

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Dr. med. habil. Robert Sader

**Histologische, histomorphometrische und klinische Vergleichsanalyse
eines synthetischen und eines xenogenen Knochenersatzmaterials zur
Sinusbodenaugmentation bei ehemaligen Tumorpatienten**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Jonas Michael Lorenz
aus Hutthurm
Frankfurt am Main, 2014

Dekan: Prof. Dr. J. M. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. Dr. Dr. R. Sader
Korreferent: Prof. Dr. H.-M. Kvasnicka
Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	7
1.1. Wissenschaftlicher Kenntnisstand.....	9
1.1.1. Atrophie des Kieferknochens	9
1.1.2. Sinuslift	13
1.1.3. Knochenersatzmaterialien.....	17
1.1.3.1. Autologer Knochenersatz.....	21
1.1.3.2. Allogener Knochenersatz	22
1.1.3.3. Xenogener Knochenersatz	23
1.1.3.4. Alloplastischer Knochenersatz	24
1.1.4. Dentale Implantate.....	27
1.1.5. Indikation und Indikationsgrenzen dentaler Implantate	32
1.1.6. Maßnahmen zur Verbesserung des Knochenlagers.....	35
1.1.7. Tumore im Kopf-/Halsbereich	36
1.2. Zielsetzung	40
2. Material und Methoden	401
2.1. Patientenkollektiv	41
2.2. Studiendesign	43
2.3. Operatives Vorgehen	44
2.4. Knochenersatzmaterialien.....	47
2.4.1. Nanobone®	47
2.4.2. Bio-Oss®.....	49
2.5. Datenerhebung/Untersuchung	52
2.6. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung	53

2.7.	Histologische/Histochemische Untersuchung	53
2.7.1.	Biopsiengewinnung	53
2.7.2.	Histologische/-chemische Aufbereitung	54
2.7.3.	Histologische/-chemische Färbung.....	54
2.7.3.1.	Hämatoxylin-Eosin Färbung	56
2.7.3.2.	Masson/Goldner-Trichrom Färbung	60
2.7.3.3.	Tartrat-resistente saure Phosphatase-Färbung.....	64
2.7.3.4.	Modifizierte Movat-Färbung	67
2.7.3.5.	CD31-Antikörper- und TRAP-5 Enzym Nachweis	69
2.7.4.	Histologische Analyse der Biopsien	71
2.7.5.	Histomorphometrische Analyse der Biopsien.....	71
2.8.	Klinische Untersuchung.....	72
2.8.1.	Einschlusskriterien.....	72
2.8.2.	Erfolgskriterien.....	73
2.9.	Statistik.....	74
3.	Ergebnisse.....	75
3.1.	Ergebnisse der rasterelektronischen Untersuchung.....	75
3.1.1.	Nanobone®	75
3.1.2.	Bio-Oss®.....	75
3.2.	Histologische Ergebnisse	76
3.2.1.	Deskriptive Histologie	76
3.2.1.1.	Nanobone®	76
3.2.1.2.	Bio-Oss®.....	81
3.2.2.	Histomorphometrie	85
3.2.2.1.	Neugebildeter Knochen, Knochenersatzmaterial und Bindegewebe.....	85
3.2.2.1.1.	Nanobone®	85

3.2.2.1.2.	Bio-Oss®	87
3.2.2.2.	Vaskularisation, Gefäßdichte, mehrkernige Riesenzellen	88
3.2.2.3.	Vergleichende histomorphometrische Analyse von Nanobone® und Bio-Oss®	91
3.3.	Klinische und radiologische Ergebnisse	95
3.4.	Fallbeschreibung.....	100
4.	Diskussion.....	104
4.1.	Diskussion der Methodik	104
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	113
5.	Aussicht	128
6.	Zusammenfassung.....	129
7.	Summary.....	131
8.	Literaturverzeichnis.....	133
9.	Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Diagramme	151
10.	Danksagung	153
11.	Lebenslauf.....	154
12.	Ehrenwörtliche Erklärung.....	156

