einer Augmentations-technik, beschrieben von KHOURY (2009b). Diese Technik ermöglicht eine dreidimensionale Rekonstruktion von vertikalen und horizontalen Knochendefekten. KHOURY (2009b) schreibt, dass dicke monokortikale Knochenblöcke durch eine schlechte Revaskularisation keine guten Voraussetzungen für die Osseointegration von Implantaten darstellen. Partikulierte kortikale Knochentransplantate ermöglichen eine bessere Durchblutung und verfügen dadurch über ein höheres Regenerationspotential. Um eine ausreichende Lagestabilität zu erreichen, kombiniert Khoury dünne kortikale Knochenblöcke mit zerkleinerten Knochentransplantaten. Dabei wird ein Knochenblock im Bereich der Linea obliqua externa oder im Kinnbereich entnommen. Das gewonnene Transplantat wird longitudinal in zwei dünne Knochenblöcke geteilt. Mit den dünnen kortikalen Schalen wird der zu augmentierende Defektbereich dreidimensional rekonstruiert und mit Osteosyntheseschrauben lagestabil fixiert. Die Spalräume werden mit partikulierten Kortikalispartikeln und Spongiosa aufgefüllt.

Bei der Entnahme von Knochenblöcken entstehen für den Patienten Risiken wie Nervenläsionen, Zahnschädigungen oder Wundschmerz. CORDARO et al. (2011) untersuchten in ihrer Patientenstudie Sensibilitätsstörungen nach Knochentransplantaten aus der Kinnregion und vom Ramus mandibulae. So wurde nach Knochenentnahmen aus dem Kinnbereich bei 13,12 % und vom Ramus mandibulae bei 3,34 % der Zähne ein negativer

Sensibilitätstest festgestellt. Bezüglich der Oberflächensensibilität der Haut lag in der Kinnregion in 16,2 % der Fälle eine Hypo- beziehungsweise Hyperästhesie vor. Intraoral konnte bei 16,2 % der Patienten eine Hyper-, Hypo- oder Parästhesie der Schleimhaut diagnostiziert werden. Nach Knochenentnahmen vom Ramus mandibulae lagen extraoral 11,6 % Hyperästhesien und Parästhesien der äußeren Haut vor. Intraoral traten keine Sensibilitätsstörungen der Schleimhaut auf. Anästhesien konnten CORDARO et al. (2011) bei keinem Patienten feststellen.

In Anlehnung an die Schalenteknik von Khoury werden in der von IGLHAUT (2009) beschriebenen Technik (Abb. 2) anstelle der kortikalen Lamellen 0,1 mm dicke PDLLA-Membranen verwendet. Der Defektbereich wird mit der PDLLA-Membran dreidimensional rekonstruiert und über zuvor gesetzte Bohrungen mit Ultraschall-aktivierbaren PDLLA-Pins fixiert. Der Hohlraum zwischen Membran und Knochen wird mit Knochenersatzmaterial, autologem Knochen oder einem Gemisch von Ersatzmaterial und Eigenknochen augmentiert. Die Augmentatregion wird mit einer Kollagenmembran bedeckt. Abschließend erfolgt ein spannungsfreier Wundverschluss.

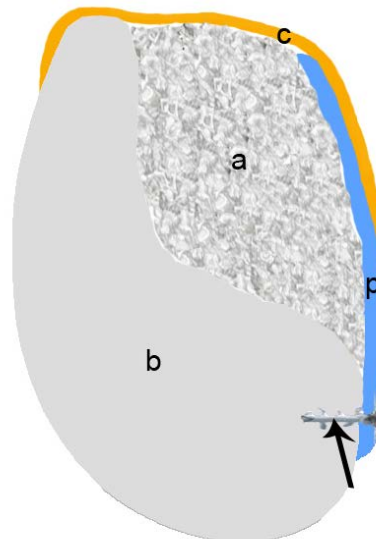


Abb. 2 Schematische Darstellung der Augmentationstechnik mit PDLLA-Membran: Alveolarknochen (b), Augmentat (a), PDLLA-Membran (p), ultraschallaktivierter PDLLA-Pin (→), Kollagenmembran (c)

PILLING et al. (2007b) untersuchten die biomechanische Stabilität von ultraschall-aktivierten Pins im Vergleich zu resorbierbaren Schrauben. Pin und Schraube bestehen beide aus amorphen, nicht kristallinen PDLA. Sie konnten zeigen, dass die Stabilität der mit Ultraschall-inserierten Pins im Vergleich zu einer resorbierbaren Schraube signifikant höher ist. CHO et al. (2011) verglichen die Stabilität von 2,1 mm PDLA-Pins mit Titanschrauben, die einen Durchmesser von 1,5 mm und eine Länge von 7 mm aufwiesen. Die mechanische Belastung ergab ähnliche Ergebnisse ohne signifikante Unterschiede in der Belastungsfähigkeit. Sie schlussfolgerten, dass die Befestigung von Knochenblöcken in der Alveolarkammaugmentation mit PDLA-Pins alternativ zur Befestigung mit Titanschrauben angewendet werden kann.

In einer weiteren Untersuchung zeigten PILLING et al. (2007a), dass die mit Ultraschall eingebrachten PDLA-Pins in die benachbarten Spongiosahöhlen des Bohrloches vordringen. In der frühen Wundheilung (1-2 Wochen) konnte Osteoid an der Knochen-Polymer Grenze gefunden werden. Es gab keine Anzeichen von Entzündungsreaktionen. In der späten Phase der Wundheilung (3-9 Wochen) beobachteten sie mehrkernige Riesenzellen in Resorptionslakunen an der Polymeroberfläche.

1.7 Fragestellung

Knochendefekte stellen in der Implantologie eine große Herausforderung dar. Ein Hauptziel der Alveolarkammaugmentation ist es, ein ausreichendes Volumen an vitalem Knochen zu schaffen, um Implantate in ihrer funktionellen und ästhetisch optimalen Position einbringen zu können (CORDARO und TERHEYDEN 2014). Zur Rekonstruktion von komplexen Knochendefekten werden in der Literatur unterschiedliche Methoden und Materialien beschrieben. Die Augmentation mit autologem Knochen stellt aufgrund der osteogenen Potenz und der optimalen Biokompatibilität von Eigengewebe nach wie vor den ‚Goldstandard‘ dar (RENTSCH et al. 2012). Die Entnahme des autologen Transplantates birgt für den Patienten zusätzliche Risiken wie Schmerzen, Blutungen, Sensibilitätsstörungen und Infektionen.

In der Frakturversorgung werden seit einigen Jahren resorbierbare Osteosynthesematerialien eingesetzt. Die Stabilität der Osteosyntheseplatten ist ein wichtiger Gesichtspunkt in der Frakturversorgung. Polylaktide finden hier aufgrund ihrer Stabili-

tät und biodegradierbaren Eigenschaften erfolgreich Anwendung (ECKELT et al. 2007, MEARA et al. 2012).

Bei der Alveolarkammaugmentation ist die Stabilität des Augmentats ebenfalls ein zentrales Kriterium (SCANTLEBURY 1993). KHOURY (2009b) beschreibt eine Technik, bei der dem Augmentat durch dünne kortikale Knochenschalen eine dreidimensionale Stabilität gegeben wird. Die vorliegende tierexperimentelle Studie (Abb. 3) soll untersuchen, inwieweit die Anwendung von Polylaktidmembranen, als Ersatz zum autologen Transplantat, die Knochenregeneration von Alveolarkammdefekten unterstützen kann.

2 Material und Methoden

2.1 Übersicht Versuchsablauf

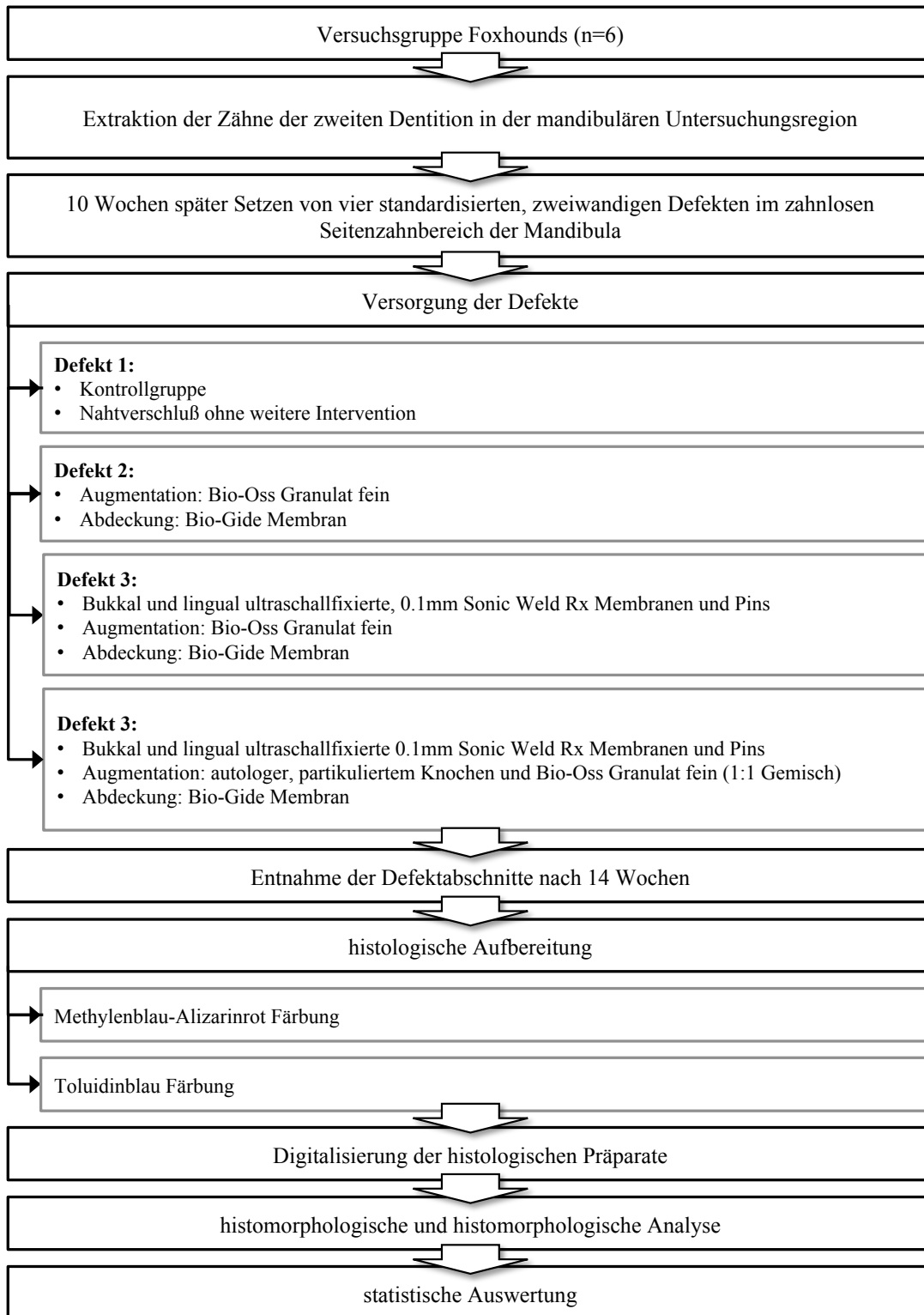


Abb. 3 Versuchsplanung

2.2 Materialien

2.2.1 Übersicht

Operative Eingriffe

- Vetranquil(r) 1% (Acepromazin), Ceva Tiergesundheit, Düsseldorf)
- Trapanal 2,5% (Thiopental-Natrium) (Altana GmbH, Konstanz)
- Dipidolor (Piritramid) (Janssen-Cilag GmbH, Neuss)
- Rimadyl (Carprofen) (Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe)
- Cleorobe (Clindamycin) Pharmacia Tiergesundheit, Erlangen)
- Nahtmaterial Vicryl 5-0 (Resorba Wundversorgung GmbH & Co. KG, Nürnberg)

Defektversorgung

- Bio-Gide Kollagenmembran (Geistlich, Wolhusen, Schweiz)
- Bio-Oss Granulat fein (Partikelgröße 0,25-1mm) (Geistlich, Wolhusen, Schweiz)
- Cleorobe (Pharmacia Tiergesundheit, Erlangen)
- Parodontalsonde PCP12 (Hu-Friedy Co., Chicago IL, USA)
- SonicPins Rx (KLS Martin, Tuttlingen)
- SonicWeld Rx (Resorb-X) Membran 0,1mm (KLS Martin, Tuttlingen)

Geräte und Materialien für die Herstellung der histologischen Präparate

- Bandsäge EXAKT 300 CP und 310 CP (EXAKT Advanced Technologies GmbH, Norderstedt)
- Deckgläser MENZEL 24 x 48mm (Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig)
- Haarlineal
- Objektträger Plexiglas planparallel #404150 25 x 75 x 2mm (Patho-Service GmbH, Oststeinbek)
- Objektträgerpresse (Eigenbau)
- Polymerisationssystem Technovit 9100 NEU mit Härter 1, Härter 2, stabilisierte Basislösung, entstabilisierter Basislösung PMMA (Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim)

- Schleifbänder EXAKT Bandsystem 306/310 #30/841 (EXAKT Advanced Technologies GmbH, Norderstedt)
- Schleifgerät EXAKT Typ AW-10 (EXAKT Advanced Technologies GmbH, Norderstedt)
- Schleifscheiben P800/P1200 (Hermes Schleifmittel GmbH, Hamburg)
- Schleifscheiben P4000 (dia-plus, Oststeinbek)
- Schnelleindeckelmittel Entellan Neu (Merck KGaA, Darmstadt)
- Sofortklebstoff Loctite 420 (Henkel AG & Co. KGaA, Düsseldorf)
- Tellerschleifgerät Struers RotoPol-35 (STRUERS GmbH, Willich)
- Ethanol (Chemikalien Vertrieb Hannover, Hannover)
- Exsikkator (Duran Group GmbH, Mainz)
- Xylol (Avantor Performance Materials, Deventer, Niederlande)

Reagenzien und Chemikalien für die Färbung der histologischen Präparate

- Aceton (Merck KGaA, Darmstadt)
- Alizarinrot S 5229 (Merck KGaA, Darmstadt)
- demineralisiertes Wasser (Centramed GmbH & Co. KG, Koblenz)
- Di-Natriumtetraborat-10-hydrat (Merck KGaA, Darmstadt)
- Essigsäure 3% (Merck KGaA, Darmstadt)
- Ethanol (Merck KGaA, Darmstadt)
- Löfflers Methylenblau 1287 (Merck KGaA, Darmstadt)
- Pyronin G 7518 (Merck KGaA, Darmstadt)
- Salzsäure (Merck KGaA, Darmstadt)
- Toluidinblau O 1273 (Merck KGaA, Darmstadt)
- Wasserstoffperoxid 15% (Merck KGaA, Darmstadt)

Geräte und Software für die Randomisierung, Digitalisierung und Histomorphometrie

- RandList (DatInf GmbH, Tübingen)
- Adobe Photoshop CS5 Extended Version 12.0 (Adobe Systems GmbH, München)
- AxioVision AxioVs40 Version 4.8.2.0 (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Jena)
- dotSlide Version 2.1 (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Münster)

- Kamera Olympus dotSlide (Olympus Europa Holding GmbH, Hamburg)
- Mikroskop Olympus BX51 (Olympus Europa Holding GmbH, Hamburg)
- Vorschau Version 5.0.3 (Apple Inc., Cupertino, CA, USA)

Statistische Auswertung

- STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA)
- SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)

2.2.2 SonicWeld Rx System

Das System besteht aus resorbierbaren Pins, Membranen, Meshes und Platten, die zu 100 % aus amorphen, nicht kristallinen PDLLA hergestellt sind. Mit Hilfe des SonicWelder Rx wird eine Ultraschallfrequenz über eine Sonotrode auf den Pin übertragen. Durch die Mikrovibrationen verflüssigt sich die äußere Oberfläche des PDLLA und dringt in das vorgebohrte Loch und die spongiöse Knochenstruktur ein, wodurch das resorbierbare Implantat lagestabil verankert ist. Die Membranen, Platten oder Meshes lassen sich in einem erwärmten Wasserbad (ab 55 °C) der gewünschten Form anpassen. Über spezielle Glättungssonotroden werden sie abschließend mit den zuvor eingebrachten Pins verschweißt (MEARA et al. 2012).

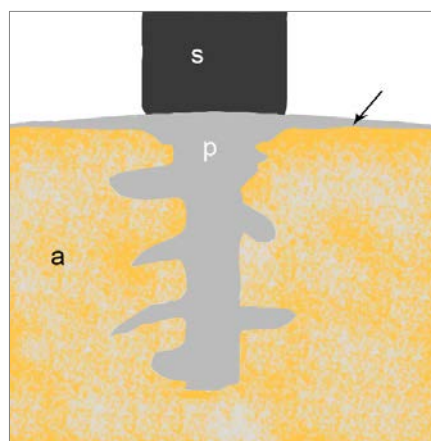


Abb. 4 Eingebrachter Pin mit verschweißter Membran, SonicWelder RX (s), PDLLA-Pin (p), Alveolarknochen (a), PDLLA-Membran (→)

2.2.3 Bio-Oss

Bio-Oss zählt zu der Gruppe der anorganisch, biologischen Knochenersatzmaterialien und besteht aus bovinem Knochen (BERGLUNDH und LINDHE 1997). Über thermische und chemische Verfahren werden Extremitätenknochen von Rindern deproteinisiert. Das Knochenersatzmaterial hat als feines Bio-Oss eine Granulatgröße von 0,25-1 mm und als grobes Bio-Oss eine Größe von 1-2 mm. Es weist eine makroskopische und mikroskopische Struktur mit einem interkonnektierenden Porensystem auf und bietet Osteoblasten ein geeignetes Leitgerüst (TAPETY et al. 2004). Die Porosität und der chemische Aufbau sind mit der humanen mineralischen Knochenmatrix vergleichbar. Bio-Oss erfüllt als Knochenersatzmaterial langfristig osteokonduktive Eigenschaften (TRAINI et al. 2007). Es ist ein allergenfreies Knochenersatzmaterial und zeigt in Studien eine hohe Biokompatibilität (KURKCU et al. 2012, SCHLEGEL und DONATH 1998). Bio-Oss findet seit vielen Jahren erfolgreich Anwendung in der augmentativen Knochenchirurgie (HÄMMERLE et al. 2008, LANG et al. 2007, SCHMITT et al. 2013).

2.2.4 Bio-Gide

Bio-Gide ist eine biologische, resorbierbare Membran, die aus porcinem Kollagen Typ I und III besteht (SCHWARZ et al. 2006a). Die Membran hat eine zweischichtige Struktur. Die zum Knochendefekt ausgerichtete Seite ist porös aufgebaut und ermöglicht eine Knochenintegration. Die andere Seite weist eine dichte Kollagenstruktur auf und verhindert die Einwanderung von Weichgewebszellen in den Defektbereich (SCHLEGEL et al. 1997). ROTHAMEL et al. (2004) konnten in ihrer Studie zeigen, dass Bio-Gide eine gute Biokompatibilität aufweist und die Haftung und Proliferation von Osteoblasten unterstützt.

2.3 Foxhounds

Als Versuchsgruppe der Studie wurden sechs Foxhounds gewählt. Nach BUDRAS (2007) hat das Gebiss der Hunde 28 Milchzähne. Etwa ab dem 6. Monat sind die 42 Dentes permanentes vollständig durchgebrochen. Das bleibende Gebiss gliedert sich im Unterkiefer pro Quadrant in drei Dentes incisivi, einen Dens caninus, einen Dens lupinus, drei Dentes prämolares und drei Dentes molares. Im Oberkiefer fehlt der letzte Dens molares in beiden Quadranten.

Der Aufbau der Mandibula ist vergleichbar mit der humanen Mandibula. Man grenzt den horizontalen Corpus mandibulae mit dem Pars alveolaris vom vertikalen Ramus

mandibulae ab. Im Canalis mandibulae verlaufen der N. alveolaris inferior und die A. alveolaris inferior, die am Foramen mandibulae austreten (EICKHOFF 2005).

Die Untersuchungsregion beschränkte sich auf den Unterkiefer. Im Oberkiefer lief gleichzeitig eine weitere Studie. Alle Hunde hatten im Alter von 12 Monaten ein Durchschnittsgewicht von 35 kg. Während der Studie wurden die Foxhounds einmal täglich mit weichem Futter und Wasser nach Belieben gefüttert. Die Tierausswahl, Haltung und chirurgischen Eingriffe erfolgte durch die Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf und wurde vom Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV) geprüft und genehmigt (Genehmigungsnummer: G230/09; AZ 8.87-50.10.37.09.230).

2.4 Chirurgie

2.4.1 Operatives Vorgehen

Vor den beiden operativen Eingriffen wurden die Versuchstiere zur Vermeidung von Komplikationen nüchtern gehalten und präoperativ mit 0,17 mg/kg KG Azepromazin (Vetranquil 1 %) intramuskulär sediert. Die Intubationsnarkose wurde mit Thiopental-Natrium (Trapanal 2,5 %) in einer Dosierung von 0,17 mg/kg KG eingeleitet. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Isofluran in Verbindung mit einem Sauerstoff-Lachgas-Luftgemisch verabreicht. Die Tiere erhielten eine kontinuierliche Infusion mit einer Ringer-Lactat-Lösung. Die intraoperative Analgesie erfolgte intravenös mit 0,4 mg/kg KG Piritramid (Dipidolor) und 4,5 mg/kg KG Carprofen (Rimadyl). Postoperativ erhielten die Tiere subkutan zur analgetischen Therapie für drei Tage Piritramid (Dipidolor) in einer Dosierung von 0,4 mg/kg KG und Carprofen (Rimadyl) in einer Dosierung von 4,5 mg/kg KG. Prophylaktisch wurde eine Antibiose mit Clindamycin (Cleorobe) in einer Dosierung von 11 mg/kg KG intraoperativ intravenös und postoperativ für 3 Tage per os verabreicht.

2.4.2 Phase 1: Zahnextraktionen

In der ersten Phase wurden die permanenten 1., 2., 3., 4. Prämolaren und der 1. und 2. Molar im Ober- und Unterkiefer extrahiert. Durch die Extraktionen wurde der Zustand eines zahnlosen Alveolarabschnittes herbeigeführt. Der Wundverschluss fand mit Matratzennähten (Vicryl 5-0) statt.

2.4.3 Phase 2: Defektlegung und -versorgung

Die Wundheilzeit der Extraktionsalveolen betrug zehn Wochen. Nach krestaler Inzision im zahnlosen Seitenzahnbereich wurde ein Mukoperiostlappen präpariert und der Alveolarkamm sowie die bukkalen und lingualen Knochenflächen freigelegt. Vertikale Entlastungsschnitte wurden etwa 4-5 mm entfernt vom Defektbereich angelegt. Pro Quadrant wurden im Unterkiefer zwei Defekte gesetzt, bei denen die linguale und bukkale Begrenzung vollständig aufgehoben wurde. Die Größe des Defektes sollte so gewählt sein, dass eine spontane vollständige Heilung nicht eintritt. Als *critical size defect* ist eine Wundgröße definiert, die als kleinste Ausdehnung intraossärer Defekte keine vollständige Regeneration während der Lebenszeit des Versuchstieres zulässt (SCHMITZ und HOLLINGER 1986). HJORTING-HANSEN und ANDREASEN (1971) untersuchten unterschiedliche Defektgrößen der Mandibula bei Hunden und fanden heraus, dass bei einer Kavitätengröße von 8 mm nach 16 Wochen sowohl lingual als auch bukkal keine vollständige Regeneration der Kortikalis stattgefunden hat. In dieser Arbeit betrug die Ausdehnung der Kavität mesio-distal 10 mm und vertikal 8 mm und der Abstand der jeweiligen Defekte mindestens 5 mm. Während der Osteotomie wurde kontinuierlich mit reichlich 0,9 % steriler Kochsalzlösung gespült. Die Defektgröße wurde mit Hilfe einer Parodontalsonde (PCP12) standardisiert.