Abkürzungsverzeichnis

NB:	Nanobone [®]
BO:	Bio Oss [®]
DFDBA:	Demineralized freeze-dried bone allograft
CS:	Calcium Sulphat
MA:	Meeresalgen
TCP:	Tricalciumphosphat
1:	Augmentation und Implantation simultan
2:	Augmentation und Implantation zweizeitig
Oi:	Osteoinduktiv
Ok:	Osteokonduktiv
Og:	Osteogen
FDDBA:	Freeze dried bone allograft
DFDBA:	Demineralized freeze dried bone allograft
DBBM:	Deprotonized bovine bone matrix
TCP:	Tricalciumphosphat
BCP:	Biphasische Calciumphosphatkeramik
α - TCP:	α -Tricalciumphosphat
β - TCP:	β -Tricalciumphosphat
HA:	Hydroxylapatit
FDDBA:	Freeze dried bone allograft
DFDBA:	Demineralized freeze dried bone allograft
SLA:	Sand-blasted, Large-grit, Acid-etched
BMPs:	Bone Morphogenetic Proteins
GBR:	Guided bone regeneration
ICD:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
WHO:	World Health Organisation
♂:	Männlich
♀:	Weiblich

PEK:	Plattenepithelkarzinom
i.a. Cisplatin:	intraarterielle Chemotherapie mit Cisplatin präoperativ
UK:	Unterkiefer
OK:	Oberkiefer
BET:	Brunauer–Emmet–Teller-Methode
HE:	Hematoxylin und Eosin
TRAP:	Tatrat-resistenter saurer Phosphatase
CD31:	Cluster of differentiation 31
SD:	Standardabweichung
BG:	Bindegewebe
KG:	Knochengewebe

1. Einleitung

Die Therapie von Patienten mit einem Tumor des Kopf-Halsbereiches erfolgt durch die radikale Entfernung des Tumorgewebes und unterstützender Radio- und/oder Chemotherapie (Gil und Fliss 2009). Die Lebenserwartung dieser Patienten ist abhängig von der Lokalisation, der Ausdehnung und der Infiltration des Tumors im Vergleich zu einem allgemeinanamnestisch gesunden Patientenkollektiv deutlich verringert (Jemal *et al.* 2010, siehe Abschnitt 1.1.7.). Zudem müssen sich die Patienten im Rahmen der Tumorthherapie chirurgischen Eingriffen, oftmals verbunden mit starker Narbenbildung, unterziehen, wodurch Ihre Lebensqualität deutlich eingeschränkt wird (Hunter und Jolly 2013). Aus diesen Gründen ist es nötig, Tumorpatienten mit fehlendem oder reduziertem Zahnbestand einer raschen oralen Rehabilitation zu unterziehen, um Mastikation, Aussprache und ästhetisches Empfinden der Patienten zu verbessern.

Die Sinusbodenaugmentation hat sich in den letzten Jahren im Rahmen der Versorgung mit dentalen Implantaten zu einer verlässlichen Methode entwickelt, um das lokale Knochenangebot im Vorfeld einer Implantation zu verbessern (del Fabbro *et al.* 2008, siehe Abschnitt 1.1.2.).

Für die Augmentation des subantralen Raumes stehen neben autologen Knochentransplantaten eine Vielzahl allogener, xenogener und synthetischer Knochenersatzmaterialien zur Verfügung. Autologer Knochen gilt aufgrund seiner osteoinduktiven, osteokonduktiven und osteogenen Fähigkeiten als Goldstandard für die präimplantologische Augmentation (Damien und Parsons 1991). Jedoch ist die Entnahme von autologem Knochen aus dem Hüft- oder Kieferbereich mit einem zusätzlichen chirurgischen Eingriff, einer möglichen Morbidität der Spenderregion und einer erhöhten Gefahr von Komplikationen verbunden (Younger und Chapman 1989). Gerade für Patienten mit einer Tumoranamnese gilt es jedoch, jegliche Art zusätzlicher chirurgischer Eingriffe, weitere Klinikaufenthalte und zusätzliche Belastungen zu vermeiden.