Abb. 5 Alveolarfortsatz nach Abheilung der Extraktionsalveolen

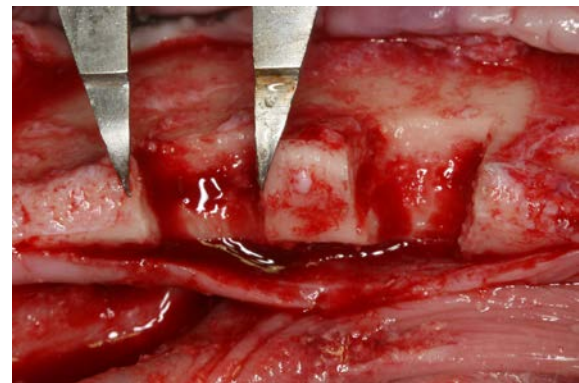


Abb. 6 Standardisierte Defektlegung

Tab. 4 Übersicht Defektversorgung

Defekt 1: control	Defekt 2: NBM+AB+CM
Defekt 3: NBM+AB+PDLLA+CM	Defekt 4: NBM+PDLLA+CM

Die Verteilung der unterschiedlichen Defektversorgungen erfolgte bei jedem Versuchstier randomisiert mit der Software RandList. Defekt 1 (control) diente als Kontrollgruppe, bei der nach der Defektlegung keine augmentativen Maßnahmen getroffen wurden. Es fand lediglich ein Nahtverschluss mit Vicryl 5-0 statt.

Defekt 2 (NBM+AB+PDLLA+CM) wurde mit feinem Bio-Oss-Granulat augmentiert. Die Abdeckung erfolgte mit der Kollagenmembran Bio-Gide und der Nahtverschluss mit Vicryl 5-0.

Bei den Defekten 3 und 4 kam eine Schalenteknik mit den PDLLA-Membranen zur Anwendung. Bukkal und lingual wurde jeweils eine 0,1 mm starke resorbierbare PDLLA-Membran (SonicWeld Rx-Membran 0,1 mm) befestigt. Die Fixierung erfolgte pro Seite mit zwei resorbierbaren PDLLA-Pins (SonicWeld Rx Pins), die mit Ultraschall (Sonotrode und SonicWelder Rx) in die zuvor angelegten Bohrungen im Knochen eingebracht wurden. Defekt 3 wurde mit feinem Bio-Oss-Granulat augmentiert, Defekt 4 mit einem 1:1 Gemisch aus autologem, partikulierten Knochen (Partikelgröße 0,5-1 mm) und feinem Bio-Oss-Granulat. Bei beiden Defekten wurden die offenen, krestalen Flächen sowie die lateralen Schalen mit Bio-Gide abgedeckt. Abschließend erfolgte ein spannungsfreier Nahtverschluss mit Vicryl 5-0.

Nach einer Einheitszeit von 14 Wochen wurden die sechs Foxhounds eingeschläfert und die Mandibula in die zu untersuchenden Abschnitte fragmentiert.

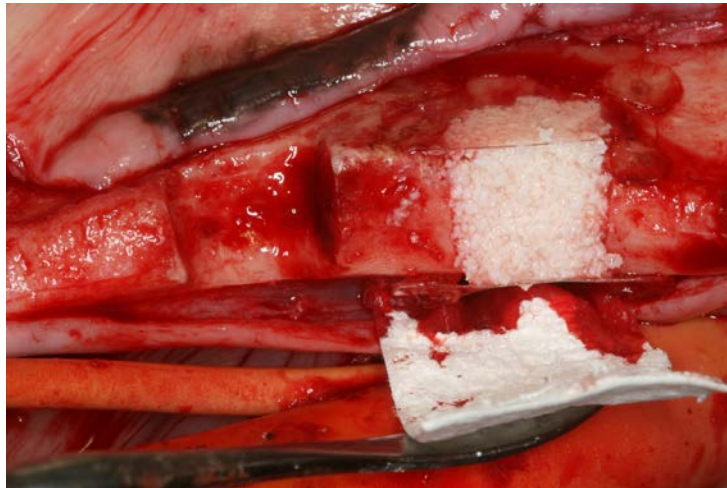


Abb. 7 Defektversorgung mit PDLLA-Membran, Knochenersatzmaterial und Kollagenmembran

2.5 Herstellung der histologischen Präparate

2.5.1 Fixation, Dehydration, Immersion

Nach der Biopsie erfolgte die Fixierung der Knochenfragmente in 4 % verdünnter Formaldehydlösung für drei Wochen, die mit einem Phosphatpuffer auf pH-Wert 7 titriert wurde. Dabei wurde im Exsikkator einmal täglich für 30 Minuten ein Vakuum erzeugt.

Anschließend folgte die Dehydratation in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei Raumtemperatur. Der Entwässerungsvorgang begann in 70 %igem Ethanol und erfolgte aufsteigend mit 90 %igem und 96 %igem Ethanol für jeweils zweimal 48 Stunden und 100 %igem Ethanol für dreimal 48 Stunden. Bei jedem Schritt optimierte ein Unterdruck von ca. 200 mbar im Exsikkator die Infiltration des Ethanols.

Als Intermedium wurde Xylol verwendet, das in drei Schritten für jeweils 48 Stunden einwirkte und die Präparate für die Immersion mit MMA vorbereitete.

Die Einbettung erfolgte mit dem Polymerisationssystem Technovit 9100 NEU. Die Präinfiltration untergliederte sich in drei Schritte und fand jeweils über einen Zeitraum von 24 Stunden bei +5 °C statt:

1. stabilisierte Basis-Lösung und Xylol (Verhältnis 1:1)
2. stabilisierte Basis-Lösung und Härter 1
3. entstabilisierte Basis-Lösung und Härter 1

Unmittelbar vor der Infiltration wurde die angesetzte Stammlösung A (Basis-Lösung, PMMA-Pulver und Härter 1) mit der Stammlösung B (Basis-Lösung und Härter 2) vom Technovit 9100 NEU im Volumenverhältnis 9:1 angemischt. Die Polymerisation erfolgte in einer auf 200 mbar evakuierten, luftdichtverschlossenen Einbettform für drei Tage bei -8 °C.

2.5.2 Schliffpräparate

Die Schliffpräparate wurden mit der Trenn-Dünnschliff-Technik nach DONATH und BREUNER (1982) hergestellt. Die Sägeschnitte erfolgten senkrecht zur Längsachse des Alveolarfortsatzes. Zunächst wurde mit dem Tellerschleifgerät eine plane Fläche geschaffen, die sich mit dem Haarlineal auf Unebenheiten kontrollieren ließ. Die Oberfläche des Blockes wurde mit Ethanol gereinigt und mit dem Sofortklebstoff auf den planparallelen Plexiobjektträger aufgebracht, der unter der Objektträgerpresse eine Stunde aushärtete.

Der Trennschnitt erfolgte mit der Bandsäge, die die Präparate mit einer Stärke von ca. 300 µm vom Knochenblock abtrennte. Der Dünnschliff geschah mit dem Schleifgerät, beginnend mit einer 800er Schleifscheibe bis zu einer Stärke von ca. 170 µm, anschließend mit einer 1200er Schleifscheibe auf die endgültige Schichtstärke von 30 µm. Im letzten Schritt schloss sich die Politur für 5 min mit einer Siliciumcarbide P4000 Schleifscheibe an (CHIAPASCO und ZANIBONI 2011).

2.5.3 Histologische Färbung

Herstellung der Färbelösung Alizarinrot

- 0,5 g Alizarinrot in 45 ml bidestilliertem Wasser lösen
- mit HCl auf einen pH-Wert von 6,0-6,3 titrieren

Herstellung der Färbelösung Toluidinblau

- Lösung 1: 1 g Toluidinblau in 100 ml, 1 %igem Borax lösen
- Lösung 2: 1 g Pyronin G in 100 ml aqua dest lösen
- Mischungsverhältnis: 4 : 1 (Lösung 1 : Lösung 2)

Ziele der histologischen Färbungen waren es, eine optimale Darstellung der neoplastischen Knochenareale für die histomorphometrische Auswertung, eine Differenzierung zwischen anorganischer Knochenmatrix und Osteoid sowie eine Abgrenzung zu den umgebenden kollagenen Weichgewebe zu bekommen. Die hergestellten Trenn-Dünnschliff-Präparate

wurden abwechselnd mit Toluidinblau und Methylenblau-Alizarinrot gefärbt, um mit den Vorteilen beider Färbungen die regenerierten Defekte morphologisch und metrisch untersuchen und auswerten zu können.

Die Toluidinfärbung bindet sich als basischer Farbstoff selektiv an die Phosphatgruppen von DNA und RNA (WELSCH 2006b). Dadurch werden die regenerierten, reich an organischer Matrix und noch nicht vollständig mineralisierten Knochenareale intensiver blau gefärbt und grenzen sich vom nicht im Defekt liegenden, vollständig ossifizierten Gewebe ab.

Die Färbung geschah in folgenden Schritten:

1. 3 %ige Essigsäure für drei Minuten
2. Spülung in Leitungswasser für zwei Minuten
3. 15 %iges H_2O_2 für zehn Minuten
4. Spülung in Leitungswasser für zwei Minuten
5. Färbung in der vorher filtrierte Toluidinblaulösung für 5-10 Minuten, Kontrolle unter dem Mikroskop
6. Spülung in aqua dest
7. Trocknung
8. Differenzierung mit Aceton-Ethanol-Gemisch im Verhältnis 1:1
9. Eindeckelung mit Deckgläsern und Schnelleindeckelmittel

Die zweite verwendete Färbung ist eine Kombination aus Methylenblau und Alizarinrot S, beschrieben durch SMITH und KARAGIANES (1974). Die Methylenblaulösung färbt die Zellkerne und das Kollagengewebe intensiv blau und andere Weichgewebe hellblau. Alizarinrot S ist eine etablierte Methode, um Kalziumionen anzufärben (DAHL 1952, GILMORE et al. 1986, MCGEE-RUSSELL 1958, PUCHTLER et al. 1969).

Das mineralisierte Knochengewebe färbte sich orange-bräunlich und differenzierte sich anschaulich zu den blau gefärbten, zellulären Strukturen.

Der Färbvorgang lief wie folgt ab:

1. Methylenblaufärbung bei 80°C für 30 Sekunden
2. Spülung mit aqua dest
3. Färbung mit Alizarinrot S bei Raumtemperatur für eine Minute
4. Trocknung

5. Differenzierung mit Aceton-Ethanol-Gemisch im Verhältnis 1:1
6. Eindeckelung mit Deckgläsern und Schnelleindeckelmittel

2.6 Histomorphometrie

2.6.1 Auswahl der Präparate

Um die Defektbereiche histomorphometrisch auszuwerten, wurden fünf Präparate der Toluidinblaufärbung ausgewählt. Als Auswahlkriterium war die topographische Lage innerhalb des Defektes entscheidend. Die Präparate sollten möglichst den kompletten Umfang des Defektbereiches widerspiegeln.

2.6.2 Digitalisierung und Verarbeitung der Dateien

Zur computergestützten Auswertung bedurfte es einer Digitalisierung der auszuwertenden Präparate. Der Scanvorgang wurde mit dem dotSlide SL System von Olympus vollzogen. Das gesamte Präparat wurde in zweifacher, der Bereich des Defektes in zehnfacher Vergrößerung gescannt. In den Einstellungen wurde zur Fokussierung der *Pre focus*-Modus in Kombination mit einem dichten Netz an Fokuspunkten (*Grid density: Extra fine*) gewählt. Die optimale Belichtung wurde bei jedem Präparat automatisch ermittelt. Der jeweiligen Vergrößerung entsprechend, erstellte die dotSlide Kamera die benötigten Fotografien, die anschließend automatisiert mit der Software dotSlide zu einem nahtlosen Gesamtbild zusammengesetzt wurden.



Abb. 8 Digitalisierung mit dem System Olympus dotSlide SL

Um die Daten weiterbearbeiten und mit der Software AxioVision analysieren zu können, bedurfte es einer Konvertierung im Programm dotSlide vom Olympus-eigenen Dateiformat .VSI in das .TIFF Format.

Die konvertierte TIFF-Datei wurde von der Software dotSlide als Multipage-TIFF abgespeichert, in der sowohl die zweifache Vergrößerung des gesamten Präparates als auch die zehnfache Vergrößerung des Defektbereiches abgespeichert waren. Um beide Vergrößerungen individuell bearbeiten zu können, musste die Multipage-TIFF in zwei separate Singlepage-TIFF-Dateien geteilt werden. Dieses Splitting geschah mit der Software „Vorschau“.

2.6.3 Messparameter

Bezüglich der Defektareale wurden folgende histomorphometrische Messparameter analysiert:

- Regenerierte Knochenfläche
- Gesamtfläche des regenerierten Defektbereiches, die Rückschlüsse auf die Knochendichte ermöglichte
- Fläche des Knochenersatzmaterials innerhalb der neugebildeten Knochenfläche
- Fläche des kristal aufgelagerten, nicht osseointegrierten Knochenersatzmaterials
- Strecke des Defektbereiches in der horizontalen und vertikalen Ebene zur Bestimmung der Ausdehnung des regenerierten Bereiches
- Transversale Breite des Alveolarknochens

Zusätzlich wurde zu jedem Defekt ein Referenzpräparat ausgewählt, um einen Vergleich mit einem Alveolarabschnitt zu bekommen, der außerhalb des Defektbereiches liegt. Die Auswahlkriterien für das Referenzpräparat waren eine physiologische, nicht geschädigte Kortikalis im Bereich des Alveolarfortsatzes, sowie ein möglichst kleiner Abstand zum Defekt, um die anatomischen Veränderungen so gering wie möglich zu halten, damit bei der Überlagerung der Präparate möglichst wenig Diskrepanzen auftreten. Das Referenzpräparat wurde mit den Mittelwerten der fünf ausgewählten Präparate des Defektes im Hinblick auf Knochendichte, Veränderungen in der horizontalen und vertikalen Ausdehnung und absolute Knochenfläche verglichen.

2.6.4 Selektion der Messgebiete

Um bei der metrischen Auswertung nur die relevanten Parameter zu erfassen, wurden zunächst die zu messenden Areale mit Hilfe des Grafikprogrammes Adobe Photoshop selektiert.

Markierung des regenerierten Knochens und des enthaltenen Knochenersatzmaterials

1. Markieren der Defektgrenzen
2. Kopieren der Defektauswahl in ein neues Dokument mit weißem Hintergrund (RGB: rot:255, grün:255, blau:255)
3. Markieren des Bio-Oss-Granulats innerhalb der neugebildeten Knochenfläche
4. Ausschneiden der Auswahl des Bio-Oss-Granulats in ein neues Dokument mit weißem Hintergrund (RGB: rot:255, grün:255, blau:255)
5. Speichern der Defektauswahl ohne enthaltenes Bio-Oss-Granulat im TIFF-Format (8 Bits/Kanal) mit verlustfreier LZW-Komprimierung
6. Speichern des Bio-Oss-Granulats im TIFF-Format (8 Bits/Kanal) mit verlustfreier LZW-Komprimierung

Die Markierung des nicht osseointegrierten, kristal aufgelagerten Bio-Oss-Granulats wurde analog zu der oben beschriebenen Markierungsmethode durchgeführt.

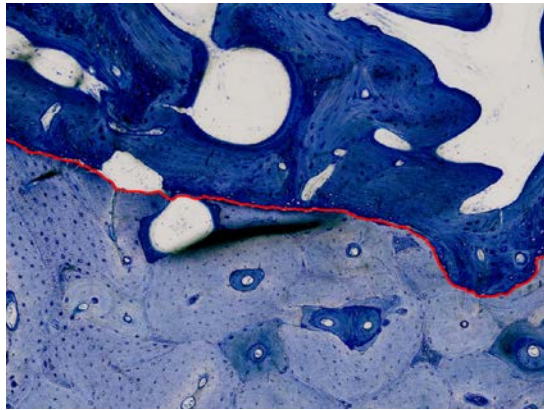


Abb. 9 Markierung der Defektgrenze zwischen neugebildetem und ursprünglich vorhandenem Knochen

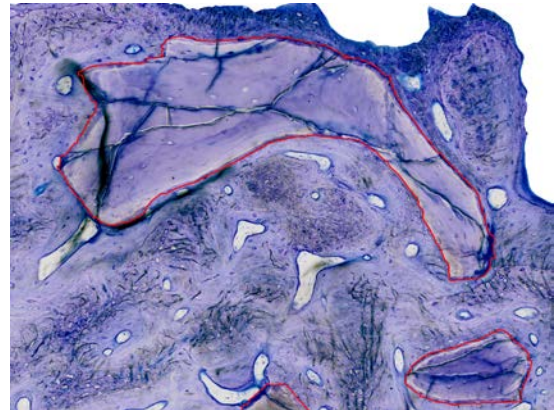


Abb. 10 Markierung des Bio-Oss-Granulats innerhalb des regenerierten Knochens

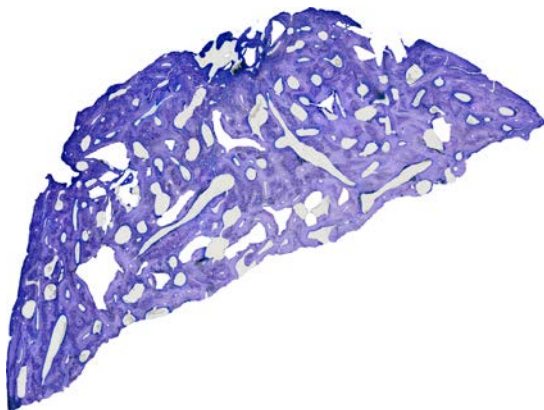


Abb. 11 Regenerierte Knochenfläche ohne Knochenersatzmaterial

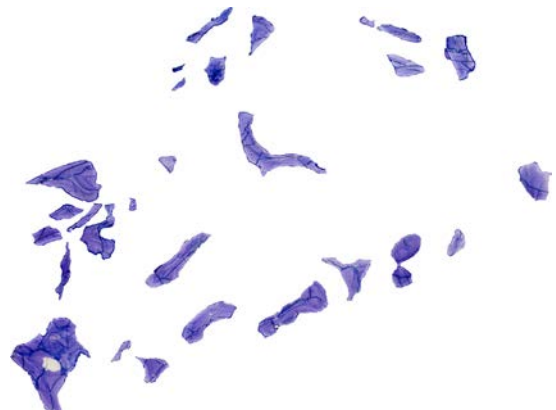


Abb. 12 Ausgeschnittenes Bio-Oss-Granulat aus regenerierter Knochenfläche

Überlagerung und Markierung des Referenzpräparats

1. Projektion des Referenzpräparats auf das zu vergleichende Präparat im Defekt
2. Ausrichtung des Referenzpräparats in der vertikalen Ebene: als Bezugspunkt diente die basale Begrenzung des Corpus mandibulae
3. Ausgleich von Rotationsdiskrepanzen: als Bezugslinien fungierten die linguale und vestibuläre Begrenzung des Corpus mandibulae
4. Übertragung der basalen Defektgrenze auf das Referenzpräparat
5. Vervollständigung der Markierung mit der krestalen Knochenkontur des Referenzpräparates

6. Kopie der Markierung in ein neues Dokument mit weißem Hintergrund (RGB: rot:255, grün:255, blau:255)
7. Speicherung im TIFF-Format (8 Bits/Kanal) mit verlustfreier LZW-Komprimierung

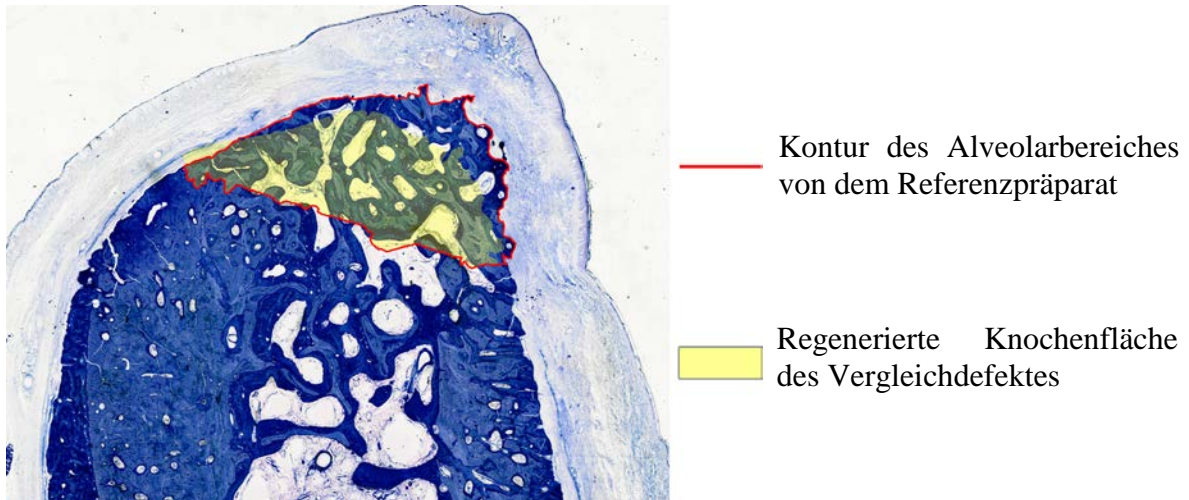


Abb. 13 Referenzpräparat

2.6.5 Histomorphometrische Auswertung

2.6.5.1 Skalierung

Die histomorphometrische Auswertung erfolgte mit der Software AxioVision. Um die korrekten metrischen Maße für die Messungen zu bekommen, wurde mit dem Olympus Mikroskop BX51, mit dem die Digitalisierung der Präparate stattfand, eine Mikrometerskala eingescannt. Die Umrechnung ergab die Skalierung $1 \mu\text{m}$ pro 1,54 Pixel, die jedem Bild vor der Auswertung zugewiesen wurde.

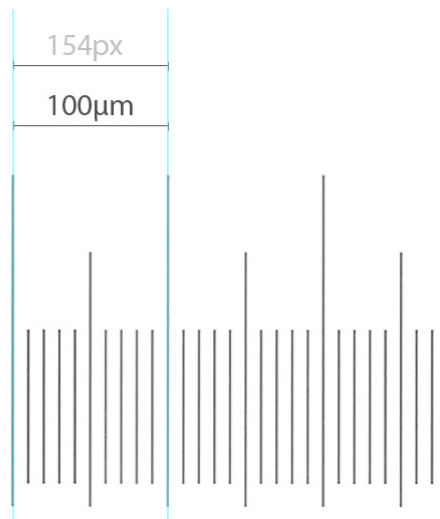


Abb. 14 Gescannte Mikrometerskala und Berechnung der Pixellänge

2.6.5.2 AutMess Plus

Segmentierung der Knochenfläche

Mithilfe des Moduls AutMess Plus von AxioVision ließ sich die Knochenfläche bestimmen. Da nur die Fläche des mineralisierten Knochengewebes gemessen werden sollte, musste diese von dem umgebenen Osteoid und Knochenmark abgegrenzt werden. Dies geschah über die Segmentierung des Bildes, die über eine bestimmte Farbauswahl definiert wurde. Über Schwellenwertoperatoren im RGB-Farbspektrum und über das Bereichwachstumsverfahren durch selektives Markieren konnten die zu messenden Bereiche eingestellt werden. Die Werte der Segmentierung wurden bei jedem Präparat neu definiert, da aufgrund leichter Unterschiede in der Intensität der histologischen Färbung die Schwellenwerte nicht auf alle Präparate übertragen werden konnten.