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals ein Kollektiv von ehemaligen Tumorpatienten zur oralen Rehabilitation mit dentalen Implantaten und präimplantologischer Sinusaugmentation versorgt. Im split-mouth Design wurden bei den Patienten das synthetische hydroxylapatitbasierte (HA) Knochenersatzmaterial

Nanobone[®] (Artoss, Rostock, Deutschland; NB) und das xenogene Knochenersatzmaterial Bio-Oss[®] (Geistlich, Wolhusen, Schweiz; BO) als Augmentationsmaterial verwendet (siehe Abschnitt 1.1.3).

In verschiedenen klinischen Studien konnte das nanokristalline Knochenersatzmaterial NB zeigen, dass es als Leitstruktur für den Einwuchs von Knochen aus dem umliegenden Gewebe dient (Stübinger *et al.* 2009, Ghanaati *et al.* 2012c, Ghanaati *et al.* 2013a). Dabei konnten eine Vielzahl mehrkerniger Riesenzellen sowie eine ausgeprägte Vaskularisation innerhalb des Implantationsbettes nachgewiesen werden, die dazu beitragen, dass das Knochenersatzmaterial einem zellulären Abbau unterliegt, welcher als Ausdruck einer Entzündungsreaktion zu interpretieren ist.

Das bovine Knochenersatzmaterial BO zeigte sich in verschiedenen klinischen Studien als biokompatibles, verlässliches Augmentationsmaterial für den Einsatz zur Reparatur parodontaler Defekte sowie zur Sinusboden- und Kieferkammaugmentation. Im Gegensatz zu NB scheint sich BO in das Augmentationsgebiet zu integrieren und keinem zellulären Abbau zu untergehen (Jensen *et al.* 1996, Norton *et al.* 2003, Valentini und Abensur 2003, Mellonig 2000).

Simultan mit der nach sechs Monaten Einheilzeit erfolgten Implantatinsertion wurden Knochenbiopsien aus dem Augmentationsbereich entnommen und histologisch und histomorphometrisch untersucht. Der Schwerpunkt der histologischen Untersuchung der Biopsien lag dabei auf der Analyse der Biomaterialintegration, der zellulären Reaktion beteiligter Gewebe und die mögliche Induktion einer Entzündungsreaktion im Augmentationsgebiet. Des Weiteren wurden histomorphometrisch die Neubildung von Knochen und Bindegewebe, der Biomaterialabbau, die Vaskularisation sowie die Migration mehrkerniger Riesenzellen evaluiert.

Um den Einfluss der Biomaterialintegration in den humanen Organismus auf das Überleben und den Erfolg der inserierten dentalen Implantate zu erheben, wurden die Patienten nach einer Follow-up Dauer von zwei Jahre klinisch und radiologisch nachuntersucht.

1.1. Wissenschaftlicher Kenntnisstand

1.1.1. Atrophie des Kieferknochens

Nach Zahnverlust kommt es durch das Fehlen der Kraftübertragung während des Kauvorgangs auf den Kieferknochen zu einer Inaktivitätsatrophie. Es kommt zur vertikalen und horizontalen Resorption des Alveolarknochens, die im Oberkiefer in zentripetaler und im Unterkiefer in zentrifugaler Richtung verläuft (Araujo und Lindhe 2005, Cawood und Howell 1988, Cawood und Howell 1991). Dabei spielen das fehlende Be- und Entlasten durch das Parodontium ebenso eine Rolle wie auf den zahnlosen Kieferkamm einwirkende Kräfte von Lippe, Wange und Zunge. Weitere Faktoren, welche die Geschwindigkeit und Richtung der Kieferatrophie beeinflussen können, sind Konstruktion und Sitz der prothetischen Versorgung, Alter und Geschlecht, sowie Störungen des Hormonhaushalts oder entzündliche Vorgänge (Solar 1998 *et al.*).

Einflussfaktoren auf die Atrophie des Alveolarknochens (Solar 1998 *et al.*):

- Alter
- Geschlecht
- Ober- oder Unterkiefer
- Pneumatisationsgrad des Sinus maxillaris
- Knochendichte
- Hormonelle Steuerung des Knochenstoffwechsels
- Vorangegangene Parodontalerkrankungen und Entzündungen des Alveolarfortsatzes
- Unphysiologische Druckbelastung durch schleimhautgetragenen Zahnersatz

Eine direkte und ausschließliche Druckbelastung der Schleimhaut und des darunterliegenden Alveolarknochens durch schleimhautgetragenen Zahnersatz stellt eine unphysiologische Belastung dar, die ebenfalls zu Umbau und Atrophie der ehemals zahntragenden Strukturen führen (Tallgren 1972, Stellingsma *et al.* 2004).