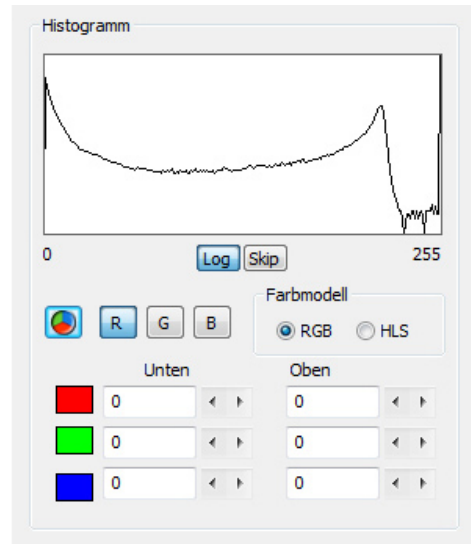
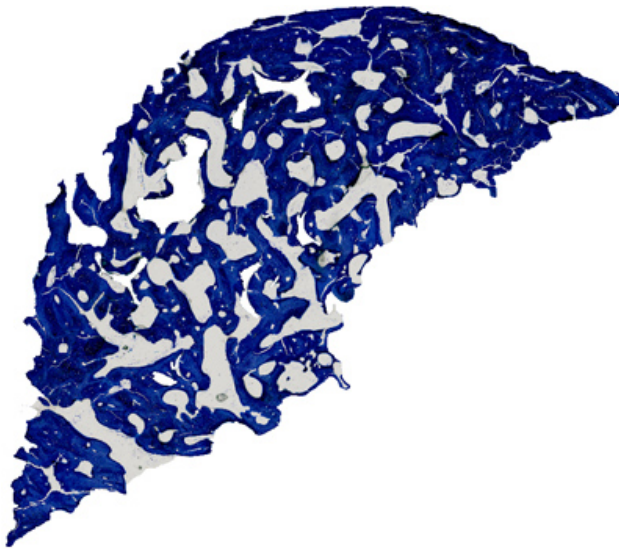


Abb. 15 Ohne Segmentierung, mit Schwellenwertoperatoren und Histogramm

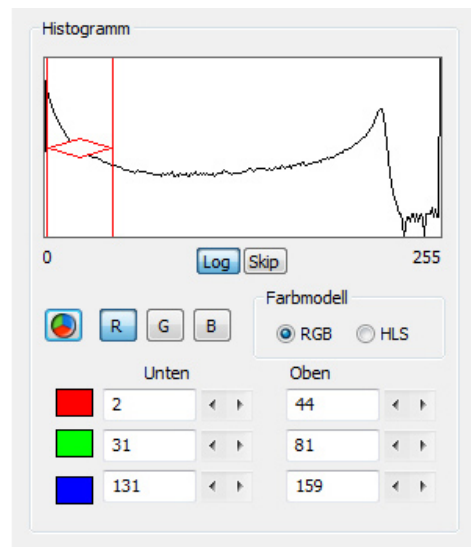
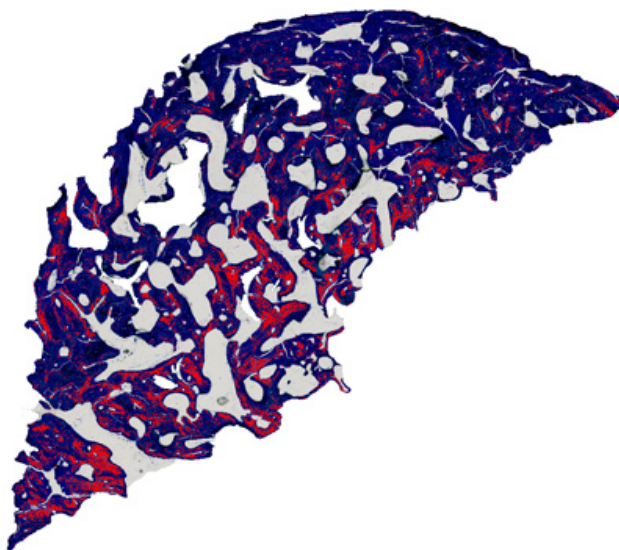


Abb. 16 Partielle Segmentierung, mit Schwellenwertoperatoren und Histogramm

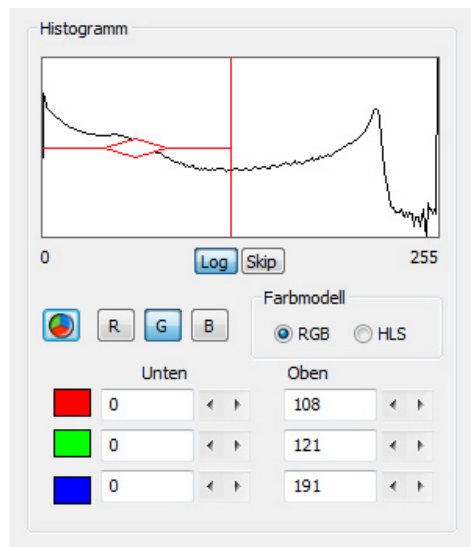
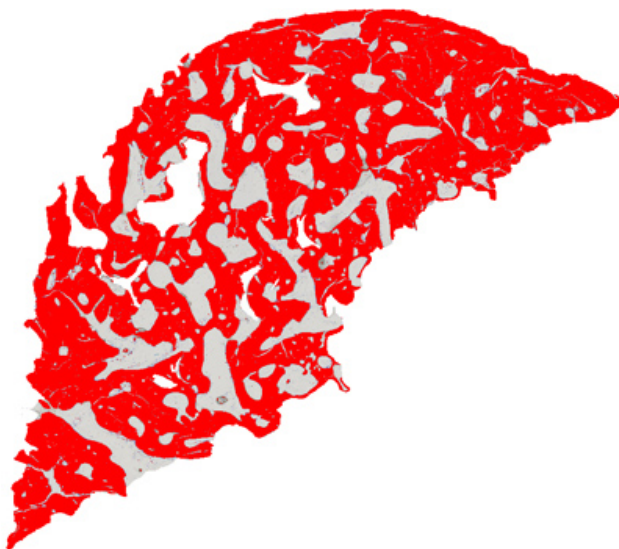


Abb. 17 Vollständig segmentiert, mit Schwellenwertoperatoren und Histogramm

Mit den ermittelten Daten der Segmentierung erfolgte die Umwandlung in ein Binärbild. Dieses wird von AxioVision als Maske zum Originalbild verwendet, um von diesem die geometrischen Parameter zu berechnen und abschließend die Ergebnisse über eine Wertetabelle auszugeben.



Abb. 18 Segmentiertes Binärbild

Messung von Gesamtfläche und Bio-Oss

Die Gesamtfläche der Defektregion und die Bio-Oss-Partikel wurden auf einem weißen Hintergrund eingefügt. Die Schwellenwertoperatoren wurden so eingestellt, dass alle Farbtöne, außer dem reinen Weiß, gemessen wurden. Die automatische Belichtungskontrolle der Software dotSlide sowie die manuelle Kontrolle in der Software Adobe Photoshop CS5 verhinderte eine Überbelichtung der Präparate und somit ein Vorkommen von weiß innerhalb des Gewebes. Dadurch konnte die Auswertung über standardisierte Schwellenwerte erfolgen, mithilfe derer das im Bild befindliche Gewebe vollständig ausgewählt wurde. Der Messprozess wurde, wie zuvor dargestellt, durch das Modul AutMess Plus vollzogen.

2.6.5.3 Messung der Ausdehnung

Zusätzlich wurde die maximale Ausdehnung der regenerierten Knochenfläche und der entsprechenden Vergleichsfläche im Referenzpräparats gemessen. Es wurde die größte Stre-

cke in vertikaler und horizontaler Ebene ermittelt. Dies geschah ebenfalls mit Hilfe der Software AxioVision. Nachdem dem Bild die Skalierung zugewiesen war, wurden die Strecken durch das Messwerkzeug bestimmt. Zur Dokumentation wurden die gemessenen Bilder wie bei allen anderen Messungen archiviert.

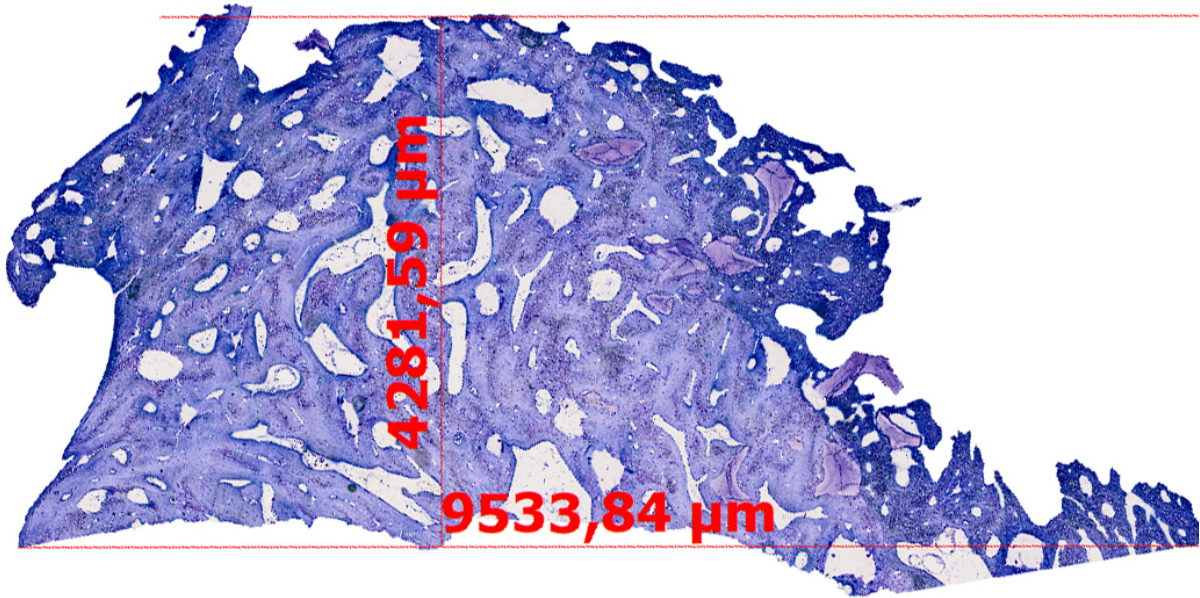


Abb. 19 Messung der Defektausdehnung in horizontaler und vertikaler Ebene

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für die verschiedenen Kriterien der untersuchten Defektversorgungen ermittelt. Dies erfolgte mit der Software Statistica (Stat Soft. Inc., Tulsa, OK, USA). Die Berechnung der Signifikanz erfolgte mit der Software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Es wurde eine Normalverteilung der Messergebnisse angenommen. Zunächst wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. In der Modellation wurden die Messergebnisse der unterschiedlichen Defekte eines Versuchstieres miteinander verbunden. Als Signifikanzwert wurde $p \leq 0,05$ festgelegt. Konnten für ein Kriterium signifikant unterschiedliche Messwerte ermittelt werden, wurden die untersuchten Methoden einzeln gegeneinander getestet. Hierfür wurde ein t-Test ebenfalls mit der Software SAS durchge-

führt. Die Anzahl der statistisch berücksichtigten Defekte lagen für die Defektversorgungen NBM+AB+PDLLA+CM, NBM+PDLLA+CM und NBM+AB+CM bei $n=6$, für die Kontrollgruppe (control) bei $n=5$.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Heilung

Während der geschlossenen Einheilung der augmentierten Bereiche konnte klinisch an drei Stellen eine Dehiszenz der PDLLA-Membran beobachtet werden. In diesen Bereichen zeigte die Gingiva Entzündungsreaktionen (Abb. 21). Die übrigen Defektbereiche heilten komplikationsfrei aus. Es wurden keine allergischen Reaktionen, Schwellungen, Abszesse oder Infektionen während der 14-wöchigen Einheilzeit beobachtet (Abb. 20).

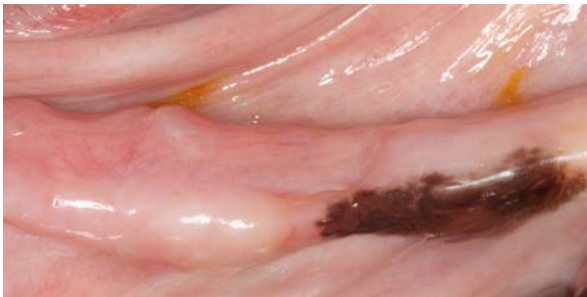


Abb. 20 Klinisch reizlose Verhältnisse nach geschlossener Einheilung

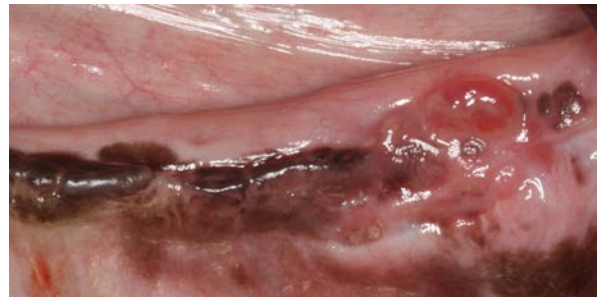


Abb. 21 Entzündungsreaktion nach PDLLA-Dehiszenz

3.2 Histologische Auswertung

In Abb. 22 – 25 sind repräsentative Beispiele der verglichenen Augmentationsverfahren nach 14 Wochen Einheilzeit abgebildet. Abb. 22 stellt ein Beispiel der Kontrollgruppe dar, bei der nach Defektlegung keine augmentativen Maßnahmen stattfanden. Bei Abb. 23 fand die Defektversorgung mit bovinem Knochenersatzmaterial (NBM), autologem Knochen (AB) und einer Kollagenmembran (CM) statt. In Abb. 24 wurde der Defekt mit Knochenersatzmaterial (NBM), PDLLA-Membran (PDLLA) und einer Kollagenmembran (CM) versorgt. Abb. 25 stellt die Defektgruppe dar, bei der bovines Knochenersatzmaterial (NBM), autologer Knochen (AB), PDLLA-Membran (PDLLA) und eine Kollagenmembran (CM) verwendet wurden.



Abb. 22 Kontrollgruppe

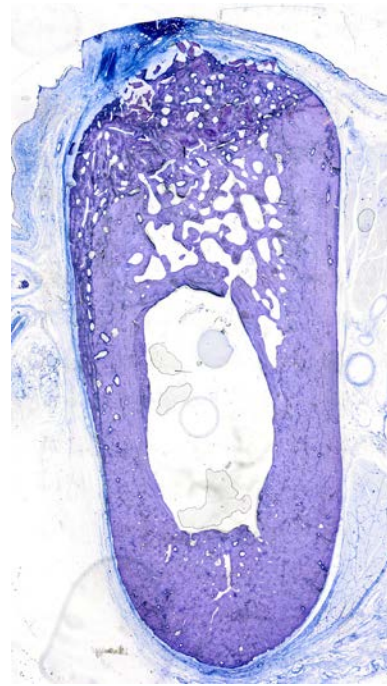


Abb. 23 NBM+AB+CM



Abb. 24 NBM+PDLLA+CM

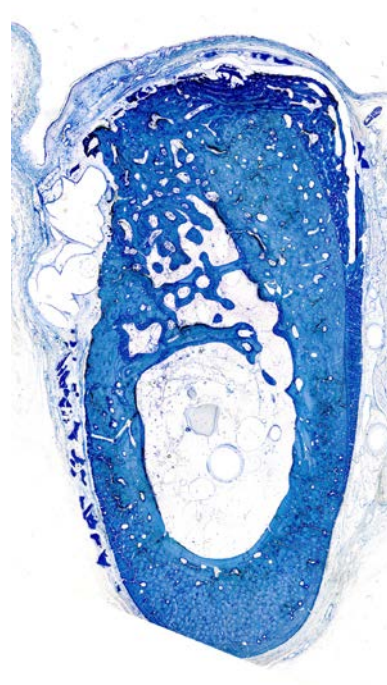


Abb. 25 NBM+AB+PDLLA+CM

Die histologische Untersuchung der Defekte zeigte grundsätzlich komplikationsfrei osseointegriertes Knochenersatzmaterial (Abb. 26). Selten waren einzelne Partikel durch Bindegewebe von der Knochensubstanz abgekapselt (Abb. 27).

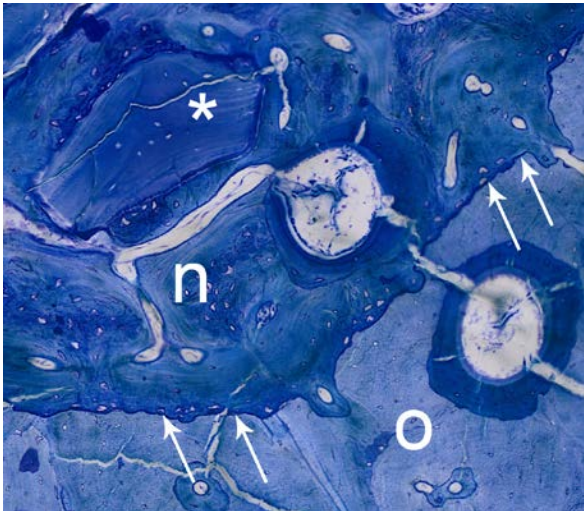


Abb. 26 Osseointegriertes Knochenersatzmaterial (*), neugebildetes Knochengewebe (n), ursprüngliches Knochengewebe (o), Defektgrenze (→)

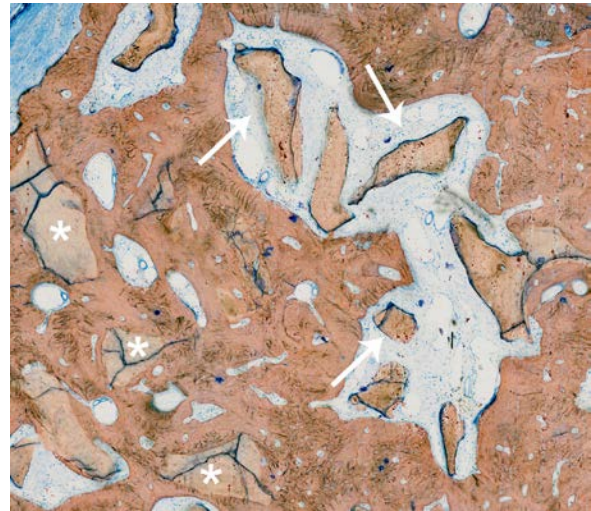


Abb. 27 Osseointegriertes Knochenersatzmaterial (*), bindegewebig umgebenes Knochenersatzmaterial (→)

Bei einzelnen Defekten wurde disloziertes Knochenersatzmaterial festgestellt. So konnten in einem Kontrolldefekt in Regio 45 Partikel des Knochenersatzmaterials gefunden werden, neben dem der Defekt in Regio 46 mit NBM+AB+CM versorgt wurde. Die dislozierten Partikel führten im Kontrolldefekt zu ausgeprägten Resorptionen (Abb. 28). Die gleiche Komplikation konnte ebenfalls bei einem anderen Versuchstier beobachtet werden. Im Kontrolldefekt in Regio 35 führte disloziertes Knochenersatzmaterial von Regio 37 (NBM+AB+CM) zu starken lateralen Resorptionen.

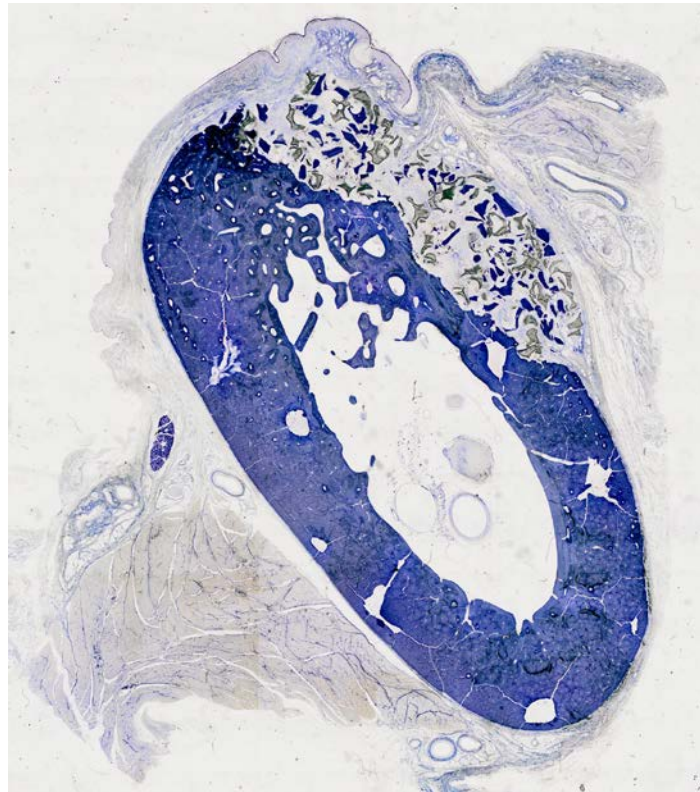


Abb. 28 Disloziertes Knochenersatzmaterial im Kontrolldefekt mit ausgeprägten Resorptionen

In einem weiteren, mit NBM+AB+CM versorgten Defekt, führte disloziertes Knochenersatzmaterial ebenfalls zu Resorptionen des Knochengewebes. Bei den Defekten, die mit einer PDLLA-Membran abgedeckt waren, konnte insgesamt seltener eine Dislokation des Knochenersatzmaterials gefunden werden. Histologisch wurden teils starke, meist laterale Resorptionen von Knochengewebe im Bereich des Knochenersatzmaterials beobachtet und an der Resorptionsgrenze zeigten sich mehrkernige Riesenzellen (Abb. 29, Abb. 30, Abb. 31).

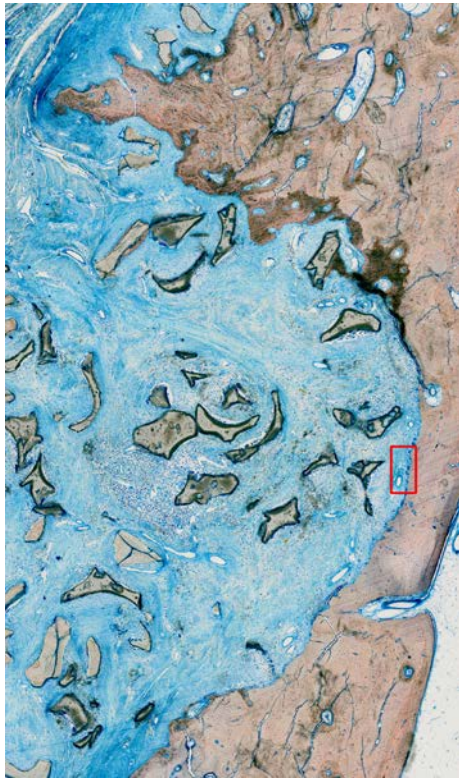


Abb. 29 Disloziertes Knochenersatzmaterial mit Resorptionen

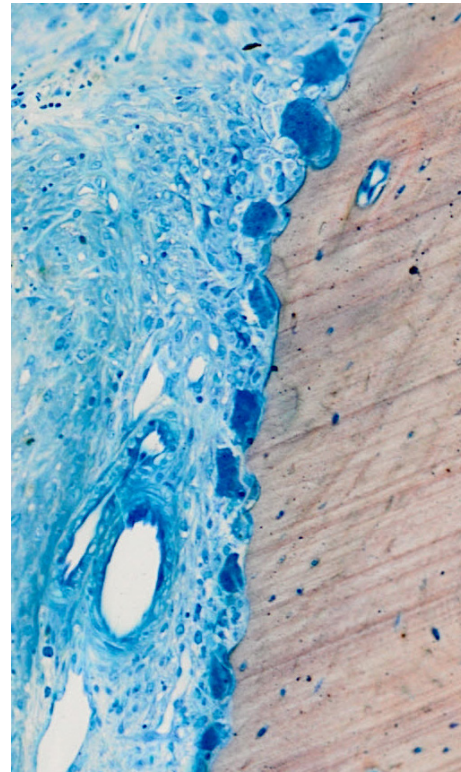


Abb. 30 Ausschnitt aus Abb. 29: mehrkernige Riesenzellen in Resorptionslakunen

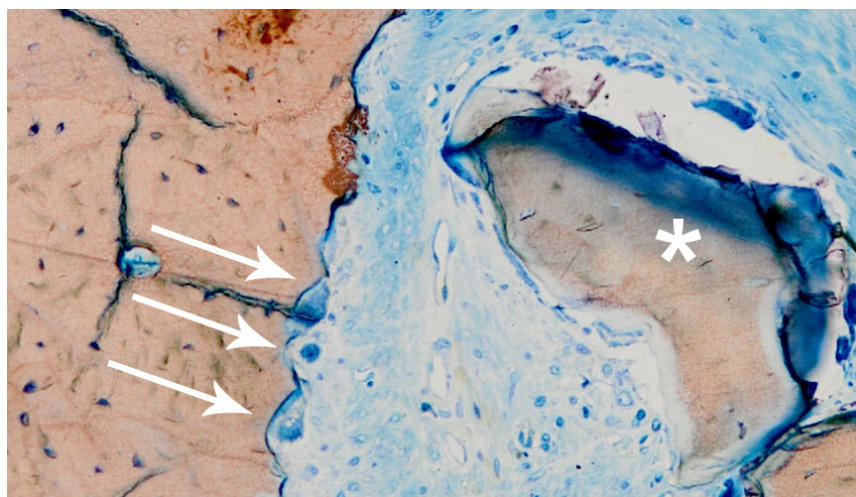


Abb. 31 Knochenersatzmaterial (*), mehrkernige Riesenzellen in Resorptionslakunen (→)

Bei drei Defekten konnten Dehiszenzen der PDLA-Membran festgestellt werden (Abb. 32 und Abb. 33). In diesen Bereichen war histologisch eine Entzündungsreaktion mit einer erhöhten Ansammlung von Granulozyten zu erkennen. Das Knochenersatzmaterial war

jedoch in diesen Defekten überwiegend komplikationsfrei osseointegriert. Nur einzelne Partikel konnten in der Mukosa gefunden werden (Abb. 34).

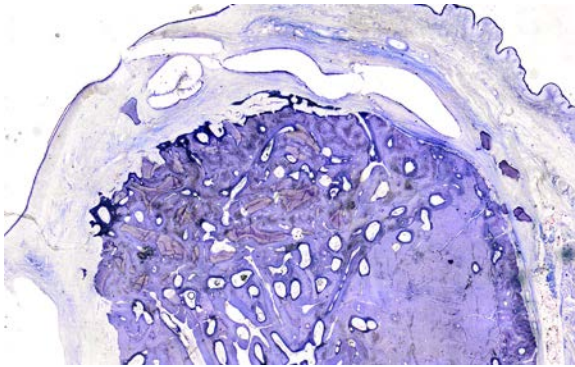


Abb. 32 Dehiszenz der PDLLA-Membran

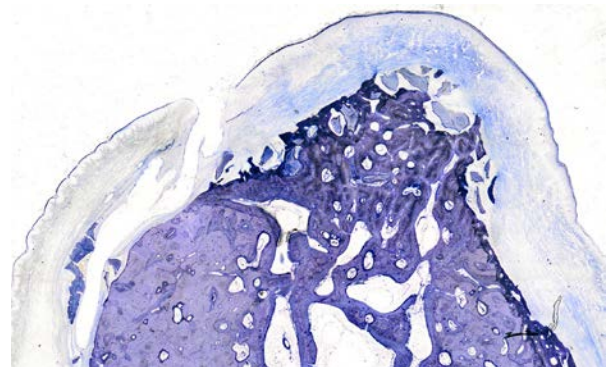


Abb. 33 Dehiszenz der PDLLA-Membran

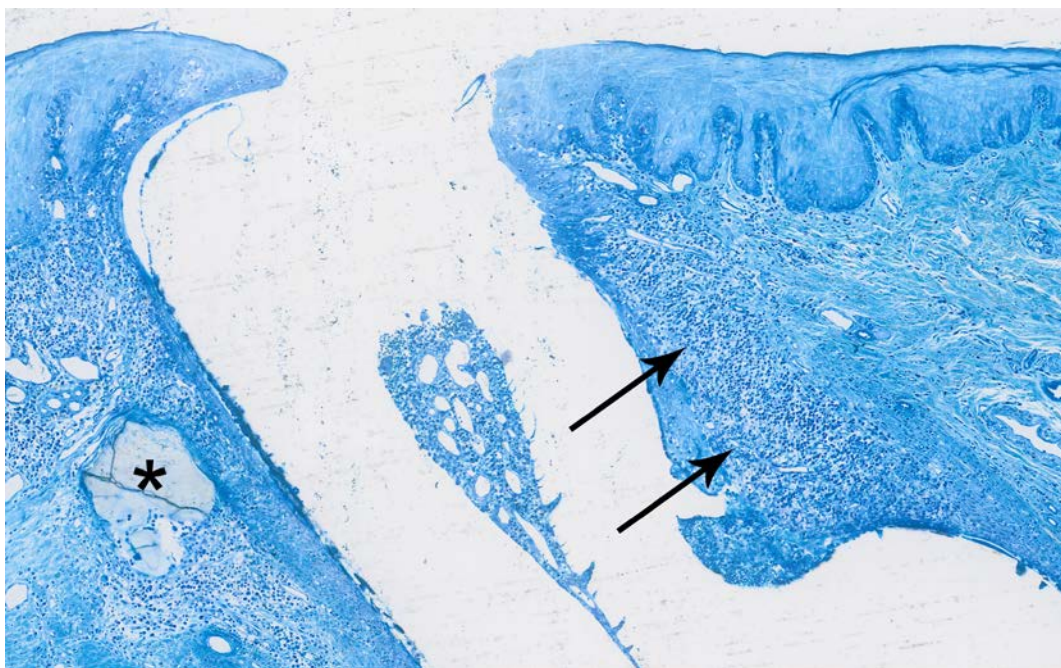


Abb. 34 Dehiszenz der PDLLA-Membran mit Zeichen einer Entzündungsreaktion; disloziertes Knochenersatzmaterial (*), erhöhte Anzahl an Granulozyten (→)

Bei vier Defekten, die mit einer PDLLA-Membran versorgt wurden, lag eine gewellte Form der ursprünglich glatten Membran vor (Abb. 35). Entzündungsreaktionen konnten hier lediglich im Bereich der Dehiszenzen festgestellt werden. Der neugebildete Knochen lag der PDLLA-Membran direkt an, ohne Hinweise auf Entzündungsreaktionen (Abb. 36).

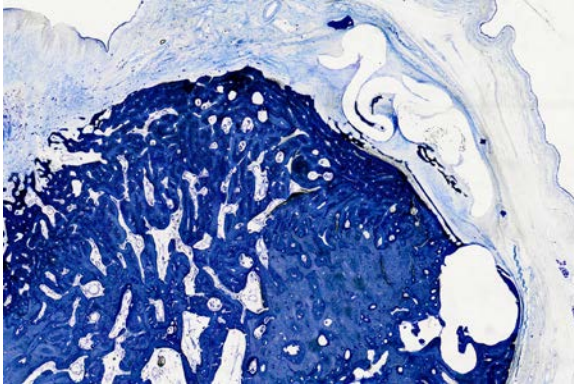


Abb. 35 Verformte PDLLA-Membran

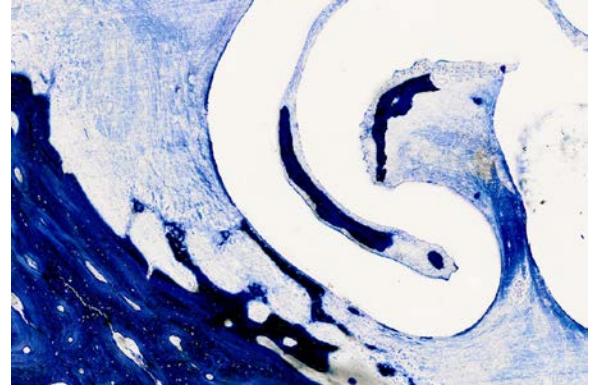


Abb. 36 Ausschnitt aus **Abb. 35**: Anlagerung von neugebildetem Knochen an PDLLA-Membran ohne Anzeichen von Entzündungsreaktionen

Bei den mit einer PDLLA-Membran versorgten Defekten konnte häufig eine laterale, subperiostale Knochenneubildung außerhalb des Defektbereiches beobachtet werden (Abb. 37). Die transversale Breite des Knochens war in diesem Bereich erhöht.

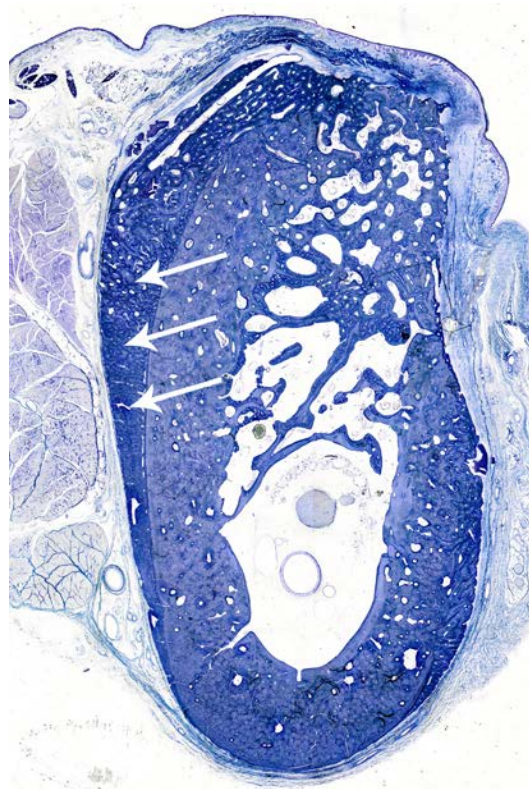


Abb. 37 Laterale Knochenneubildung (→)

In drei Defekten konnte eine überkontuierte Knochenneubildung zwischen PDLLA-Membran und Kollagenmembran beobachtet werden. Hier waren keine Fremdkörperreaktionen zu erkennen und der Knochen lag der PDLLA-Membran direkt an.

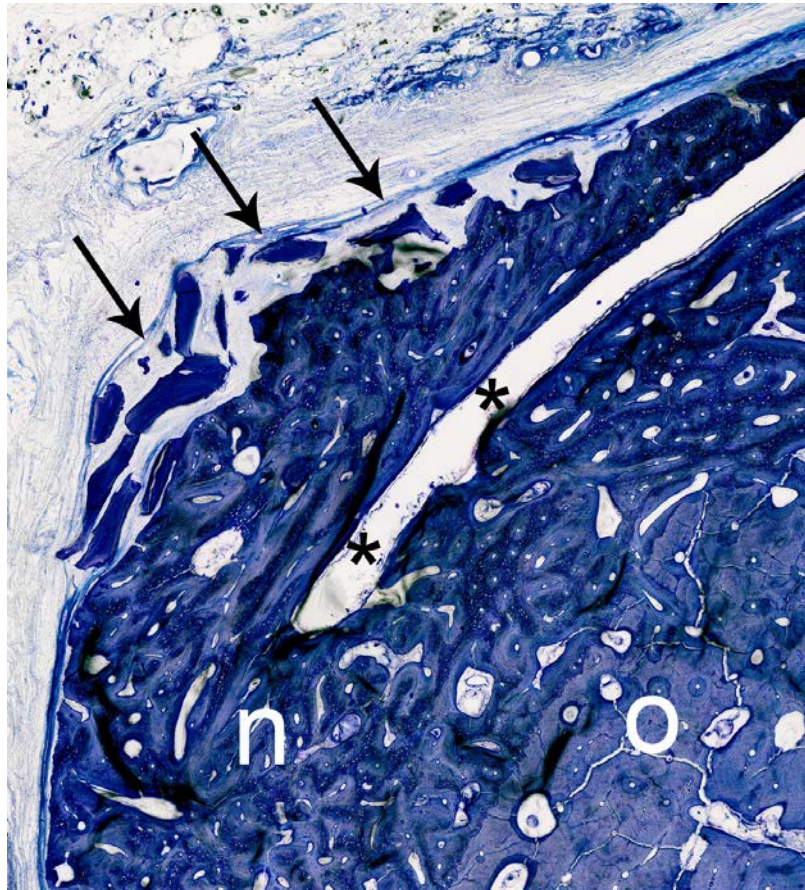


Abb. 38 Defektversorgung mit NBM+PDLLA+CM; neugebildeter Knochen (n), ursprüngliche Knochensubstanz (o), PDLLA-Membran (), Kollagenmembran (→)*

3.3 Histomorphometrische Auswertung

3.3.1 Regenerierte Knochenfläche

Vergleicht man die Flächen des mineralisierten Knochengewebes im Defektbereich, konnte für den mit Knochenersatzmaterial, PDLLA-Membran und Kollagenmembran augmentierten Defekttyp (NBM+PDLLA+CM) eine neugebildete Knochenfläche von durchschnittlich $17,94 \text{ mm}^2$ (Stdabw. 8,17) gemessen werden. Wurde der Defekt zusätzlich zum Knochenersatzmaterial mit autologem Knochen augmentiert und mit einer PDLLA-

Membran und Kollagenmembran versorgt (NBM+AB+PDLLA+CM), lag die Regenerationsfläche bei $16,52 \text{ mm}^2$ (Stdabw. 4,35). Bei den Defekten, die mit Knochenersatzmaterial und autologem Knochen augmentiert wurden und mit einer Kollagenmembran versorgt waren (NBM+AB+CM), zeigte sich eine neugebildete Knochenfläche von $14,76 \text{ mm}^2$ (Stdabw. 2,85). Die Kontrolldefekte (control) regenerierten im Vergleich zu den augmentierten Defekten geringer mit $8,26 \text{ mm}^2$. Das Regenerationspotential variierte hier deutlich, sodass eine hohe Standardabweichung festgestellt wurde (Stdabw. 6,45) (Abb. 39).

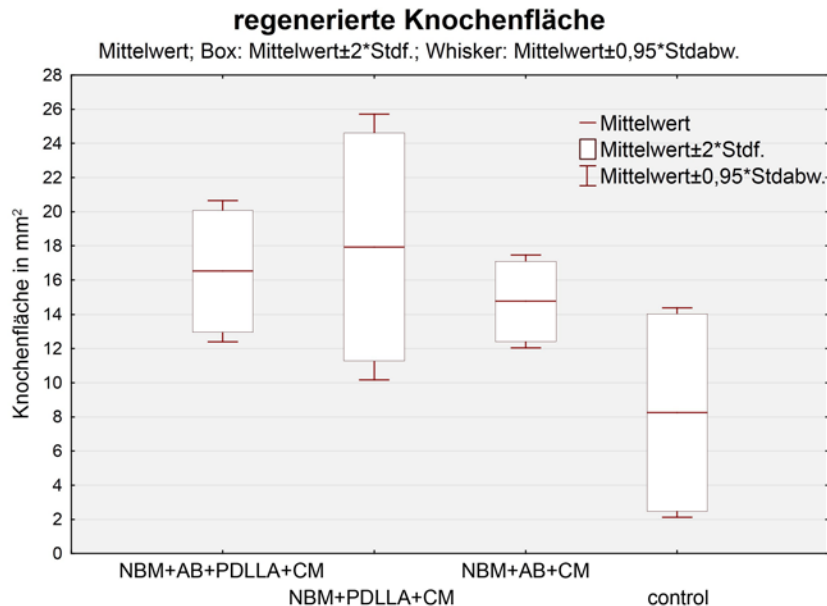


Abb. 39 Regenerierte Knochenfläche

In der Varianzanalyse konnte ein signifikanter Unterschied der untersuchten Werte festgestellt werden ($p=0,020$). Im nachfolgenden t-Test zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den mit PDLLA-Membran versorgten Defekten und der Kontrollgruppe (NBM+AB+PDLLA+CM – control: $p=0,043$; NBM+PDLLA+CM – control: $p=0,017$). Der Unterschied zwischen NBM+AB+CM und control war statistisch nicht signifikant ($p=0,125$). Auch die Unterschiede zwischen den drei untersuchten GBR Methoden waren statistisch nicht signifikant (NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+PDLLA+CM: $p=0,956$; NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,921$; NBM+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,676$).

Bei drei Defekten konnte histologisch eine Dehiszenz der PDLLA-Membran festgestellt werden. Bei einer Dehiszenz des Defekttyps NBM+AB+PDLLA+CM konnte keine negative Beeinflussung der Knochenregeneration gemessen werden. Hier lag die Regeneration

mit $22,16 \text{ mm}^2$ sogar über dem Durchschnitt. Bei zwei weiteren Dehiszenzen konnte dagegen eine reduzierte, neugebildete Knochenfläche beobachtet werden (Defekttyp NBM+AB+PDLLA+CM: $12,17 \text{ mm}^2$; Defekttyp NBM+PDLLA+CM: $12,34 \text{ mm}^2$).

Im Vergleich der regenerierten Knochenflächen einschließlich des osseointegrierten Knochenersatzmaterial, ergab sich für den mit autologem Knochen, Knochenersatzmaterial, PDLLA-Membran und Kollagenmembran (NBM+AB+PDLLA+CM) augmentierten Defekt eine Fläche von $17,34 \text{ mm}^2$ (Stdabw. 4,57). Für den Defekttyp mit Knochenersatzmaterial, PDLLA-Membran und Kollagenmembran (NBM+PDLLA+CM) konnte eine Fläche von $18,64 \text{ mm}^2$ (Stdabw. 8,13) und für den Defekt mit autologem Knochen, Knochenersatzmaterial und Kollagenmembran (NBM+AB+CM) eine Fläche von $15,67 \text{ mm}^2$ (Stdabw. 2,88) gemessen werden (Abb. 40).

Die Varianzanalyse zeigte statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der untersuchten Gruppen ($p=0,013$). Die mit PDLLA-Membran augmentierten Defekte wiesen auch hier einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf (NBM+AB+PDLLA+CM – control: $p=0,027$; NBM+PDLLA+CM – control: $p=0,012$). Zwischen der GBR-Technik ohne PDLLA-Membran und der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede (NBM+AB+CM – control: 0,076). Die Unterschiede zwischen den untersuchten GBR-Methoden waren ebenfalls statistisch nicht signifikant (NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+PDLLA+CM: $p=0,966$; NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,933$; NBM+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,722$).

Knochenfläche mit osseointegrierten Knochenersatzmaterial

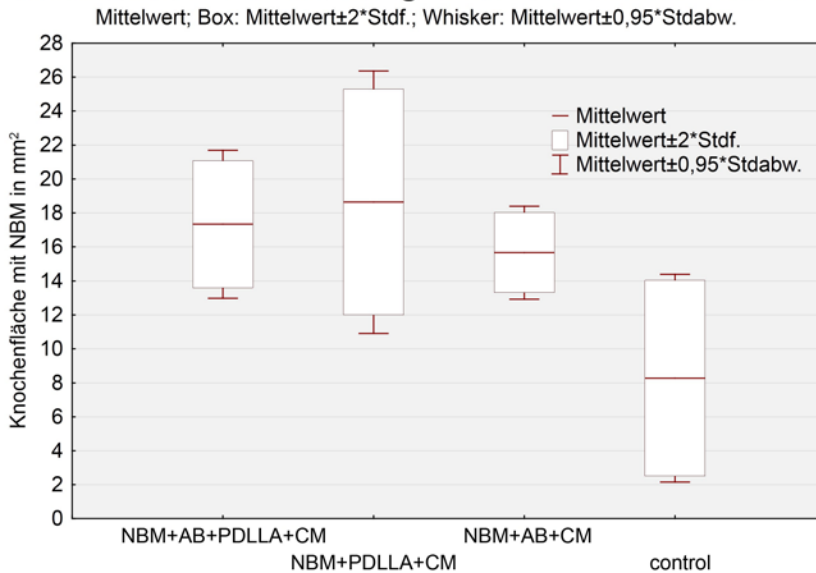


Abb. 40 Regenerierte Knochenfläche mit osseointegriertem Knochenersatzmaterial

Beim Vergleich der Knochenfläche mit osseointegriertem Knochenersatzmaterial der untersuchten Defekttypen mit der entsprechenden Fläche im gesunden Knochen des Referenzpräparates, ließ sich bei den mit GBR therapierten Defekten in den meisten Präparaten eine vollständige Regeneration feststellen. Der mit autologem Knochen, Knochenersatzmaterial, PDLLA-Membran und Kollagenmembran (NBM+AB+PDLLA+CM) augmentierte Defekt wies durchschnittlich mit 112,20 % (Stdabw. 24,47) eine größere Knochenfläche auf als das Referenzpräparat im defektfreien Bereich. Der mit Knochenersatzmaterial, PDLLA-Membran und Kollagenmembran (NBM+PDLLA+CM) versorgte Defekt zeigte im Durchschnitt eine Regeneration von 99,79 % (Stdabw. 24,82). Der Defekttyp autologer Knochen, Knochenersatzmaterial und Kollagenmembran wies eine Knochenfläche von 99,60 % (Stdabw. 17,92) auf. Die Kontrollgruppe lag hier deutlich niedriger mit einer Regeneration von 46,61 % (Stdabw. 32,55) (Abb. 41).