Die Geschwindigkeit der Atrophie unterliegt individuellen Schwankungen, schreitet aber im Allgemeinen im ersten Jahr nach Zahnverlust am deutlichsten fort. Sie beginnt bereits 15 Wochen nach Zahnverlust, zunächst mit Umbauvorgängen der leeren Alveole. Das Ausmaß der Resorption wird in der Literatur mit Werten von 0,1 mm bis 0,5 mm pro Jahr beschrieben (Atwood und Coy 1971, Tallgren 1972).

Stellt man Ober- und Unterkiefer Alveolarfortsatz gegenüber, weist der Oberkiefer eine bis zu viermal geringere Atrophie auf. Die Hauptursache dafür mag darin zu finden sein, dass die Druckbelastung des Alveolarknochens im Oberkiefer durch die größere Prothesenbasis im Vergleich zum Unterkiefer verringert ist (Koeck und Ackermann 2005).

Jedoch wird im posterioren Oberkiefer durch die enge anatomische Lagebeziehung zum Sinus maxillaris das Volumen des Processus alveolaris durch altersbedingte Pneumatisationszunahme des Sinus maxillaris zusätzlich verringert. Eine Ausbreitung des Sinus maxillaris in inaktive Bereiche des Processus alveolaris kann dazu führen, dass die knöcherne Begrenzung zwischen Mund- und Kieferhöhle häufig nur noch aus einer dünnen Lamelle besteht. Eine prothetische Versorgung mit implantatgetragener Zahnersatz ist in solchen Fällen nur nach vorangegangener Augmentation des subantralen Raumes möglich.

Eine Klassifizierung der atrophischen Vorgänge nach Zahnverlust, die sich international etabliert hat, wurde von Cawood und Howell (Cawood und Howell 1988, Cawood und Howell 1991) erstellt. Dabei werden im Ober- und Unterkiefer aufgrund der oben genannten unterschiedlichen Geschwindigkeit und Richtung der Atrophie verschiedene Atrophiemuster beschrieben. Die Einteilung wird herangezogen, um vor Implantationen das vorhandene horizontale und vertikale Knochenangebot zu beurteilen und die Notwendigkeit augmentativer Eingriffe abzuwägen.

Tabelle 1 und Abbildung 1 zeigen die im Ober- und Unterkiefer unterschiedlich ablaufenden atrophischen Vorgänge nach Zahnverlust nach Atwood und Coy (1971) und Cawood und Howell (1988, 1991).

Atrophieklasse	Kieferkamm morphologie
1	Bezahnter Kieferkamm
2	Leere Alveole unmittelbar nach der Extraktion
3	Die Alveole ist verheilt, der Alveolarfortsatz ist hoch, breit und abgerundet
4	Hoher, aber scharfer, «messerschneidenartiger» Kieferkamm
5	Mäßig breiter, jedoch deutlich höhenreduzierter Alveolarfortsatz
6	Vollständig resorbierter Processus alveolaris maxillae. Im Extremfall bildet der hochatrophe Kieferkamm mit dem harten Gaumen eine Ebene

Tabelle 1:

Klassifikation des Knochenangebots im Kieferkammbereich (Cawood 1988, 1991)