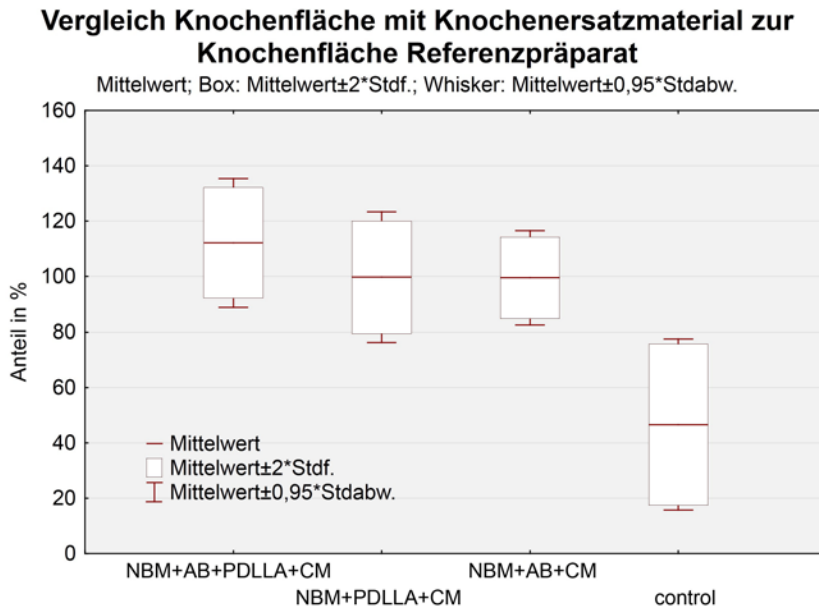


Abb. 41 Prozentuale Regeneration der Knochenfläche mit Knochenersatzmaterial im Vergleich zur Knochenfläche des Referenzpräparates

Vergleicht man die Ergebnisse in der Varianzanalyse, zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,007$). Im t-Test ergaben sich signifikante Differenzen zwischen den mit GBR therapierten Defekten und der Kontrollgruppe (NBM+AB+PDLLA+CM – control: $p=0,006$; NBM+PDLLA+CM – control: $p=0,028$; NBM+AB+CM – control: $p=0,028$). Der autologe Knochen bei den mit PDLLA-Membran augmentierten Defekten führte zwar zu einer leicht höheren Regeneration, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant (NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+PDLLA+CM: $p=0,853$). Die Ergebnisse zwischen den übrigen GBR-Varianten zeigten auch keine statistisch signifikanten Unterschiede (NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,847$; NBM+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=1,000$).

3.3.2 Knochenersatzmaterial

Der Anteil des osseointegrierten Knochenersatzmaterials an der regenerierten Knochenfläche lag bei dem Defekttyp NBM+AB+PDLLA+CM im Durchschnitt bei 4,91 % (Stdabw. 3,11), bei NBM+PDLLA+CM durchschnittlich bei 4,19 % (Stdabw. 4,48). Bei dem Defekttyp NBM+AB+CM betrug der Anteil des Knochenersatzmaterials 6,40 % (Stdabw. 6,05). An manchen Defekten konnten dislozierte Partikel des Augmentats gefunden werden, sodass Knochenersatzmaterial auch in einem Kontrolldefekt histologisch nachgewiesen werden konnte. So lag bei der Kontrollgruppe durchschnittlich ein Anteil von 0,51 %

(Stdabw. 1,14) vor. Die Varianzanalyse ergab hier keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,209$) (Abb. 42).

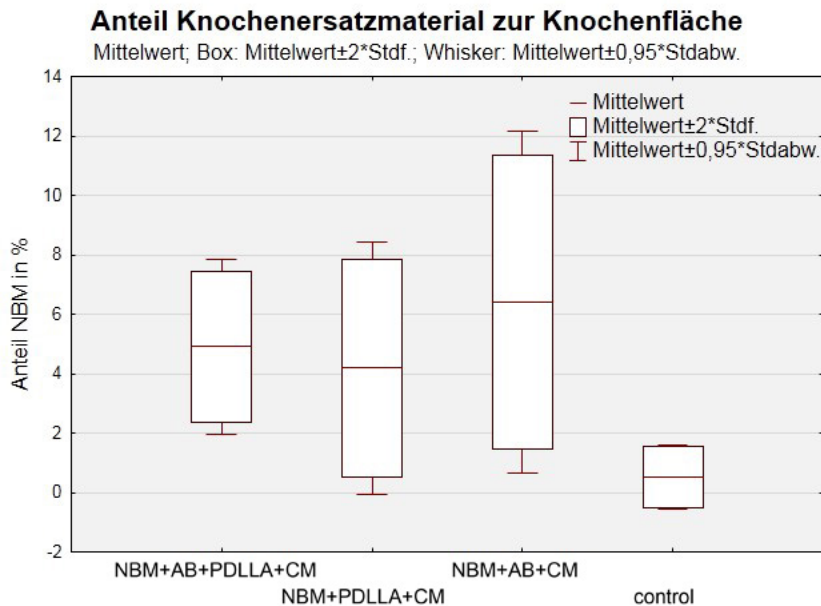


Abb. 42 Prozentualer Anteil des Knochenersatzmaterials zur Knochenfläche

3.3.3 Dichte

Die Dichte der regenerierten Knochenfläche mit Knochenersatzmaterial war bei den mit der GBR therapierten Defekten und der Kontrollgruppe ähnlich hoch, sie unterschied sich in der Varianzanalyse nicht signifikant ($p=0,65$). Die Dichte lag bei den mit Knochenersatzmaterial, autologem Knochen, PDLLA-Membran und Kollagenmembran augmentierten Defekten (NBM+AB+PDLLA+CM) bei 82,60 % (Stdabw. 2,33). Die nur mit Knochenersatzmaterial, PDLLA-Membran und Kollagenmembran therapierten Defekte (NBM+PDLLA+CM) hatten eine Knochendichte (inklusive Knochenersatzmaterial) von 81,72 % (Stdabw. 6,49). Die mit Knochenersatzmaterial und autologem Knochen augmentierten und mit Kollagenmembran bedeckten Defekte (NBM+AB+CM) wiesen eine Dichte des Knochens mit Knochenersatzmaterial von 85,35 % (Stdabw. 1,68) auf. Die Dichte des regenerieren Bereiches der Kontrollgruppe betrug im Durchschnitt 82,68 % (Stdabw. 8,74) (Abb. 43).

Dichte (Anteil Knochenfläche mit Knochenersatzmaterial zur Gesamtfläche)

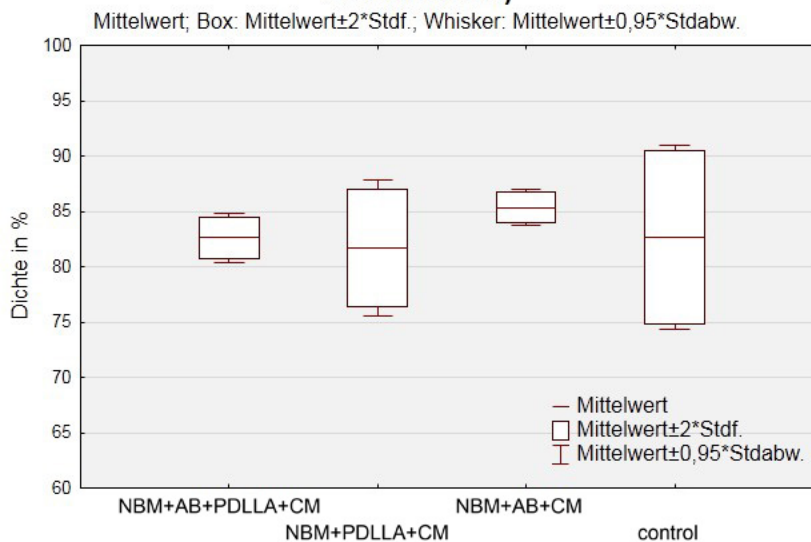


Abb. 43 Dichte der regenerierten Knochenfläche mit Knochenersatzmaterial

Betrachtet man den regenerierten Knochen ohne Knochenersatzmaterial, konnte bei der Kontrollgruppe die höchste Dichte gemessen werden. Sie lag durchschnittlich bei 82,26 % (Stdabw. 8,74). Die Dichte des Knochens ohne Knochenersatzmaterial war bei den mit GBR therapierten Defekten geringfügig niedriger. Sie betrug bei dem Defekttyp NBM+AB+PDLLA+CM durchschnittlich 78,86 % (Stdabw. 3,13), bei NBM+PDLLA+CM 78,46 % (Stdabw. 6,51) und bei dem Defekttyp ohne PDLLA-Membran NBM+AB+CM durchschnittlich 80,45 % (Stdabw. 4,30) (Abb. 44).

Die Varianzanalyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede der untersuchten Defekttypen ($p=0,693$).

Dichte (Anteil Knochenfläche ohne Knochenersatzmaterial zur Gesamtfläche)

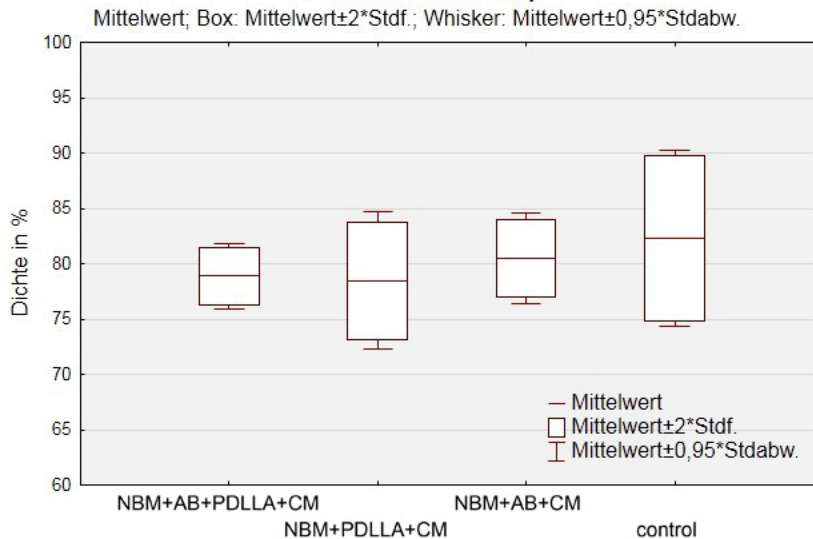


Abb. 44 Dichte der regenerierten Knochenfläche ohne Knochenersatzmaterial

3.3.4 Höhe der Knochenregeneration

Vergleicht man die Höhe der regenerierten Knochenfläche mit dem ursprünglich gesetzten vertikalen Defekt von 8 mm, ist in der Defektumgebung eine generelle vertikale Atrophie in der Beobachtungszeit eingetreten. Ausgehend von der basalen Defektfläche, die bei Defektlegung 8 mm tief lag, war die entsprechende vertikale Höhe in den Referenzpräparaten nach der Einheilzeit durchschnittlich bei 3,91 mm (Stdabw. 0,38) bzw. im Vergleich mit den ursprünglichen 8 mm bei 48,92 % (Stdabw. 6,30).

Um die vertikale Höhe ohne die Atrophie zu ermitteln, wurde auch hier ein Vergleich mit dem jeweiligen Referenzpräparat außerhalb des Defektbereiches durchgeführt. Die maximale vertikale Höhe des regenerierten Knochens betrug bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu dem Referenzpräparat durchschnittlich 57,47 % (Stdabw. 27,92) bzw. 2,44 mm (Stdabw. 1,34). Alle mit der GBR versorgten Defekte wiesen durchschnittlich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine größere vertikale Knochenzunahme auf. Hier konnte kaum ein Verlust der krestalen Höhe im Vergleich zum Referenzpräparat festgestellt werden. Die Höhe der neugebildeten Knochenfläche lag bei den mit PDLLA-Membran therapierten Defekten für NBM+AB+PDLLA+CM bei 99,25 % (Stdabw. 14,72) bzw. 3,87 mm (Stdabw. 0,44) und für NBM+PDLLA+CM bei 102,72 % (Stdabw. 36,33) bzw. 4,29 mm (Stdabw. 1,53). Der Defekttyp, der mit einer Kollagenmembran und ohne PDLLA-

Membran versorgt wurde, regenerierte ebenfalls im Vergleich zum Referenzpräparat nahezu vollständig mit durchschnittlich 97,27 % (Stdabw. 13,02) bzw. 3,41 mm (Stdabw. 0,60) (Abb. 45 und Abb. 46).

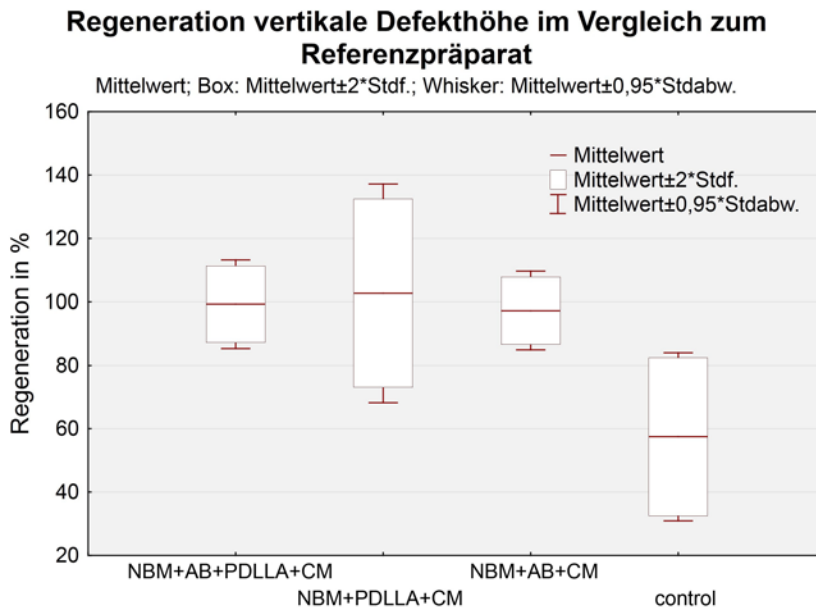


Abb. 45 Vertikale Regeneration im Vergleich zum Referenzpräparat (prozentual)

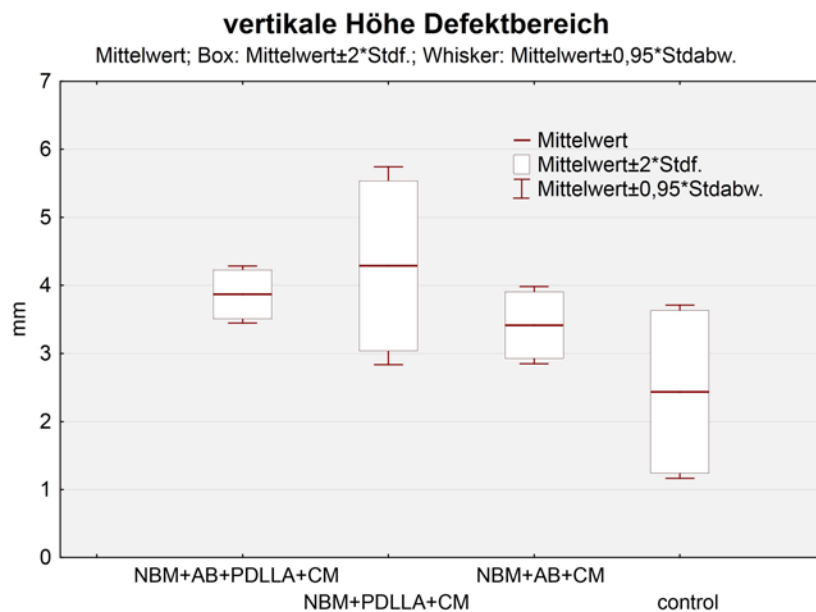


Abb. 46 Vertikale Höhe (absolut)

In der absoluten vertikalen Höhe der neugebildeten Knochenfläche ergab die statistische Varianzanalyse einen signifikanten Unterschied in den untersuchten Werten ($p=0,050$). Im t-Test war der Unterschied zwischen dem Defekttyp mit Knochenersatzmaterial, PDLLA-Membran und Kollagenmembran (NBM+PDLLA+CM) und der Kontrollgruppe statistisch signifikant ($p=0,039$). Die übrigen Werte zeigten keine statistische Signifikanz (NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+PDLLA+CM: $p=0,890$; NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,869$; NBM+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,476$; NBM+AB+PDLLA+CM – control: $p=0,132$; NBM+AB+CM – control: $p=0,394$).

Bei der vertikalen Regeneration im Vergleich zum Referenzpräparat ergaben sich in der Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede.

3.3.5 Breite der regenerierten Knochenfläche

Die maximale horizontale Breite des regenerierten Knochens betrug bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur ursprünglichen Breite des Referenzpräparates durchschnittlich 78,55 % (Stdabw. 21,27) bzw. 6,24 mm (Stdabw. 2,27) absolut. Alle mit der GBR versorgten Defekte wiesen durchschnittlich eine größere Breite auf als die nicht augmentierten Defekte. Die Breite war im Vergleich zum Referenzpräparat im Grunde vollständig regeneriert, wie auch schon bei der zuvor beschriebenen vertikalen Höhe. Die Breite der neugebildeten Knochenfläche lag bei den mit PDLLA-Membran therapierten Defekten für NBM+AB+PDLLA+CM bei 100,34 % (Stdabw. 11,64) bzw. 8,35 mm (Stdabw. 1,08) und für NBM+PDLLA+CM bei 100,70 % (Stdabw. 5,73) bzw. 8,69 mm (Stdabw. 1,63). Der Defekttyp, der mit einer Kollagenmembran und ohne PDLLA-Membran versorgt wurde, regenerierte durchschnittlich mit 98,89 % (Stdabw. 3,61) im Vergleich zum Referenzpräparat, bzw. mit 8,83 mm (Stdabw. 0,72) absolut (Abb. 47, Abb. 48).

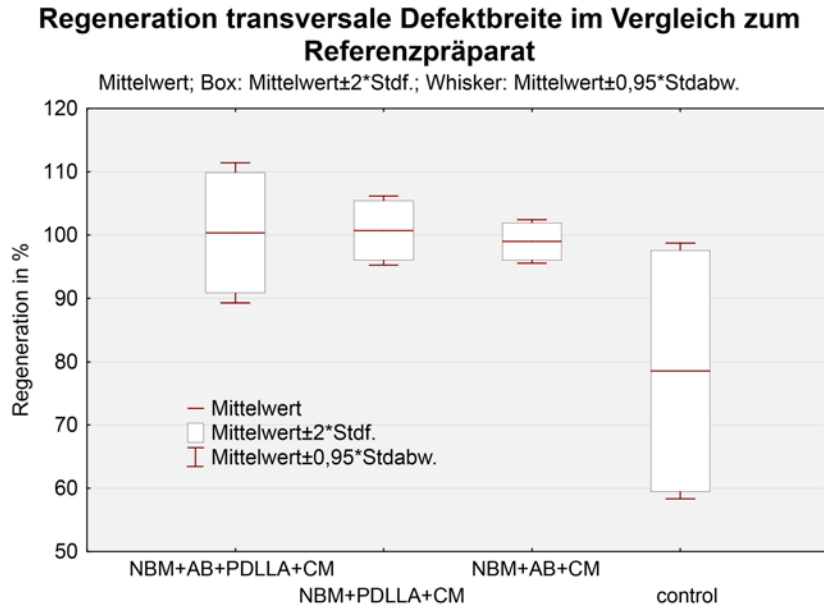


Abb. 47 Transversale Regeneration im Vergleich zum Referenzpräparat (prozentual)

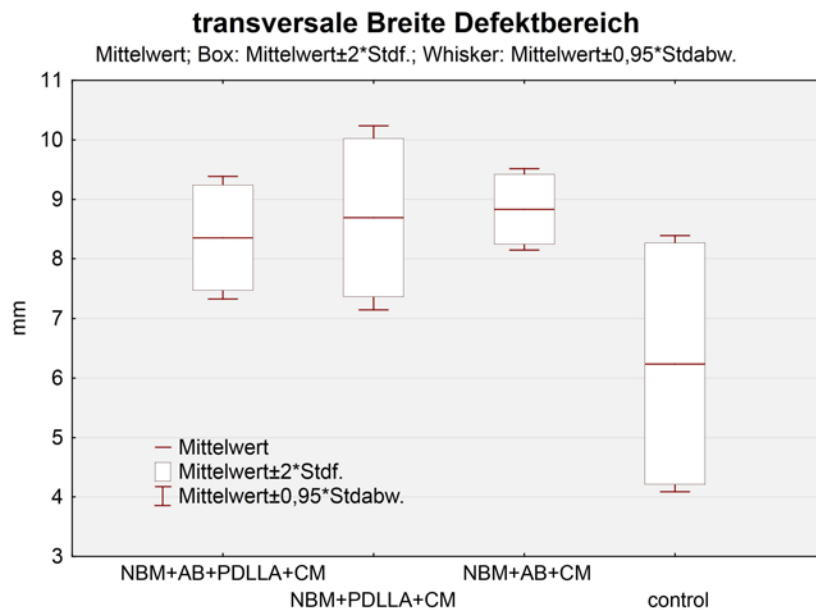


Abb. 48 Transversale Breite (absolut)

In der absoluten horizontalen Breite des regenerierten Defektbereiches ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Unterschied in den untersuchten Werten ($p=0,037$). Im t-Test bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem Defekttyp mit Kollagenmembran, autologem Knochen und Knochenersatzmaterial (NBM+AB+CM) und der Kontrollgruppe ($p=0,044$). Die übrigen Unterschiede waren nicht signifikant unterschiedlich

(NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+PDLLA+CM: $p=0,977$; NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,939$; NBM+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,998$; NBM+AB+PDLLA+CM – control: $p=0,116$; NBM+PDLLA+CM – control: $p=0,057$).

Bei der horizontalen Regeneration ergab sich im Vergleich zum Referenzpräparat in der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied ($p=0,031$). Hier zeigte sich im t-Test der signifikante Unterschied zwischen dem mit PDLLA-Membran und Knochenersatzmaterial (NBM+PDLLA+CM) versorgten Defekt und der Kontrollgruppe ($p=0,046$). Die übrigen Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+PDLLA+CM: $p=1,000$; NBM+AB+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,998$; NBM+PDLLA+CM – NBM+AB+CM: $p=0,995$; NBM+AB+PDLLA+CM – control: $p=0,051$; NBM+AB+CM – control: $p=0,070$).

4 Diskussion

4.1 Versuchsaufbau

Ziel dieser Arbeit war es, die Knochenregeneration nach einer Alveolarkammaugmentation mit einer PDLA-Schalentechnik histologisch und histomorphometrisch zu analysieren. Die Ergebnisse wurden sowohl mit einem Leerdefekt als Kontrollgruppe als auch mit einer wissenschaftlich und klinisch etablierten Augmentationstechnik mit einer Kollagenmembran und einem Gemisch aus autologem Knochen und bovinem Knochenersatzmaterial verglichen. JUNG et al. (2012) untersuchten in ihrer Langzeitstudie über 12-14 Jahre die Überlebensrate von Implantaten, die in einen mit bovinem Knochenersatzmaterial und Kollagenmembran augmentierten Knochen gesetzt wurden, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bei der ausreichend Knochen vorhanden war und keine augmentativen Maßnahmen nötig waren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Überlebensrate der Implantate ergaben (GBR mit Kollagenmembran: 91,9 %, Kontrollgruppe 94,6 %). Auch radiologisch konnten keine signifikanten Unterschiede im Knochenabbau festgestellt werden. Sie schlussfolgerten daraus, dass die GBR mit einer resorbierbaren Kollagenmembran und bovinem Knochenersatzmaterial eine sichere Augmentationstechnik mit guter Prognose darstellt.

Um die histomorphometrischen Ergebnisse der untersuchten Versuchsgruppen vergleichen zu können, musste die Augmentation an standardisierten Defekten stattfinden. Solch ein Vergleich ließ sich in einer humanen Versuchsgruppe aufgrund der individuellen Defekt-konfigurationen nicht realisieren, außerdem wären die histologischen Untersuchungen nicht in diesem Umfang möglich gewesen. Somit wurde die Studie an einem Hundemodell durchgeführt, das bei intraoralen Studien das am häufigsten gewählte Modell darstellt (VIGNOLETTI und ABRAHAMSSON 2012). Es weist im Gegensatz zu anderen Tiermodellen eine große Ähnlichkeit mit der humanen Knochenregeneration auf und stellt daher bei Untersuchungen zur Heilung von Knochendefekten ein sehr gut geeignetes Modell dar (EITEL et al. 1981). Nachteilig gegenüber humanen Probanden ist sicherlich die eingeschränkte postoperative Compliance der Tiere, zum Beispiel in Bezug auf die Schonung des Wundgebietes.