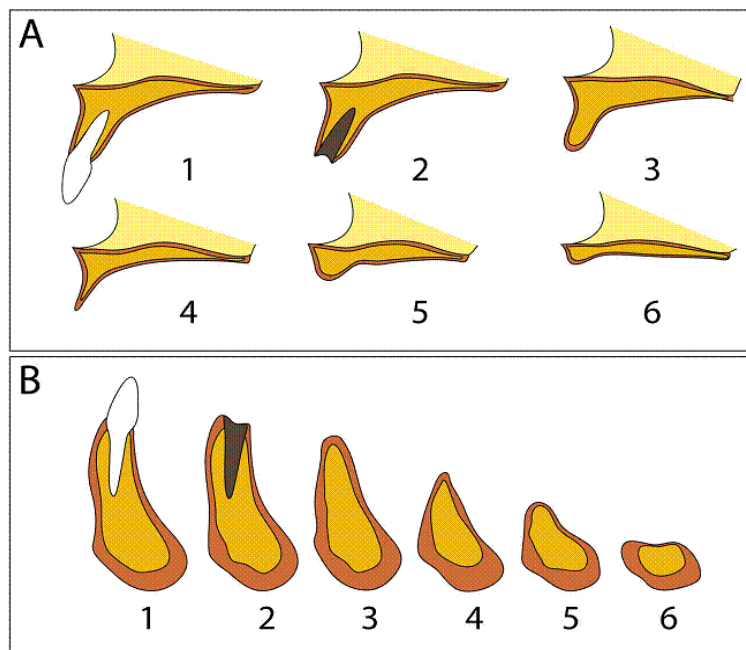


Abbildung 1:

Graphische Darstellung der Resorptionsklassen in Ober (A)- und Unterkiefer (B) (Atwood und Coy 1971, Cawood und Howell 1988, Cawood und Howell 1991).

Der Umfang der Atrophie des Kieferknochens nach Zahnverlust hat einen maßgeblichen Einfluss darauf, in wie weit eine Rehabilitation durch Zahnersatz möglich ist. In den letzten beiden Jahrzehnten haben sich dentale Implantate zu verlässlichen Retentionselemente bei teilbezahnten oder zahnlosen Patienten entwickelt. Mit Ihrer Hilfe ist es möglich, Patienten mit feststehendem oder herausnehmbarem Zahnersatz zu versorgen. Dadurch wird sowohl Mastikation, als auch Phonetik und Ästhetik im Vergleich zu schleimhautgetragenen herausnehmbaren Prothesen deutlich verbessert (Koeck und Ackermann 2005).

Besonders für das in der vorliegenden Arbeit therapierte Patientenkollektiv von ehemaligen Tumorpatienten ist eine orale Rehabilitation von großer Bedeutung. Durch die reduzierte Lebenserwartung (Jemal *et al.* 2010), sowie die starke physische als auch psychische Belastung durch die Grunderkrankung und deren Therapie sollten unnötige elektive Eingriffe vermieden und ein rascher Therapieerfolg erreicht werden. Auf diesem Weg ist es möglich, die ohnehin schon reduzierte Lebensqualität erheblich zu verbessern. Für die Implantatinsertion ist ein Mindestangebot an Qualität und Quantität des Lagerknochens erforderlich. Besonders im Oberkiefer Seitenzahnbereich ist das vorhandene Knochenangebot durch die oben beschriebene Atrophie des Kieferkammes und die Ausdehnung des Sinus maxillaris häufig reduziert. Um trotz reduzierten Knochenangebotes eine Implantatversorgung zu ermöglichen, sind häufig augmentative Vorbehandlungen nötig. Im Oberkieferseitenzahnbereich hat sich die Augmentation des subantralen Raumes als Mittel der Wahl bei reduziertem Knochenangebot in dieser Region durchgesetzt.

1.1.2. Sinuslift

Die Elevation der Kieferhöhlenschleimhaut mit anschließender Augmentation des subantralen Raumes hat sich in den letzten Jahren zu einem zuverlässigen und sicheren Verfahren entwickelt, trotz reduzierten Knochenangebots im Oberkieferseitenzahnbereich eine Insertion dentaler Implantate durchzuführen (Att *et al.* 2009). Erstmals wurde diese Technik von Tatum, Boyne und James (Tatum 1977, Boyne und James 1980) beschrieben.

Durch die fortschreitende Entwicklung und die zunehmende Akzeptanz dentaler Implantate in der Bevölkerung nimmt die Forderung von Patienten nach einem festsitzenden oder adequat retentivem herausnehmbarem Zahnersatz stetig zu. Verbesserte Ästhetik, Phonetik, Tragekomfort und das Gefühl eigener Zähne sind nur einige der Beweggründe für die Entscheidung für dentale Implantate.