Während der Heilung von Knochendefekten sollten der Defektbereich und das Augmentat nicht belastet werden (KHOURY 2009a). SCANTLEBURY (1993) beschreibt, dass aus-

reichende Stabilität eine der Hauptanforderungen an Membranen zur GBR darstellt, damit dauerhaft ein Raum für die Knochenregeneration geschaffen und aufrechterhalten werden kann. Die vertikale Augmentation mit partikuliertem Knochen bzw. Knochenersatzmaterial stellt sich problematisch dar, weil die Lagestabilität des Augmentats nur bedingt gewährleistet werden kann. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang die Auflagerung von kortiko-spongiösen autologen Knochenblöcken beschrieben, die mit resorbierbaren oder nicht-resorbierbaren Schrauben lagestabil fixiert werden (ANDRAS et al. 2012, SBORDONE et al. 2009). Anstelle von autologen Knochenblöcken werden auch Blöcke aus bovinem Hydroxylapatit erfolgreich zur Augmentation eingesetzt (JUNG et al. 2013). Einen weiteren Forschungsansatz zur Stabilisierung von Knochenersatzmaterial stellt die Augmentation mit partikuliertem Knochenersatzmaterial dar, das in ein degradierbares Polymer eingebettet ist. Untersuchungen zur Augmentation von Alveolarkammdefekten wurden unter anderem mit den Polymeren Polyhydroxybutyrat und Poloxamer 407 durchgeführt. In den Ergebnissen konnte hier jedoch keine verbesserte Knochenregeneration festgestellt werden (CARLO REIS et al. 2013, SCHLIEPHAKE et al. 2014).

In der vorliegenden Untersuchung wurde als Defekttyp ein Sattel-Typ-Defekt gewählt. Es wurde sowohl die bukkale als auch die linguale Knochenkontinuität auf einer mesio-distalen Länge von 10 mm und auf einer vertikalen Höhe von 8 mm unterbrochen. In der Untersuchung konnten in Bezug auf die Knochenregeneration keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit PDLLA- und Kollagenmembran und den nur mit Kollagenmembran versorgten Defekten festgestellt werden, obwohl die PDLLA-Membran eigentlich das Stabilitätskriterium im Vergleich zur Kollagenmembran alleine wesentlich besser erfüllen sollte. Es konnten jedoch keine Belege dafür gefunden werden, dass die größere Stabilität bei dieser Defektkonfiguration einen Vorteil für die Knochenregeneration mit sich bringt. Vermutlich konnte das Augmentat aus bovinem Knochenersatzmaterial und autologem Knochen der Kollagenmembran eine ausreichend stabile Form vorgeben. KHOURY (2009b) beschreibt eine Schalenteknik, die mit dünnen kortikalen Knochenlamellen dreidimensionale Knochendefekte, also laterale und vertikale Einbrüche, rekonstruiert. Die Hohlräume werden mit partikuliertem autologen Knochen gefüllt. Die Schale bietet dem Augmentat eine deutlich bessere Lagestabilität als dies eine Kollagenmembran alleine könnte. Die Vorteile der stabileren PDLLA-Membran sollten bei der Regeneration solcher 3-D-Defekte weiterführend untersucht werden.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 PDLLA und histologische Ergebnisse

Resorbierbare Polymere haben heute in der Medizin vielfältige Anwendungsmöglichkeiten. Als bioresorbierbar gelten Materialien, die vom Organismus in ihre molekularen Bestandteile zerteilt und entweder in den metabolischen Kreislauf eingeschleust oder auf natürlichem Weg ausgeschieden werden können. Polylaktide und Polyglykoxide zählen zu den aliphatischen Polyestern und finden aufgrund der guten Bioresorbierbarkeit häufige medizinische Anwendung (VERT 1989). Sie werden als Nahtmaterialien (VIINIKAINEN et al. 2009), in der Osteosynthese und in der *guided bone regeneration* als Schrauben, Platten, Pins und Nägel (CRISTOFARO et al. 2009, KRAAN et al. 2013) oder in der Pharmakologie zur gesteuerten Wirkstofffreisetzung verwendet (JABBARI et al. 2013). Aufgrund der Isomerie der Milchsäure kann man zwischen den beiden Enantiomeren D- und L-Milchsäure unterscheiden (ZEECK et al. 2006). Aus den verschiedenen Monomeren lassen sich beliebig viele Varianten von Polymeren herstellen, die sich je nach Verhältnis und Herstellungsverfahren in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften unterscheiden (GERLACH 2000). Es lassen sich auch Kopolymere, z.B. zwischen Laktiden und Glykoliden, herstellen (ASTETE und SABLIOV 2006). Je nach Herstellungsverfahren und Mischungsverhältnis der Monomere entstehen im Polylaktid kristalline Strukturen. BERGSMA et al. (1995) konnten bei Patienten 3,5-5,7 Jahre nach einer Frakturversorgung des Os zygomaticum mit PLLA-Osteosyntheseplatten eine Schwellung im Bereich der Implantation feststellen. Die kristallinen Anteile degradieren wesentlich langsamer, da sie hydrolytisch schwieriger gespalten werden können (PISTNER et al. 1993a, PISTNER et al. 1993b). BERGSMA et al. (1993) zeigten bereits, dass kristalline Überreste im Zytoplasma verschiedener Zellen innerhalb des Entzündungsgewebes gefunden werden konnten und eine Ursache für Fremdkörperreaktionen darstellen könnten. Sie untersuchten bei den Patienten die Schwellungen und konnten hier Überreste von Polylaktid finden, die bindegewebig abgekapselt waren. Die mikroskopische Auswertung zeigte auch hier neben dem Granulationsgewebe Anteile von kristallinem Polylaktid. Die in dieser Untersuchung verwendete amorphe PDLLA-Membran zeigte im Gewebe keine Anzeichen von Schwellungen oder Entzündungsreaktionen, die auf kristalline Strukturen zurückzuführen waren.

DÜCHTING (2009) beobachtete in seiner In-Vitro-Studie mit einer PDLLA-Membran einen deutlichen Abfall des pH-Wertes der Pufferlösung zwischen dem 3. und 12. Monat.

Der pH-Wert sank von einem Ausgangswert von 7,4 nach 3 Monaten auf 7,39 und nach 12 Monaten auf 4,42. HEIDEMANN et al. (2002) beobachteten ebenfalls einen Abfall des pH-Wertes In-Vivo. So fiel der pH-Wert innerhalb der 1. Woche bis hin zur 6. Woche nach Implantation um $1 \pm 0,11$. Begleitet wurde der pH-Abfall von einer sichtbaren ödematösen Schwellung bei 54 % der Versuchstiere. In dieser Studie konnte keine Reaktion des umliegenden Gewebes auf den Abfall des pH-Wertes festgestellt werden. Die histologische Untersuchung zeigte keine Anzeichen für eine ödematöse Schwellung, wie sie von HEIDEMANN et al. (2002) teilweise beobachtet wurden. Allerdings fand die Untersuchung nur über einen Zeitraum von 14 Wochen statt. DÜCHTING (2009) stellte den größten Abfall des pH-Wertes zwischen dem 3. und 12. Monat fest. Daher ist die Aussagekraft dieser Studie in Bezug auf Gewebereaktionen durch einen degradationsbedingten veränderten pH-Wert eingeschränkt zu betrachten.

Der Stabilitätsverlauf einer resorbierbaren Membran ist in Bezug auf die GBR ein relevanter Gesichtspunkt. SCHLIEPHAKE und KRACHT (1997) untersuchten zur vertikalen Alveolarkammaugmentation eine 0,2 mm starke Poly-(D,L-)Laktid-co-trimethylen-carbonat-Membran (Verhältnis 7:3). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass nach 3 bzw. 5 Monaten die Membranen bereits vollständig resorbiert waren und die Anforderung, eine ausreichende Raumstabilität zur Knochenregeneration zu gewährleisten, nicht erfüllt werden konnte. HÜRZELER et al. (1997) kamen in ihrer Untersuchung zu ähnlichen Ergebnissen mit einer bioresorbierbaren Membran, bei der die degradationsbedingt verminderte Volumenstabilität einen negativen Einfluss auf die Knochenneubildung hatte. Bei den in dieser Arbeit verwendeten amorphen Poly-(D,L-)Laktid-Membranen konnten nach einem Beobachtungszeitraum von 14 Wochen zumindest mikroskopisch keine ausgeprägten Degradationen festgestellt werden. DÜCHTING (2009) untersuchte in einer In-Vitro-Studie die Degradation der in dieser Untersuchung verwendenden Poly-(D,L-)Laktid-Membran. Die Ausgangsmolmassen betragen bei der PDLLA-Membran im Mittel 64900 g/mol. Bei einem pH-Wert von 7,4 betrug die mittlere Molmasse nach 3 Monaten noch 52700 g/mol. Nach 12 Monaten Beobachtungszeit reduzierte sich die mittlere Molmasse auf durchschnittlich 2150 g/mol. Bei einem pH-Wert von 5,0 war die Reduktion noch deutlicher auf einen Molmassenmittelwert von 550 g/mol. Die Membran war nach einem Jahr im Grunde vollständig degradiert. Die In-Vitro Ergebnisse von DÜCHTING (2009) konnten bezüglich der Degradation insofern bestätigt werden, als histologisch keine Anzeichen für Resorptionen der Membran nach 14 Wochen zu erkennen waren. Ein längerer Beobachtungszeit-

raum der In-Vivo Degradation der PDLA-Membran könnte hier weiterführende Ergebnisse bezüglich der Stabilität bringen.

Während der Einheilzeit wurde an drei Defekten eine Dehiszenz der PDLA-Membran beobachtet. Bei Dehiszenzen besteht die Gefahr einer Infektion der Defektregion, die zu einem Verlust des Augmentats führen kann (CHIAPASCO und ZANIBONI 2011). Die in dieser Arbeit untersuchten Dehiszenzen zeigten histologisch lediglich lokalisierte Entzündungsreaktionen im Bereich der Perforation. Eine generalisierte Infektion des Augmentats konnte nicht beobachtet werden. Es konnte bei den Defekten mit Dehiszenzen ebenfalls eine gewellte Form der Membran festgestellt werden. Wie diese Verformung bei der mit Pins lagestabil befestigten PDLA-Membran entstehen konnte, ließ sich nicht konkret ermitteln. Obwohl die Fütterung der Versuchstiere ausschließlich aus weicher Nahrung und Wasser bestand, haben die Versuchstiere vermutlich einen Druck auf die augmentierte Region ausgeübt, der zu der Deformation führte. Ob die Degradation und die Abnahme der Molmasse (DÜCHTING 2009) einen Einfluss auf die festgestellte Verformung hat, konnte nicht geklärt werden. Die Verformung scheint jedoch mit dem Dehiszenzrisiko zu korrelieren, da an den übrigen, korrekt liegenden PDLA-Membranen keine Dehiszenzen beobachtet werden konnten. Bei den übrigen Defekten konnten während der Einheilzeit klinisch keine Wundheilungsstörungen beobachtet werden. Bei der humanen Anwendung der PDLA-Membran ist eine solche Deformation nicht zu erwarten, wenn die postoperative Schonung des augmentierten Bereiches befolgt wird.

Zur Augmentation des Defektes ist ein xenogenes Knochenersatzmaterial bovinen Ursprungs verwendet worden. Diverse Studien bestätigten eine gute Biokompatibilität und Osseointegration des Knochenersatzmaterials (BERGLUNDH und LINDHE 1997, KURKCU et al. 2012, TRAINI et al. 2007). Auch in dieser Studie zeigten die Partikel im neu gebildeten Knochen eine sehr gute Osseointegration. Ein Teil der Defekte wurde mit einem Gemisch aus Knochenersatzmaterial und autologem Knochen aufgebaut. Autologer Knochen gilt aufgrund der osteoinduktiven und osteogenen Eigenschaften nach wie vor als das optimale Augmentationsmaterial (RENTSCH et al. 2012). In Bezug auf die neugebildete Knochenfläche konnte in dieser Untersuchung jedoch keine verbesserte Regeneration festgestellt werden.

Bei einzelnen Defekten wurden lateral dislozierte Partikel des Knochenersatzmaterials gefunden. Die Mobilität des Granulats führte zum Teil zu erheblichen Resorptionen des

Knochens außerhalb des ursprünglichen Defektes. Die histologische Untersuchung zeigte in diesen Bereichen mehrkernige Riesenzellen in Resorptionslakunen. Die Beweglichkeit der Partikel scheint die osteoklastische Aktivität induziert zu haben. Somit ist zu schlussfolgern, dass ein nicht lagestabiles Augmentat nicht nur die Regeneration des Defektes negativ beeinflussen kann, sondern durch die Mobilität im subperiostalen Raum auch zu ausgeprägten Resorptionen des vorhandenen Knochen führen kann. Die Stabilität des Augmentats ist ein wichtiger Faktor, der diese Komplikation verhindern kann. So wurden die lateralen Resorptionen ausschließlich bei den Defekten gefunden, die ohne PDLLA-Membran augmentiert wurden. Die PDLLA-Membran wurde mit den Ultraschallaktivierten Pins fest mit dem Knochen verankert und bildet eine Schale für das partikulierte Augmentat. Dadurch sind das Knochenersatzmaterial und der autologe Knochen gegen laterale Dislokationen besser gesichert. Hier scheint die erhöhte Stabilität der Membran eine Dislokation des Augmentats und der damit verbundenen lateralen Resorption verhindert zu haben.

4.2.2 Histomorphometrische Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Untersuchung konnten zeigen, dass die Schalenteknik mit einer PDLLA-Membran eine erfolgreiche Methode zur lokalisierten Alveolarkammaugmentation darstellt. Die chirurgische Anwendung der PDLLA-Membranen und Pins erfolgte komplikationsfrei. Zur histomorphometrischen Analyse der Defekte wurden die Flächen der histologischen Präparate ausgewertet. Es wurde je Defektbereich der Mittelwert von fünf histologischen Querschnitten ermittelt, um vergleichbare Werte der untersuchten Verfahren zu erlangen. Die Ergebnisse wurden anschließend statistisch analysiert. Im Hinblick auf die statistische Aussagekraft der Ergebnisse ist zu beachten, dass eine relativ geringe Anzahl von nur sechs Versuchstieren untersucht wurde.

In Bezug auf den neugebildeten Knochen konnte gezeigt werden, dass alle untersuchten GBR-Methoden vergleichbare Ergebnisse zeigten. Die Knochenregeneration war bei den mit PDLLA-Membran augmentierten Defekten durchschnittlich geringfügig höher, jedoch konnten zwischen den GBR-Methoden statistisch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Regeneration der Kontrollgruppe war insgesamt niedriger. Der Unterschied zwischen den mit PDLLA-Membran augmentierten Defekten und den Leerdefekten war statistisch signifikant. Der Vergleich mit den Bereichen außerhalb der Defekte zeigte bei allen GBR-Methoden eine nahezu vollständige Regeneration. Es lässt sich schlussfol-

gern, dass mit den untersuchten Methoden eine verlässliche Knochenregeneration zu erreichen ist.

In der Implantologie stellt die Primärstabilität des Implantats ein wichtiges Kriterium zur erfolgreichen knöchernen Einheilung dar (GREENSTEIN et al. 2008, SMITH und TARNOW 2013). POMMER et al. (2014) analysierten in ihrer Studie verschiedene Kriterien, die die Primärstabilität von Implantaten beeinflussen. Sie untersuchten im atrophierten Oberkiefer den Einfluss der Knochenhöhe, des Implantatdurchmessers und der Knochendichte in Bezug auf den Eindrehwiderstand und die Stabilität mit einer Resonanzfrequenzanalyse und einem Periotest. Sie konnten zeigen, dass die Knochendichte einen signifikanten Einfluss auf die Stabilität des Implantats hat und das Hauptkriterium für ein primär stabiles Implantat darstellt, wohingegen die Knochenhöhe und der Implantatdurchmesser eine untergeordnete Rolle spielen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Knochendichte histomorphometrisch ermittelt. Die Ergebnisse zeigten eine Knochendichte in den mit PDLLA-Membran augmentierten Defekten von 82,60 % (NBM+AB+PDLLA+CM) bzw. 81,72 % ohne autologen Knochen (NBM+PDLLA+CM). Die weiteren untersuchten Gruppen wiesen eine Dichte von 85,35 % (NBM+AB+CM) und 82,68 % für die Kontrollgruppe auf. Betrachtet man die Knochenfläche ohne Knochenersatzmaterial, ergaben sich leicht reduzierte Werte: 78,86 % (NBM+AB+PDLLA+CM); 78,46 % (NBM+PDLLA +CM); 80,45% (NBM+AB+CM); 82,26 % (control). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen festgestellt werden. Die Knochendichte in den vergleichbaren Arealen der Referenzpräparate im gesunden Knochen lag bei 73,00 %. Die Ergebnisse zeigen, dass mit den untersuchten GBR-Methoden in dieser Studie eine hohe Knochendichte zu erreichen ist.

4.3 Ausblick

Bei den augmentativen Maßnahmen stellt der vertikale Knochenaufbau nach wie vor eine große Herausforderung dar. Es werden in der Literatur unterschiedliche Ansätze beschrieben, wie die Defekte rekonstruiert werden können (DRAENERT et al. 2014). Es hat sich jedoch noch keine Augmentationstechnik gefunden, die alle Anforderungen optimal erfüllt. Die Rekonstruktion mit resorbierbaren Polylaktid-Membranen unterstützt die dreidimensionale Stabilität des Augmentats, die ein wichtiges Kriterium zur erfolgreichen Knochen-

regeneration darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass eine Augmentation mit einer PDLLA-Membran erfolgreich durchzuführen ist und alle untersuchten GBR-Methoden dieser Studie zu vergleichbaren Knochenregenerationen führen. Bezüglich der Möglichkeiten der PDLLA-Membran sind weitere Untersuchungen mit komplexeren Defektsituationen interessant, wo zum Beispiel eine kombiniert laterale und vertikale Augmentation bei einem abgeheilten Defekt mit intakter Kompakta durchgeführt werden könnte. Hier sollten die Stabilitätsvorteile der PDLLA-Membran weiterführend untersucht werden.

Einen weiteren Forschungsbereich stellt die Anwendung von bioaktiven Membranen dar. CARIDADE et al. (2012) untersuchten ein Komposit aus PDLLA und bioaktivem Glas. Ihre In-Vitro-Studie zeigte vielversprechende Ergebnisse bezüglich einer größeren Zelladhärenz von Osteoblasten-ähnlichen Zellen an der bioaktiven Oberfläche der Membran. Hier sind weitere In-Vivo-Studien abzuwarten, um beurteilen zu können, inwiefern bioaktive PDLLA-Membranen die Knochenregeneration weiter unterstützen können.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden tierexperimentellen Studie war es, die Regeneration in Knochendefekten zu beurteilen, die mit einer Schalentchnik aus einer 0,1 mm starken Poly-(D,L-)Laktid-Membran und bovinem Knochenersatzmaterial bzw. einem Gemisch aus partikuliertem autologen Knochen und bovinem Knochenersatzmaterial augmentiert wurden. Zum Vergleich wurde zur Defektrekonstruktion eine weitere GBR-Methode angewandt, bei der die Augmentation mit einem Gemisch aus partikuliertem autologen Knochen und bovinem Knochenersatzmaterial und eine Abdeckung mit einer Kollagenmembran stattfand. Als vierte Versuchsgruppe wurde ein Leerdefekt ohne rekonstruktive Maßnahmen untersucht. Es folgte eine klinische, histologische und histomorphometrische Auswertung nach einem Beobachtungszeitraum von 14 Wochen.

Die histologische Auswertung zeigte eine sehr gute Osseointegration des bovinen Knochenersatzmaterials. Bei einigen Defekten konnten dislozierte Partikel von Knochenersatzmaterial gefunden werden, die partiell zu Resorptionen des gesunden Knochens führten. Diese Komplikation konnte bei den mit der Schalentchnik augmentierten Defekten nicht festgestellt werden, was vermutlich auf die höhere Stabilität des Augmentats durch die größere Festigkeit der mit Pins befestigten PDLLA-Membran zurückzuführen ist.

Die histomorphometrische Auswertung zeigte in Bezug auf die Knochenneubildung, dass alle angewandten GBR-Methoden zu einer vergleichbaren Regeneration des Defektes führten. Die mit der PDLLA-Membran versorgten Defekte wiesen eine leicht höhere Knochenneubildung auf, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen der Kontrollgruppe und den mit PDLLA-Membran augmentierten Defekten. Die Analyse der Defektbereiche mit den jeweiligen Referenzpräparaten im gesunden Knochen zeigte für die augmentierten Defekte eine praktisch vollständige Regeneration. In der statistischen Analyse ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen GBR-Methoden feststellen. Im Vergleich mit dem Referenzpräparat lag die Regeneration der Kontrolldefekte signifikant niedriger. Im Hinblick auf die jeweilige Dichte des neugebildeten Knochens konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen festgestellt werden.

6 Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1 Klassifikation Membranen (DIMITRIOU et al. 2012)</i>	14
<i>Tab. 2 Einteilung der Augmentatmaterialien nach ihrer Herkunft (modifiziert nach Kübler (1997))</i>	16
<i>Tab. 3 Klassifikation von Knochentransplantaten nach ihrer Zusammensetzung und ihrer biologischen Wertigkeit (Rentsch et al. 2012)</i>	18
<i>Tab. 4 Übersicht Defektversorgung</i>	31

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Chemischer Aufbau PDLLA.....	19
Abb. 2 Schematische Darstellung der Augmentationstechnik mit PDLLA-Membran: Alveolarknochen, Augmentat, PDLLA-Membran, ultraschallaktivierter PDLLA-Pin, Kollagenmembran.....	21
Abb. 3 Versuchsplanung.....	24
Abb. 4 Eingebrachter Pin mit verschweißter Membran, SonicWelder RX, PDLLA-Pin, Alveolarknochen, PDLLA-Membran.....	27
Abb. 5 Alveolarfortsatz nach Abheilung der Extraktionsalveolen.....	30
Abb. 6 Standardisierte Defektlegung.....	30
Abb. 7 Defektversorgung mit PDLLA-Membran, Knochenersatzmaterial und Kollagenmembran.....	32
Abb. 8 Digitalisierung mit dem System Olympus dotSlide SL.....	35
Abb. 9 Markierung der Defektgrenze zwischen neugebildetem und ursprünglich vorhandenem Knochen	38
Abb. 10 Markierung des Bio-Oss-Granulats innerhalb des regenerierten Knochens.....	38
Abb. 11 Regenerierte Knochenfläche ohne Knochenersatzmaterial.....	38
Abb. 12 Ausgeschnittenes Bio-Oss-Granulat aus regenerierter Knochenfläche.....	38
Abb. 13 Referenzpräparat.....	39
Abb. 14 Gescannte Mikrometerskala und Berechnung der Pixellänge.....	40
Abb. 15 Ohne Segmentierung, mit Schwellenwertoperatoren und Histogramm.....	41
Abb. 16 Partielle Segmentierung, mit Schwellenwertoperatoren und Histogramm.....	41
Abb. 17 Vollständig segmentiert, mit Schwellenwertoperatoren und Histogramm.....	41
Abb. 18 Segmentiertes Binärbild.....	42
Abb. 19 Messung der Defektausdehnung in horizontaler und vertikaler Ebene.....	43
Abb. 20 Klinisch reizlose Verhältnisse nach geschlossener Einheilung.....	45
Abb. 21 Entzündungsreaktion nach PDLLA- Dehiszenz.....	45
Abb. 22 Kontrollgruppe.....	46
Abb. 23 NBM+AB+CM.....	46
Abb. 24 NBM+PDLLA+CM.....	46
Abb. 25 NBM+AB+PDLLA+CM.....	46
Abb. 26 Osseointegriertes Knochenersatzmaterial, neugebildetes Knochengewebe, ursprüngliches Knochengewebe, Defektgrenze.....	47
Abb. 27 Osseointegriertes Knochenersatzmaterial, bindegewebig umgebenes Knochenersatzmaterial.....	47
Abb. 28 Disloziertes Knochenersatzmaterial im Kontrolldefekt mit ausgeprägten Resorptionen.....	48
Abb. 29 Disloziertes Knochenersatzmaterial mit Resorptionen.....	49
Abb. 30 Ausschnitt aus Abb. 29: mehrkernige Riesenzellen in Resorptionslakunen.....	49
Abb. 31 Knochenersatzmaterial, mehrkernige Riesenzellen in Resorptionslakunen.....	49
Abb. 32 Dehiszenz der PDLLA-Membran.....	50

<i>Abb. 33 Dehiszenz der PDLLA-Membran.....</i>	<i>50</i>
<i>Abb. 34 Dehiszenz der PDLLA-Membran mit Zeichen einer Entzündungsreaktion; disloziertes Knochenersatzmaterial, erhöhte Anzahl an Granulozyten.....</i>	<i>50</i>
<i>Abb. 35 Verformte PDLLA-Membran</i>	<i>51</i>
<i>Abb. 36 Ausschnitt aus Abb. 35: Anlagerung von neugebildetem Knochen an PDLLA-Membran ohne Anzeichen von Entzündungsreaktionen</i>	<i>51</i>
<i>Abb. 37 Laterale Knochenneubildung.....</i>	<i>51</i>
<i>Abb. 38 Defektversorgung mit NBM+PDLLA+CM; neugebildeter Knochen, ursprüngliche Knochensubstanz, PDLLA-Membran, Kollagenmembran.....</i>	<i>52</i>
<i>Abb. 39 Regenerierte Knochenfläche</i>	<i>53</i>
<i>Abb. 40 Regenerierte Knochenfläche mit osseointegriertem Knochenersatzmaterial</i>	<i>55</i>
<i>Abb. 41 Prozentuale Regeneration der Knochenfläche mit Knochenersatzmaterial im Vergleich zur Knochenfläche des Referenzpräparates</i>	<i>56</i>
<i>Abb. 42 Prozentualer Anteil des Knochenersatzmaterials zur Knochenfläche</i>	<i>57</i>
<i>Abb. 43 Dichte der regenerierten Knochenfläche mit Knochenersatzmaterial</i>	<i>58</i>
<i>Abb. 44 Dichte der regenerierten Knochenfläche ohne Knochenersatzmaterial</i>	<i>59</i>
<i>Abb. 45 Vertikale Regeneration im Vergleich zum Referenzpräparat (prozentual)</i>	<i>60</i>
<i>Abb. 46 Vertikale Höhe (absolut)</i>	<i>60</i>
<i>Abb. 47 Transversale Regeneration im Vergleich zum Referenzpräparat (prozentual)</i>	<i>62</i>
<i>Abb. 48 Transversale Breite (absolut).....</i>	<i>62</i>

8 Literaturverzeichnis

Aaboe M, Pinholt EM, Hjørting-hansen E, Solheim E, Praetorius F (1993): Guided tissue regeneration using degradable and nondegradable membranes in rabbit tibia. *Clin Oral Implants Res* 4, 172-176

Albrektsson T, Johansson C (2001): Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 10 Suppl 2, 96-101

Andras D, Tamas H, Zsolt N, Sandor B (2012): Comparison of autologous bone graft remodeling from different donor sites in the jaws using cone beam computed tomography. *Fogorv Sz* 105, 91-98

Araujo M, Lindhe J: The Edentulous Alveolar Ridge. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Hrsg. v. Lindhe J, Lang NP, Karring T, 5th Edition; Blackwell Munksgaard, Oxford, UK 2008, 50-68

Astete CE, Sabliov CM (2006): Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles. *J Biomater Sci Polym Ed* 17, 247-289

Baud'huin M, Lamoureux F, Duplomb L, Redini F, Heymann D (2007): RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cell Mol Life Sci* 64, 2334-2350

Bauer TW, Muschler GF (2000): Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res* 371, 10-27

Berglundh T, Lindhe J (1997): Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 8, 117-124

Bergsma JE, Rozema FR, Bos RR, de Bruijn WC (1993): Foreign body reactions to resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 51, 666-670

Bergsma JE, de Bruijn WC, Rozema FR, Bos RR, Boering G (1995): Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. *Biomaterials* 16, 25-31

Bostman O, Hirvensalo E, Mäkinen J, Rokkanen P (1990): Foreign-body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers. *J Bone Joint Surg Br* 72, 592-596

Boyne P (1964): Regeneration of alveolar bone beneath cellulose acetate filter implants. *J Dent Res* 43, 827

Branemark PI (1983): Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent* 50, 399-410

Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, Ohman A (1977): Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 16, 1-132

Budras K: Zunge mit Zungenmuskeln und N. hypoglossus (XII), Speicheldrüsel und Gebiss. In: *Atlas der Anatomie des Hundes: Lehrbuch für Tierärzte und Studierende*. Hrsg. v. Budras K, Fricke W, Richter R, 8. Auflage; Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover 2007, 104-105

Buijs GJ, van der Houwen EB, Stegenga B, Verkerke GJ, Bos RR (2009): Mechanical strength and stiffness of the biodegradable SonicWeld Rx osteofixation system. *J Oral Maxillofac Surg* 67, 782-787

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

Buser D, Bragger U, Lang NP, Nyman S (1990): Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1, 22-32

Caridade SG, Merino EG, Martins GV, Luz GM, Alves NM, Mano JF (2012): Membranes of poly(DL-lactic acid)/Bioglass® with asymmetric bioactivity for biomedical applications. *J Bioact Compat Polym* 27, 429-440

Carlo Reis EC, Borges AP, Del Carlo RJ, Oliveira PM, Sepulveda RV, Fernandes NA, Martins LM, Carvalho TB (2013): Guided tissue regeneration using rigid absorbable membranes in the dog model of chronic furcation defect. *Acta Odontol Scand* 71, 372-380

Cawood JI, Howell RA (1988): A classification of the edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17, 232-236

Chiapasco M, Zaniboni M (2011): Failures in jaw reconstructive surgery with autogenous onlay bone grafts for pre-implant purposes: incidence, prevention and management of complications. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 23, 1-15, v

Cho PW, Burton RG, Gratton D, Cho JH (2011): Biomechanical study of SonicWeld Rx pin in cortical bone graft layering technique. *J Oral Maxillofac Surg* 69, 1519-1524

Cordaro L, Terheyden H: Ridge Augmentation Procedures in Implant Patients. In: *ITI Treatment Guide Vol 7*. Hrsg. v. Cordaro L, Terheyden H, u.a., 1. Auflage; Quintessence, Berlin 2014, 1-4

Cordaro L, Torsello F, Miuccio MT, di Torresanto VM, Eliopoulos D (2011): Mandibular bone harvesting for alveolar reconstruction and implant placement: subjective and objective cross-sectional evaluation of donor and recipient site up to 4 years. *Clin Oral Implants Res* 22, 1320-1326

Cristofaro MG, Giudice A, Amantea M, Giudice M (2009): A new system of resorbable rigid three-dimensional fixation using ultrasounds (Sonic Weld Rx + Sonic Pins Rx) adopted in craniofacial traumatology: the author's experience. *Int J Maxillofac Surg* 20, 47-53

Cutright DE, Hunsuck EE (1971): Tissue reaction to the biodegradable polylactic acid suture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 31, 134-139

Dahl LK (1952): A simple and sensitive histochemical method for calcium. *Proc Soc Exp Biol Med* 80, 474-479

Dahlin C, Linde A, Gottlow J, Nyman S (1988): Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 81, 672-676

Delloye C, Cnockaert N, Cornu O (2003): Bone substitutes in 2003: an overview. *Acta Orthop Belg* 69, 1-8

Dimitriou R, Mataliotakis GI, Calori GM, Giannoudis PV (2012): The role of barrier membranes for guided bone regeneration and restoration of large bone defects: current experimental and clinical evidence. *BMC Med* 10, 81

Donath K, Breuner G (1982): A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Sage-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 11, 318-326

Draenert FG, Huetzen D, Neff A, Mueller WE (2014): Vertical bone augmentation procedures: Basics and techniques in dental implantology. *J Biomed Mater Res A* 102, 1605-1613

Düchting J: Chemische und mechanische Eigenschaften bioresorbierbarer Osteosyntheseplatten nach in-vitro Degradation. *Med. Diss. Rostock 2009*

Ducy P, Schinke T, Karsenty G (2000): The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 289, 1501-1504

Eckelt U, Nitsche M, Muller A, Pilling E, Pinzer T, Roesner D (2007): Ultrasound aided pin fixation of biodegradable osteosynthetic materials in cranioplasty for infants with craniosynostosis. *J Craniomaxillofac Surg* 35, 218-221

Eickhoff M: Kieferknochen. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde bei Klein- und Heimtieren, 1. Auflage; Enke, Stuttgart 2005

Eitel F, Klapp F, Jacobson W, Schweiberer L (1981): Bone regeneration in animals and in man. A contribution to understanding the relative value of animal experiments to human pathophysiology. *Arch Orthop Trauma Surg* 99, 59-64

Elias HG: Poly(lactid). Band 3: Makromoleküle (Industrielle Polymere und Synthesen), 6. Auflage; John Wiley & Sons, Weinheim 2001

Endres H, Siebert-Raths A: Polylactide (PLA). Technische Polymere, Carl Hanser Verlag, München 2009

Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P (2009): Interventions for replacing missing teeth: horizontal and vertical bone

augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev* CD003607

Farndale RW, Sixma JJ, Barnes MJ, de Groot PG (2004): The role of collagen in thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost* 2, 561-573

Frost HM (1991): Some ABC's of skeletal pathophysiology. 7. Tissue mechanisms controlling bone mass. *Calcif Tissue Int* 49, 303-304

Gerlach KL (2000): Resorbable polymers as osteosynthesis material. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4 Suppl 1, S91-102

Gielkens PF, Schortinghuis J, de Jong JR, Raghoobar GM, Stegenga B, Bos RR (2008): Vivosorb, Bio-Gide, and Gore-Tex as barrier membranes in rat mandibular defects: an evaluation by microradiography and micro-CT. *Clin Oral Implants Res* 19, 516-521

Gilmore SK, Whitson SW, Bowers DE, Jr. (1986): A simple method using alizarin red S for the detection of calcium in epoxy resin embedded tissue. *Stain Technol* 61, 89-92

Gottlow J (1993): Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: initial healing and long-term results. *J Periodontol* 64, 1157-1165

Greenstein G, Cavallaro J, Romanos G, Tarnow D (2008): Clinical recommendations for avoiding and managing surgical complications associated with implant dentistry: a review. *J Periodontol* 79, 1317-1329

Hahn W: Physiologie des Knochens. In: *Knochenaufbau in der zahnärztlichen Implantologie*. Hrsg. v. Hahn W, Klotz S, Gruber R, 1. Auflage; Spitta Verlag, Balingen 2008, 9-26

Hämmerle CH, Jung RE (2003): Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol 2000* 33, 36-53

Hämmerle CH, Jung RE, Yaman D, Lang NP (2008): Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: a report of twelve consecutive cases. *Clin Oral Implants Res* 19, 19-25

Hansson S, Halldin A (2012): Alveolar ridge resorption after tooth extraction: A consequence of a fundamental principle of bone physiology. *J Dent Biomech* 3,

Heidemann W, Jeschkeit S, Ruffieux K, Fischer JH, Wagner M, Kruger G, Wintermantel E, Gerlach KL (2001): Degradation of poly(D,L)lactide implants with or without addition of calciumphosphates in vivo. *Biomaterials* 22, 2371-2381

Heidemann W, Jeschkeit-Schubbert S, Ruffieux K, Fischer JH, Jung H, Krueger G, Wintermantel E, Gerlach KL (2002): pH-stabilization of predegraded PDLA by an admixture of water-soluble sodiumhydrogenphosphate--results of an in vitro- and in vivo-study. *Biomaterials* 23, 3567-3574

- Hjorting-Hansen E, Andreasen JO (1971):** Incomplete bone healing of experimental cavities in dog mandibles. *Br J Oral Surg* 9, 33-40
- Hofmann A, Mattyasovszky SG, Brüning C, Ritz U, Mehling I, Meurer A, Rommens PM (2009):** Osteoblasten. *Orthopade* 38, 1009-1019
- Horton HR, Moran LA, Scrimgeour KG, Rawn JD, Perry MD:** *Lactat. Biochemie*, 4. Auflage; Pearson Studium, München 2008
- Hurley LA, Stinchfield FE, Bassett AL, Lyon WH (1959):** The role of soft tissues in osteogenesis. An experimental study of canine spine fusions. *J Bone Joint Surg Am* 41, 1243-1254
- Hürzeler MB, Quinones CR, Schupbach P (1997):** 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* 8, 323-331
- Iglhaut G (2009):** Die minimalinvasive Schalentchnik zur Knochenaugmentation. *Oralchirurgie Journal* 3, 16-19
- Jabbari E, Yang X, Moeinzadeh S, He X (2013):** Drug release kinetics, cell uptake, and tumor toxicity of hybrid VVVVVVKK peptide-assembled polylactide nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* 84, 49-62
- Jung RE, Fenner N, Hammerle CH, Zitzmann NU (2012):** Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12-14 years. *Clin Oral Implants Res* 1-9
- Jung UW, Lee JS, Lee G, Lee IK, Hwang JW, Kim MS, Choi SH, Chai JK (2013):** Role of collagen membrane in lateral onlay grafting with bovine hydroxyapatite incorporated with collagen matrix in dogs. *J Periodontal Implant Sci* 43, 64-71
- Junqueira LCU, Carneiro J:** Knochen. In: *Histologie*. Hrsg. v. Gratzl M, 6. Auflage; Springer, Heidelberg 2004, 92-104
- Kaiser W:** Polymilchsäure, Polylactid, PLA. *Kunststoffchemie für Ingenieure*, 1. Auflage; Carl Hanser Verlag, München 2007
- Khoury F:** Der biologische Einfluss auf verschiedene Verfahren des Knochenaufbaus. In: *Augmentative Verfahren in der Implantologie*. Hrsg. v. Khoury F, Hanser T, Khoury C, Neugebauer J, Terpelle T, Tunkel J, Zöllner JE, 1. Auflage; Quintessenz, Berlin 2009a, 11-26
- Khoury F:** Vertikale Knochenblocktransplantation und 3-D-Rekonstruktion. In: *Augmentative Verfahren in der Implantologie*. Hrsg. v. Khoury F, Hanser T, Khoury C, Neugebauer J, Terpelle T, Tunkel J, Zöllner JE, 1. Auflage; Quintessenz, Berlin 2009b, 266-290

- Khoury F, Buchmann R (2001):** Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol* 72, 1498-1508
- Kraan GA, Krijnen MR, Eerenberg JP (2013):** Internal fixation for coronal shear fracture of the capitellum with polylactide resorbable fixation. *BMJ Case Rep* 2013,
- Kübler NR (1997):** Osteoinduction and -reparation. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1, 2-25
- Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J (2012):** An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clin Biochem* 45, 863-873
- Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F (1966):** Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg* 93, 839-843
- Kulkarni RK, Moore EG, Hegyeli AF, Leonard F (1971):** Biodegradable poly(lactic acid) polymers. *J Biomed Mater Res* 5, 169-181
- Kurkcu M, Benlidayi ME, Cam B, Sertdemir Y (2012):** Anorganic bovine-derived hydroxyapatite vs beta-tricalcium phosphate in sinus augmentation: a comparative histomorphometric study. *J Oral Implantol* 38 Spec No, 519-526
- Lang NP, Tonetti MS, Suvan JE, Pierre Bernard J, Botticelli D, Fourmouis I, Hallund M, Jung R, Laurell L, Salvi GE et al. (2007):** Immediate implant placement with transmucosal healing in areas of aesthetic priority. A multicentre randomized-controlled clinical trial I. Surgical outcomes. *Clin Oral Implants Res* 18, 188-196
- Lindhe J, Karring T, Araujo M:** The Anatomy of Periodontal Tissues. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Hrsg. v. Lindhe J, Lang NP, Karring T, 5th Edition; Blackwell Munksgaard, Oxford, UK 2008, 3-49
- Lüllmann-Rauch R:** Binde- und Stützgewebe. Histologie, 2. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York 2006
- Martin RB (2007):** The importance of mechanical loading in bone biology and medicine. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 7, 48-53
- McGee-Russell S (1958):** Histochemical methods for calcium. *J Histochem Cytochem* 6, 22-42
- Meara DJ, Knoll MR, Holmes JD, Clark DM (2012):** Fixation of Le Fort I osteotomies with poly-DL-lactic acid mesh and ultrasonic welding--a new technique. *J Oral Maxillofac Surg* 70, 1139-1144
- Melcher AH (1976):** On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 47, 256-260
- Melcher AH, Dreyer CJ (1962):** Protection of the blood clot in healing circumscribed bone defects. *J Bone Joint Surg Br* 44-B, 424-430

Mellonig JT, Nevins M, Sanchez R (1998): Evaluation of a bioabsorbable physical barrier for guided bone regeneration. Part II. Material and a bone replacement graft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 18, 129-137

Nasr HF, Aichelmann-Reidy ME, Yukna RA (1999): Bone and bone substitutes. *Periodontol 2000* 19, 74-86

Nyman S, Lang NP, Buser D, Bragger U (1990): Bone regeneration adjacent to titanium dental implants using guided tissue regeneration: a report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Implants* 5, 9-14

Owens KW, Yukna RA (2001): Collagen membrane resorption in dogs: a comparative study. *Implant Dent* 10, 49-58

Pihlstrom BL, McHugh RB, Oliphant TH, Ortiz-Campos C (1983): Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 61/2 years. *J Clin Periodontol* 10, 524-541

Pilling E, Mai R, Theissig F, Stadlinger B, Loukota R, Eckelt U (2007a): An experimental in vivo analysis of the resorption to ultrasound activated pins (Sonic weld) and standard biodegradable screws (ResorbX) in sheep. *Br J Oral Maxillofac Surg* 45, 447-450

Pilling E, Meissner H, Jung R, Koch R, Loukota R, Mai R, Reitemeier B, Richter G, Stadlinger B, Stelnicki E et al. (2007b): An experimental study of the biomechanical stability of ultrasound-activated pinned (SonicWeld Rx+Resorb-X) and screwed fixed (Resorb-X) resorbable materials for osteosynthesis in the treatment of simulated craniosynostosis in sheep. *Br J Oral Maxillofac Surg* 45, 451-456

Pistner H, Bendix DR, Muhling J, Reuther JF (1993a): Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. Part III. Analytical characterization. *Biomaterials* 14, 291-298

Pistner H, Gutwald R, Ordnung R, Reuther J, Muhling J (1993b): Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. I. Biological results. *Biomaterials* 14, 671-677

Pommer B, Hof M, Fadler A, Gahleitner A, Watzek G, Watzak G (2014): Primary implant stability in the atrophic sinus floor of human cadaver maxillae: impact of residual ridge height, bone density, and implant diameter. *Clin Oral Implants Res* 25, e109-113

Postlethwaite AE, Seyer JM, Kang AH (1978): Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75, 871-875

Puchtler H, Meloan SN, Terry MS (1969): On the history and mechanism of alizarin and alizarin red S stains for calcium. *J Histochem Cytochem* 17, 110-124

Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K (2013): Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res* 57, 3-14

- Rentsch C, Rentsch B, Scharnweber D, Zwipp H, Rammelt S (2012):** Bone substitute : Transplants and replacement materials - an update. *Unfallchirurg* 115, 938-949
- Riediger D:** Präprothetische Chirurgie. In: Zahnärztliche Chirurgie. Hrsg. v. Schwenzer N, Ehrenfeld M, 4. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2009, 198-223
- Rothamel D, Schwarz F, Sculean A, Hertel M, Scherbaum W, Becker J (2004):** Biocompatibility of various collagen membranes in cultures of human PDL fibroblasts and human osteoblast-like cells. *Clin Oral Implants Res* 15, 443-449
- Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Hertel M, Sculean A, Becker J (2005):** Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res* 16, 369-378
- Ruffieux K:** Degradables Osteosynthesesystem aus Polylactid für die maxillofaciale Chirurgie. Zürich 1997
- Sandberg E, Dahlin C, Linde A (1993):** Bone regeneration by the osteopromotion technique using bioabsorbable membranes: an experimental study in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 51, 1106-1114
- Sbordone L, Toti P, Menchini-Fabris GB, Sbordone C, Piombino P, Guidetti F (2009):** Volume changes of autogenous bone grafts after alveolar ridge augmentation of atrophic maxillae and mandibles. *J Oral Maxillofac Surg* 38, 1059-1065
- Scantlebury TV (1993):** 1982-1992: a decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 64, 1129-1137
- Schieker M, Heiss C, Mutschler W (2008):** Bone substitutes. *Unfallchirurg* 111, 613-619
- Schlegel AK, Donath K (1998):** BIO-OSS -a resorbable bone substitute? *J Long Term Eff Med Implants* 8, 201-209
- Schlegel AK, Mohler H, Busch F, Mehl A (1997):** Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Gide). *Biomaterials* 18, 535-538
- Schliephake H, Kracht D (1997):** Vertical ridge augmentation using polylactic membranes in conjunction with immediate implants in periodontally compromised extraction sites: an experimental study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 12, 325-334
- Schliephake H, Drewes M, Mihatovic I, Schwarz F, Becker J, Iglhaut G (2014):** Use of a self-curing resorbable polymer in vertical ridge augmentations – a pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 25, 435-440
- Schmidt-Rohlfing B, Tzioupis C, Menzel CL, Pape HC (2009):** Tissue engineering of bone tissue. Principles and clinical applications. *Unfallchirurg* 112, 785-794
- Schmitt CM, Doering H, Schmidt T, Lutz R, Neukam FW, Schlegel KA (2013):** Histological results after maxillary sinus augmentation with Straumann(R) BoneCeramic,

Bio-Oss(R), Puros(R), and autologous bone. A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 24, 576-585

Schmitz JP, Hollinger JO (1986): The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 205, 299-308

Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T (2003): Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 23, 313-323

Schwarz E, O'Keefe J (2000): Breakthrough in bone: the molecular mechanism of osteoclast/osteoblast coupling revealed. *Curr Opin Orthop* 11, 329-335

Schwarz F, Rothamel D, Hertel M, Sager M, Becker J (2006a): Angiogenesis pattern of native and cross-linked collagen membranes: an immunohistochemical study in the rat. *Clin Oral Implants Res* 17, 403-409