Die Literatur beschreibt für eine Implantation ein Mindestangebot an lokalem Knochen von 8 mm in vertikaler und 5 mm in transversaler Ausdehnung (Neukam und Buser 1996). Dieses ist nötig um die Implantate primärstabil im Knochen verankern zu können und eine stabile Osseointegration zu ermöglichen. Allerdings ist das vorhandene Knochenangebot vor allem im Oberkieferseitenzahnbereich häufig nicht ausreichend. Die fortschreitende Atrophie des Alveolarknochens durch Zahnverlust, stark pneumatisierte Sinus maxillares oder ausgedehnte Knochendefekte führen zu einem reduzierten Knochenangebot im Bereich der Oberkiefer Seitenzähne und machen eine Vorbehandlung in Form einer Augmentation unumgänglich (Wakimoto *et al.* 2011, Solar *et al.* 1998, Lekholm *et al.* 1985).

Die Erfolgsrate dentaler Implantate wird, die gesamte Mundhöhle betrachtet, von Berglundh *et al.* (2002) mit über 95 % beschrieben. Demgegenüber ermittelten del Fabbro *et al.* (2008) in einer systematischen Übersichtsarbeit eine Überlebensrate für Implantate die im Bereich von augmentierten Sinus maxillares inseriert wurden von 93,8 %. Eine Abhängigkeit dieses Wertes von benutztem Augmentationsmaterial sowie der Oberflächenstruktur der inserierten Implantate konnte festgestellt werden. Augmentationen mit einer Kombination aus autologem, körpereigenem Knochen und Knochenersatzmaterial oder 100 % Knochenersatzmaterial erzielten eine höhere Implantatüberlebensrate als die in rein mit autologem Knochen augmentierte Sinus

maxillares gesetzt wurden. Im Hinblick auf die Implantatoberfläche waren Implantate mit einer strukturierten Oberfläche Implantaten mit einer glatten/maschinell gefertigten Oberfläche überlegen. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die die Überlegenheit von Implantaten mit rauen Oberflächen zeigen (Esposito *et al.* 1998, Esposito *et al.* 1998, Esposito *et al.* 2007).

Vergleiche in der Literatur von verzögerter oder unmittelbarer Implantation nach Sinusbodenaugmentation zeigen keinen Einfluss auf die Erfolgsrate der Implantate solange das zur Verfügung stehende Knochenangebot ausreicht um die Implantate primärstabil zu inserieren (del Fabbro *et al.* 2008).

Uneinigkeit besteht jedoch nach wie vor in der Frage nach dem optimalen Knochenersatzmaterial sowie der Einheilzeit des Augmentats.

Tabelle 2 zeigt einen Auszug aus der Literatur, in dem Sinusbodenaugmentationen mit verschiedenen Augmentationsmaterialien und nachfolgender Implantation gegenübergestellt werden.

1. Einleitung

Augmen- tations- material	Herkunft des Materials	Autor	Ein- oder zwei- zeitige Impl.	Follow-up Dauer (Monate)	Implantat erfolgs- rate (%)
Autolog	Becken- kamm	Daelemans <i>et al</i> 1997	1	bis 80	93.4
	Becken- kamm	Stricker <i>et al</i> 2003	1+2	15-40	99.5
	Kalotte	Itiurriaga und Ruiz 2004	2	17	100
Allogen	DFDBA	Van den Bergh <i>et al</i> 2000	2	12-72	100
Xenogen	BO	Lorenzoni <i>et al</i> 2000	1+2	bis 60	92.7
		Tawil und Mawla 2001	1+2	12-40	85.2
		Mardinger <i>et al</i> 2007	1+2	20	100
Allo- plastisch	CS	Leonardis und Pecora 1999	1+2	12	98.5
	MA	Ewers 2005	2	Bis 156	95.6
Kombi- nation	A + BO	Hatano <i>et al</i> 2004	1	6-108	94.2

*DFDBA: demineralized freeze-
dried bone allograft*

BO: Bio Oss®

CS: Calcium Sulphat

MA: Meeresalgen

*TCP: Tricalciumphosphat
1: Augmentation und*

Implantation simultan

2: Augmentation und

Implantation zweizeitig

Tabelle 2:

Studien zu Sinusbodenaugmentationen mit verschiedenen Augmentationsmaterialien und deren Implantaterfolgsraten