Schwarz F, Sager M, Rothamel D, Hertel M, Sculean A, Becker J (2006b): Use of native and cross-linked collagen membranes for guided tissue and bone regeneration. *Swiss Dent J* 116, 1112-1123

Seibert J, Nyman S (1990): Localized ridge augmentation in dogs: a pilot study using membranes and hydroxyapatite. *J Periodontol* 61, 157-165

Smith LG, Karagianes MT (1974): Histological preparation of bone to study ingrowth into implanted materials. *Calcif Tissue Res* 14, 333-337

Smith RB, Tarnow DP (2013): Classification of molar extraction sites for immediate dental implant placement: technical note. *Int J Oral Maxillofac Implants* 28, 911-916

Soldner E, Herr G (2001): Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien. *Trauma und Berufskrankheit* 3, 256-269

Tapety FI, Amizuka N, Uoshima K, Nomura S, Maeda T (2004): A histological evaluation of the involvement of Bio-Oss in osteoblastic differentiation and matrix synthesis. *Clin Oral Implants Res* 15, 315-324

Traini T, Valentini P, Iezzi G, Piattelli A (2007): A histologic and histomorphometric evaluation of anorganic bovine bone retrieved 9 years after a sinus augmentation procedure. *J Periodontol* 78, 955-961

Tran Van PT, Vignery A, Baron R (1982): Cellular kinetics of the bone remodeling sequence in the rat. *Anat Rec* 202, 445-451

Vert M (1989): Bioresorbable polymers for temporary therapeutic applications. *Die Angewandte Makromolekulare Chemie* 166, 155-168

Vignoletti F, Abrahamsson I (2012): Quality of reporting of experimental research in implant dentistry. Critical aspects in design, outcome assessment and model validation. *Clin Periodontol* 39 Suppl 12, 6-27

Viinikainen AK, Goransson H, Huovinen K, Kellomaki M, Tormala P, Rokkanen P (2009): Bioabsorbable poly-L/D-lactide (PLDLA) 96/4 triple-stranded bound suture in the modified Kessler repair: an ex vivo static and cyclic tensile testing study in a porcine extensor tendon model. *J Mater Sci Mater Med* 20, 1963-1969

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

Welsch U: Extrazelluläre Matrix. Lehrbuch Histologie, 2. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2006a

Welsch U: Präparateherstellung. Lehrbuch Histologie, 2. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2006b

Welsch U: Knochengewebe. Lehrbuch Histologie, 2. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2006c

Zakhary IE, El-Mekkawi HA, Elsalanty ME (2012): Alveolar ridge augmentation for implant fixation: status review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114, S179-189

Zeeck A, Grond S, Papastavrou I, Zeeck SC: Verbindungen mit einem Chiralitätszentrum. In: Chemie für Mediziner. Hrsg. v. Zeeck A u.a., 6. Auflage; Elsevier, München 2006, 281-292

Zellin G, Gritli-Linde A, Linde A (1995): Healing of mandibular defects with different biodegradable and non-biodegradable membranes: an experimental study in rats. *Biomaterials* 16, 601-609

Zhao S, Pinholt EM, Madsen JE, Donath K (2000): Histological evaluation of different biodegradable and non-biodegradable membranes implanted subcutaneously in rats. *J Craniomaxillofac Surg* 28, 116-122

9 Anhang

Tier	Regio	Defekt	Präparatnr.	Knochenfläche [µm ²]	Gesamtfläche ohne Knochenersatzfläche [µm ²]	Knochenersatzfläche innerhalb des Defektes [µm ²]	Knochenersatzfläche außerhalb des Defektes [µm ²]	Knochenersatzfläche mit Knochenersatzfläche [µm ²]	Gesamtfläche [µm ²]	Breite [µm]	Höhe [µm]
07_05	35	BO+AB+SW+BG	8	15.415.989,40	18.689.075,76	627.470,22	45.487,98	16.043.459,62	19.316.545,98	8.427,51	3.386,80
				13.441.153,10	17.374.438,10	570.394,99	172.291,48	14.011.548,09	17.944.833,09	8.061,83	3.289,28
				13.118.528,25	16.648.457,93	300.049,60	45.505,98	13.448.577,85	16.978.507,53	8.902,80	3.094,19
				14.010.962,68	17.876.641,41	95.812,32	88.340,34	14.106.775,00	17.972.453,73	8.462,03	3.560,47
				18	12.244.352,56	15.928.241,15	511.446,1	201.367,2	12.755.798,70	16.439.687,28	7.527,12
	2 Ref		12.242.355,56				18.044.025,47	7.038,30	3.905,44		
08_05	35	BO+AB+SW+BG	16	23.788.989,27	27.965.157,26	2.211.599,90	852.931,03	26.000.589,17	30.176.757,16	9.098,49	5.266,99
				22.530.612,44	26.521.710,59	674.275,97	854.999,62	23.204.888,41	27.195.986,56	10.793,39	3.967,03
				21.948.233,13	25.541.900,21	2.237.487,31	844.593,67	24.185.720,43	27.779.387,52	8.692,08	5.078,22
				22.434.424,48	26.646.827,90	598.932,81	121.353,77	23.033.357,29	27.245.760,71	10.273,25	4.059,45
				24	20.116.467,84	23.326.241,74	1.026.823,39	337.600,16	21.143.291,23	24.353.065,13	9.963,32
	10 Ref		25.368.828,51				31.506.565,52	8.588,08	5.683,65		
08_06	36	BO+AB+SW+BG	14	16.052.197,26	18.377.921,70	170.110,86	576.674,54	16.222.308,11	18.548.032,56	9.596,35	3.014,13
				25.326.611,12	30.777.535,19	1.467.497,63	760.264,51	26.794.108,75	32.245.032,82	10.047,59	4.988,41
				22.940.629,95	30.248.665,60	3.261.994,14	0,00	26.202.624,09	33.510.659,74	9.975,88	4.740,81
				17.695.621,78	24.500.531,09	1.572.256,51	185.249,04	19.267.878,29	26.072.787,59	9.355,22	3.882,13
				22	10.333.169,68	12.729.334,24	626.578,53	208.129,54	10.959.748,20	13.355.912,77	7.482,17
	28 Ref		7.178.993,71				10.316.970,96	7.358,84	2.440,59		
08_07	47	BO+AB+SW+BG	18	11.248.750,84	12.808.140,11	34.133,65	0,00	11.282.884,49	12.842.273,77	5.155,34	4.287,79
				12.248.875,36	15.122.748,94	402.799,59	904.897,79	12.651.674,95	15.525.548,53	6.611,86	4.178,49
				11.953.323,36	14.306.258,96	177.553,58	671.126,14	12.130.876,94	14.483.812,54	7.057,14	3.681,61
				12.278.937,91	15.480.232,41	49.649,63	323.613,55	12.328.587,55	15.529.882,04	7.554,02	3.681,61
				27	13.159.147,34	16.468.053,79	800.986,96	262.710,91	13.960.134,30	17.269.040,74	7.553,43
	14 Ref		10.982.080,34				14.304.099,08	5.795,64	3.716,69		
08_09	37	BO+AB+SW+BG	16	15.708.860,07	19.118.394,12	828.503,98	322.185,49	16.537.364,04	19.946.898,10	7.960,47	4.434,19
				11.796.609,16	14.464.380,48	561.036,43	263.067,92	12.357.645,59	15.025.416,91	7.935,80	2.873,40
				10.901.912,91	14.714.936,01	909.351,46	566.331,59	11.811.264,37	15.624.287,46	7.973,26	3.668,84
				10.409.603,84	12.607.476,99	1.353.535,63	575.603,49	11.763.139,47	13.961.012,61	7.234,10	3.125,70
				26	12.922.196,55	14.846.799,49	1.977.944,27	216.309,39	14.900.140,82	16.824.743,75	6.975,59
	28 Ref		16.573.216,11				19.867.629,15	7.225,04	3.995,74		
09_06	46	BO+AB+SW+BG	16	16.742.622,25	19.544.255,21	287.872,77	369.059,52	17.030.495,03	19.832.127,98	7.432,99	3.498,88
				19.674.910,68	24.070.962,85	174.649,11	202.448,79	19.849.559,80	24.245.611,96	9.240,23	4.206,39
				19.628.750,09	23.442.501,08	30.185,40	57.017,48	19.658.935,49	23.472.686,48	8.870,01	3.763,08
				21.033.861,22	25.389.468,96	880.328,09	137.587,47	21.914.189,31	26.269.797,05	9.544,93	4.277,97
				24	24.505.030,06	28.803.041,10	0,00	0,00	24.505.030,06	28.803.041,10	6.823,27
	11 Ref		18.054.546,93				21.682.569,96	8.331,71	3.712,19		

Tier	Regio	Defekt	Präparatnr.	Knochenfläche [µm ²]	Gesamtfläche ohne Knochenersatzfläche [µm ²]	Knochenersatzfläche innerhalb des Defektes [µm ²]	Knochenersatzfläche außerhalb des Defektes [µm ²]	Knochenfläche mit Knochenersatzfläche [µm ²]	Gesamtfläche [µm ²]	Breite [µm]	Höhe [µm]
07_05	46	BO+SW+BG	36	19.481.518,13	25.602.573,95	504.900,11	897.421,47	19.986.418,24	26.107.474,06	9.304,88	5.272,94
			38	21.884.992,12	28.480.620,17	906.553,54	688.042,37	22.791.545,66	29.387.173,71	9.582,34	9.049,45
			40	22.148.291,63	30.358.279,05	1.572.469,19	455.205,27	23.720.760,82	31.930.748,24	10.069,96	5.917,73
			42	22.414.623,87	28.865.754,78	1.765.497,80	351.135,25	24.180.121,68	30.631.252,59	9.713,76	4.647,56
			44	26.270.250,83	34.774.317,34	1.168.985,59	138.816,03	27.439.236,42	35.943.302,93	10.232,12	6.911,93
			02 Ref	24.016.128,28					29.145.811,01	9.358,86	4.388,34
08_05	36	BO+SW+BG	30	22.666.438,80	27.322.731,81	0,00	100.321,36	22.666.438,80	27.322.731,81	9.368,46	4.591,02
			32	27.334.890,38	33.131.452,74	0,00	0,00	27.334.890,38	33.131.452,74	10.718,62	5.337,99
			34	27.358.519,31	33.785.734,22	0,00	120.723,74	27.358.519,31	33.785.734,22	11.137,15	4.554,80
			36	30.925.647,14	38.858.281,55	0,00	223.638,71	30.925.647,14	38.858.281,55	12.833,40	4.697,65
			38	38.161.736,33	47.897.785,82	9.978,65	0,00	38.171.714,98	47.907.764,47	12.099,48	7.282,51
			42 Ref	41.723.729,64					54.981.479,30	12.350,07	8.287,00
08_06	37	BO+SW+BG	38	12.821.194,13	14.916.838,89	1.160.040,70	16.485,72	13.981.234,83	16.076.879,59	6.654,30	4.231,28
			39	14.915.849,42	16.958.332,53	1.670.461,85	234.653,69	16.586.311,27	18.628.794,38	7.844,21	3.886,71
			40	15.473.760,35	17.755.633,23	2.737.390,37	553.521,03	18.211.150,71	20.493.023,60	8.187,55	4.743,67
			41	13.909.106,60	15.306.246,00	1.596.963,07	506.405,49	15.506.069,67	16.903.209,08	6.315,54	3.785,91
			34 Ref	9.337.120,92					11.345.406,62	6.594,22	2.506,14
			2	8.383.921,59	9.113.740,12	10.629,66	24.581,57	8.394.551,25	9.124.369,78	7.376,58	2.052,91
08_07	46	BO+SW+BG	4	7.279.646,58	8.010.446,22	0,00	0,00	7.279.646,58	8.010.446,22	7.354,01	1.808,07
			6	8.185.725,45	9.266.557,89	0,00	0,00	8.185.725,45	9.266.557,89	7.915,95	1.976,39
			8	8.112.168,59	9.503.397,53	227.035,24	0,00	8.339.203,83	9.730.432,77	7.124,93	2.501,79
			10	9.017.308,97	10.144.195,45	0,00	0,00	9.017.308,97	10.144.195,45	6.592,64	2.412,26
			12 Ref 2	9.842.203,35					13.228.400,88	6.753,36	3.402,56
			2	14.915.974,78	21.137.781,89	861.322,66	259.770,78	15.777.297,44	21.999.104,55	9.104,13	4.250,58
08_09	36	BO+SW+BG	4	13.519.280,80	18.216.318,67	812.301,47	655.123,45	14.331.582,27	19.028.620,14	8.258,88	3.217,68
			6	13.409.928,51	17.592.351,70	1.182.037,10	535.187,24	14.591.965,60	18.774.388,79	8.380,54	3.482,94
			8	3.021.330,76	4.082.005,34	12.379,19	343.963,43	3.033.709,95	4.094.384,53	4.515,97	1.417,17
			10	8.432.702,52	12.650.515,00	0,00	172.974,01	8.432.702,52	12.650.515,00	7.402,32	2.758,85
			14 Ref	9.658.560,87					13.632.017,40	7.683,83	3.356,64
			2	23.795.998,68	34.076.938,09	462.326,33	620.776,45	24.258.325,01	34.539.264,42	8.370,64	5.502,36
09_06	45	BO+SW+BG	3	26.917.363,71	32.210.308,33	631.316,52	1.057.091,40	27.548.680,22	32.841.624,85	8.967,85	4.892,42
			4	20.848.637,19	25.737.776,88	1.205.829,83	402.849,99	22.054.467,01	26.943.606,70	9.026,40	4.388,30
			5	22.423.864,18	26.189.054,03	704.679,49	398.649,81	23.128.543,67	26.893.733,52	9.576,57	5.061,56
			6	19.904.130,02	23.966.467,63	132.586,36	96.415,19	20.036.716,38	24.099.053,99	9.437,65	3.849,03
			10 Ref	21.005.374,55					27.743.464,62	8.431,15	4.457,45

Tier	Regio	Defekt	Präparatnr.	Knochenfläche [µm ²]	Gesamtfläche ohne Knochenersatzfläche [µm ²]	Knochenersatzfläche innerhalb des Defektes [µm ²]	Knochenersatzfläche außerhalb des Defektes [µm ²]	Knochenfläche mit Knochenersatzfläche [µm ²]	Gesamtfläche [µm ²]	Breite [µm]	Höhe [µm]	
07_05	36	BO+AB+BG	28	12.743.217,27	16.172.786,76	81.140,39	0,00	12.824.357,66	16.253.927,15	7.309,15	3.923,14	
			30	15.772.664,33	19.815.434,08	0,00	0,00	15.772.664,33	19.815.434,08	7.621,30	4.135,23	
			31a	17.990.290,86	20.827.304,33	0,00	0,00	17.990.290,86	20.827.304,33	7.663,88	4.066,51	
			32	19.751.091,64	22.558.767,10	0,00	0,00	19.751.091,64	22.558.767,10	7.656,60	4.529,24	
			34	19.439.652,18	22.540.377,15	0,00	0,00	19.439.652,18	7.939,32	4.653,42		
			24 Ref	19.069.058,98				25.780.446,39	7.931,42	5.251,25		
			36	15.645.375,04	19.180.283,80	1.885.148,82	456.864,34	17.530.523,86	21.065.432,62	9.383,67	4.400,14	
			38	11.423.354,80	13.882.555,77	1.007.402,07	1.116.271,97	12.430.756,88	14.889.957,84	8.723,93	3.414,73	
08_05	46	BO+AB+BG	40	11.122.904,80	12.861.801,51	770.864,24	514.207,33	11.893.769,04	13.632.665,75	8.491,10	2.682,63	
			46	13.477.072,63	15.231.909,03	1.519.377,32	1.459.626,38	14.996.449,96	16.751.286,35	9.753,85	2.487,31	
			48	12.649.535,56	14.001.327,09	1.711.596,1	652.970,9	14.361.131,70	15.712.923,23	9.191,80	2.328,55	
			32 Ref	17.312.070,19					22.892.253,98	9.196,14	4.437,22	
			8	16.348.021,69	19.833.564,54	0,00	0,00	16.348.021,69	9.440,57	3.078,26		
			10	17.133.836,98	20.339.932,14	0,00	0,00	17.133.836,98	20.339.932,14	9.152,81	3.185,56	
08_06	46	BO+AB+BG	12	17.046.595,16	19.745.770,33	0,00	0,00	17.046.595,16	19.745.770,33	9.153,63	3.407,23	
			14	16.139.512,62	19.462.544,87	0,00	0,00	16.139.512,62	19.462.544,87	8.272,98	3.949,75	
			16	18.188.565,57	21.446.034,82	0,00	0,00	18.188.565,57	21.446.034,82	9.697,55	3.393,21	
			4 Ref	17.091.172,10					19.437.183,96	9.605,98	2.958,74	
			4	13.693.913,20	17.322.847,14	2.091.987,33	2.128.904,44	15.785.900,53	9.423,98	3.207,60		
			6	13.777.691,47	16.227.190,26	1.333.208,95	2.565.303,39	15.110.900,42	17.560.399,21	9.497,22	3.572,08	
08_07	37	BO+AB+BG	8	15.385.903,03	18.089.052,78	2.420.963,48	2.056.367,29	17.806.866,51	20.510.016,25	9.528,88	3.666,75	
			10	14.487.968,88	16.800.972,75	1.422.006,01	2.407.681,04	15.909.974,89	18.222.978,76	9.423,26	3.558,80	
			12	13.937.865,46	16.942.329,34	3.231.067,06	2.936.210,99	17.168.932,52	20.173.396,40	8.994,77	3.692,05	
			16 Ref	14.651.664,18					23.988.396,58	9.026,79	4.035,78	
			18	7.034.260,26	7.776.089,02	73.691,82	57.553,00	7.107.952,08	7.251,84	2.089,53		
			21	10.566.560,81	12.181.737,08	192.333,31	348.877,65	10.758.894,12	8.423,35	2.481,67		
08_09	46	BO+AB+BG	22	10.286.397,77	12.092.815,51	606.925,43	362.171,23	10.893.323,19	12.699.740,93	8.141,06	2.446,57	
			23	10.105.356,40	11.357.974,02	765.718,85	284.152,84	10.871.075,25	12.123.692,86	8.401,18	2.504,28	
			26	13.006.582,34	15.168.162,38	266.186,05	98.137,26	13.272.768,38	15.434.348,43	9.160,55	3.002,79	
			14 Ref	7.001.262,99					8.266.441,93	7.227,65	1.854,17	
			31	14.422.568,43	17.071.757,18	1.654.424,81	642.638,40	16.076.993,24	9.155,20	4.037,71		
			32	17.088.142,29	20.054.151,95	1.415.937,17	851.250,96	18.504.079,46	9.424,34	3.681,19		
09_06	37	BO+AB+BG	33	17.673.450,07	21.645.270,58	1.279.237,93	530.724,54	18.952.688,00	22.924.508,50	9.490,14	3.452,57	
			34	19.220.747,84	23.909.916,82	1.992.606,15	196.705,04	21.213.353,99	25.902.522,97	9.720,06	3.704,59	
			26 Ref	14.013.677,47						20.612.584,00	9.020,66	3.977,41

Tier	Regio	Defekt	räparatnummer	Knochenfläche [µm ²]	Gesamtfläche ohne Knochenersatzfläche [µm ²]	Knochenersatzfläche innerhalb des Defektes [µm ²]	Knochersatzfläche außerhalb des Defektes [µm ²]	Knochenersatzfläche mit Knochenersatzfläche [µm ²]	Gesamtfläche [µm ²]	Breite [µm]	Höhe [µm]	
07_05		Control	18	5.469.444,39	6.259.320,74	0,00	506.195,48	5.469.444,39	6.259.320,74	5.533,86	2.227,69	
			20	5.929.979,82	7.498.985,88	0,00	0,00	5.929.979,82	7.498.985,88	5.865,63	2.486,28	
			22	5.834.014,57	7.793.404,26	0,00	0,00	5.834.014,57	7.793.404,26	7.222,67	1.980,80	
			24	6.658.915,85	9.439.977,27	0,00	0,00	6.658.915,85	9.439.977,27	6.962,64	2.638,77	
			26	7.419.398,21	12.275.854,61	0,00	0,00	7.419.398,21	12.275.854,61	6.142,24	3.499,08	
			10 Ref	12.885.876,00						19.050.378,67	6.508,20	4.592,97
08_05		Control	16	4.185.826,99	4.547.319,29	535.390,96	2.461.023,36	4.721.217,95	5.082.710,25	4.152,21	2.226,58	
			18	4.399.231,16	4.688.289,79	0,00	2.053.490,16	4.399.231,16	4.688.289,79	4.000,07	1.990,42	
			20	6.173.136,50	6.608.263,80	0,00	1.027.322,61	6.173.136,50	6.608.263,80	5.036,23	1.963,67	
			22	11.741.319,40	13.498.921,53	0,00	0,00	11.741.319,40	13.498.921,53	7.389,69	3.736,97	
			24	9.673.552,68	11.654.675,52	0,00	43.356,38	9.673.552,68	11.654.675,52	7.200,98	2.383,23	
			28 Ref	15.606.008,61						19.792.067,87	8.930,94	3.225,50
08_06		Control	10	431.658,73	493.633,24	0,00	612.617,60	431.658,73	493.633,24	5.065,90	240,50	
			12	88.118,47	91.901,25	0,00	1.041.099,20	88.118,47	1.041.099,20	91.901,25	1.220,13	209,82
			14	130.576,92	142.410,40	0,00	845.328,70	130.576,92	845.328,70	3.428,13	149,17	
			16	118.571,71	136.403,83	0,00	176.334,16	118.571,71	176.334,16	2.417,66	190,64	
			18	209.533,22	217.517,89	0,00	266.092,05	209.533,22	266.092,05	2.882,98	294,53	
			2 Ref	8.917.123,68						10.093.668,27	6.904,59	2.398,61
08_07		Control	9	8.190.778,08	10.063.831,42	0,00	29.464,28	8.190.778,08	10.063.831,42	7.024,95	2.608,64	
			10	10.735.000,27	15.080.218,62	0,00	0,00	10.735.000,27	15.080.218,62	7.029,01	3.184,86	
			11	9.870.504,47	15.072.056,36	0,00	0,00	9.870.504,47	15.072.056,36	7.142,38	3.961,95	
			8 Ref	12.379.523,02							17.944.439,15	7.773,86
08_09		Control										
09_06		Control	12	15.425.444,86	17.818.279,63	0,00	62.393,71	15.425.444,86	17.818.279,63	8.504,29	3.328,99	
			14	19.959.605,57	23.592.841,41	0,00	272.098,31	19.959.605,57	23.592.841,41	9.452,19	3.774,05	
			18	17.800.076,47	20.851.021,01	0,00	307.915,37	17.800.076,47	20.851.021,01	9.435,19	3.598,71	
			20	19.515.574,06	23.279.622,77	0,00	129.628,13	19.515.574,06	23.279.622,77	9.577,91	4.106,69	
			22	17.217.667,48	20.842.907,23	0,00	588.970,57	17.217.667,48	20.842.907,23	9.147,45	3.596,39	
			10 Ref	17.266.492,72						23.345.926,18	8.955,87	4.214,92

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Henning Schliephake für das Überlassen des Promotionsthemas, die sehr gute Betreuung und die wertvollen Anregungen während der gesamten Promotionszeit.

Herrn Dr. med. dent. Gerhard Iglhaut danke ich für die gute Zusammenarbeit und die sehr interessanten, fachlichen Gespräche.

Ebenfalls danke ich den wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern für die kompetente Betreuung im Labor.