Das im vorliegenden Patientengut angewendete operative Verfahren der externen Sinusbodenelevation ist eine Modifikation, die auf die erstmals beschriebene Technik von Tatum (1977), Boyne und James (1980) zurückgeht. Dabei wird nach Darstellung der fazialen Kieferhöhlenwand ein Knochendeckel präpariert und abgetragen um Zugang zur Kieferhöhlenschleimhaut zu bekommen. Die Präparation dieses Knochendeckels erfolgt unter großer Sorgfalt um eine Perforation der fragilen Kieferhöhlenschleimhaut zu vermeiden und kann sowohl mit rotierenden Instrumenten als auch piezoelektrisch erfolgen. Die nach Darstellung des Knochendeckels zugängliche Kieferhöhlenschleimhaut kann nun mit speziellen Instrumenten ohne Perforation aus dem Recessus alveolaris gelöst und angehoben werden. In den dadurch geschaffenen Hohlraum wird anschließend das Augmentat eingebracht. Die so vergrößerte Knochenhöhe im Seitenzahnbereich erlaubt nun, abhängig vom noch vorhandenen ortständigen Knochen, die Implantation der Implantate simultan oder nach ca. sechsmonatiger Einheilphase (Koeck und Ackermann 2005).

Alternativ wurden zur oralen Rehabilitation bei reduziertem Knochenangebot Verfahren und Techniken entwickelt die ohne augmentative Eingriffe realisierbar sind. Zu nennen sind hiervon vor allem kurze dentale Implantate, sog. Mini-Implantate, die in den noch vorhandenen ortständigen Knochen eingebracht werden sowie enossale Implantate, sogenannte Zygoma-Implantate, die in die kräftige Kortikalisstruktur des Processus Zygomaticus inseriert werden.

1.1.3. Knochenersatzmaterialien

Bei der Entscheidung des Augmentationsmaterials steht Patienten und behandelndem Arzt eine Vielzahl von Materialien zur Verfügung. Es gilt in Abhängigkeit von individuellen Faktoren des Patienten (beispielsweise Allgemeinanamnese, Alter, Gesundheitszustand, Religion) und des Eingriffs (beispielsweise Lokalisation, Art und Umfang) das Material mit den individuell passenden Eigenschaften auszuwählen.

In der zahnärztlichen Chirurgie dient Knochenersatzmaterial der Unterstützung und Beschleunigung der Knochenneubildung, sowie als Platzhalterfunktion und Leitstruktur. Das ideale Knochenersatzmaterial sollte die Fähigkeit besitzen, auf osteokonduktive oder osteoinduktive Art neuen, resorptionsstabilen Knochen zu schaffen, der sich unter funktionaler Belastung in regulären, ortständigen Knochen umwandelt und so die Verankerung dentaler Implantate ermöglicht (Block und Kent 1997). Des Weiteren sind Biokompatibilität, Fähigkeit zur Zelladhärenz, Platzhalterfunktion und Fähigkeit zur Integration in das Wirtsgewebe wichtige Anforderungen an Knochenersatzmaterialien.

Funktion von Knochenersatzmaterialien:

- Platzhalter für Knochenneubildung
- Vorgabe der aufzubauenden anatomischen Form
- Stützfunktion für Periost/Membranen
- Beschleunigung der Knochenneubildung
- osteokonduktive Leitstruktur für regenerierendes Knochengewebe
- Stabilisierung des Blutkoagulums
- Defektauffüllung

Anforderung an Knochenersatzmaterialien:

- Biokompatibilität
- Osteoinduktion (-promotion)/ Osteokonduktion
- Förderung der Zelladhäsion
- Sterilität
- Porösität
- Belastungsstabilität
- Resorbierbarkeit
- Formbarkeit
- stabile, langfristige Integration von Implantaten

Wichtige Kenngrößen von Knochenersatzmaterialien die bei der Knochenneubildung eine entscheidende Rolle spielen sind die Porösität, die Porengröße und daraus resultierend die Oberfläche des Materials.

Die Porösität ist eine entscheidende Voraussetzung dafür, dass eine durchgängige Vaskularisierung des gesamte Materials möglich ist. Durch ein verzweigtes Netz interkonnektierender Poren kann in ausreichendem Maß die für die Osteoneogenese nötige Versorgung mit Vorläuferzellen aus dem Blut erfolgen. In der Literatur wird eine Porosität des Ersatzstoffes von 75-80 % gefordert (Cornell 1999).

Des Weiteren sollte das Material eine Mindestporengröße aufweisen, die für das Einwachsen neugebildeten Knochens in das Material benötigt wird. Dieser Wert wird in der Literatur zwischen 100-1000 μm angegeben (Cornell 1999, Nade *et al.* 1983, Predecki *et al.* 1972). Wird diese Porengröße unterschritten, ist eine unvollständige Durchbauung des Materials mit Gefäßen zu befürchten, was dazu führen kann, dass Partikel lediglich bindegewebig umschlossen werden und die Osteoneogenese vermindert wird (Martin *et al.* 1996).

Eine hohe Porösität des Knochenersatzmaterials bewirkt eine Vergrößerung der Materialoberfläche, die bewirkt, dass die Anlagerung neu gebildeten Knochens steigt und das Material schneller und dichter eingebaut wird.

1. Einleitung

Die Einteilung von Knochenersatzmaterialien erfolgt nach immunologischen Gesichtspunkten (Koeck und Ackermann 2005) in autogene, allogene, xenogene und alloplastische Knochenersatzmaterialien (siehe Tabelle 3).

In den letzten Jahren hat der Stellenwert der Forschung nach neuen Knochenersatzmaterialien zugenommen. Mittlerweile befindet sich eine Vielzahl verschiedener Produkte auf dem internationalen Markt.

Tabelle 4 zeigt eine Auswahl auf dem Markt erhältlicher Knochenersatzmaterialien die der in Tabelle 3 aufgeführten Einteilung zugeordnet sind.

KEM	Herkunft	Wirkung
Autogen	Gleiches Individuum	Osteoinduktiv Osteokonduktiv Osteogen
Allogen	Gleiche Spezies, keine genetische Übereinstimmung	Osteokonduktiv
Xenogen	Artfremde Spezies	Osteokonduktiv
Alloplastisch	Synthetisch hergestellt	Osteokonduktiv

Tabelle 3:

Einteilung von Knochenersatzmaterialien

1. Einleitung

Ursprung	Produkt	Hauptbestandteil	Wirkung
Autogen	---	Körpereigener Knochen	oi, ok, og
Allogen	Maxgraft [®]	Mineralisierte Knochenmatrix	ok
	Tutoplast [®]	zellfreie Knochenmatrix mit Kollagenbestandteilen	ok
	Grafton [®]	FDBA- Leichenspenden DFDBA- Leichenspenden	ok
Xenogen	Bio Oss [®]	DBBM- Rinderknochen	ok
	Cerabone [®]	DBBM- Rinderknochen	ok
	Algipore [®]	Calciumphosphat aus Meeresalgen	ok
	PepGen P15 [®]	DBBM- Rinderknochen mit synthetisch hergestelltem zellbindendem Peptid beschichtet	ok
Alloplastisch	Nanobone [®]	HA + Siliziumgel	ok
	Biobase [®]	α - TCP	ok
	Cerasorb [®]	β - TCP	ok
	Biogran [®]	bioaktives Glas	ok
	Ostim [®]	nanokristallines, phasenreines HA	ok
	Maxresorb [®]	BCP: 60% HA, 40% β - TCP	ok

<i>oi:</i>	<i>osteinduktiv</i>	<i>TCP:</i>	<i>Tricalciumphosphat</i>
<i>ok:</i>	<i>osteokonduktiv</i>	<i>BCP:</i>	<i>biphasische</i>
<i>og:</i>	<i>osteogen</i>		<i>Calciumphosphatkeramik</i>
<i>FDBA:</i>	<i>freeze dried bone allograft</i>	<i>α- TCP:</i>	<i>Hochtemperaturform des TCP</i>
<i>DFDBA:</i>	<i>demineralized freeze dried bone allograft</i>	<i>β- TCP:</i>	<i>Tieftemperaturphase des TCP</i>
<i>DBBM:</i>	<i>deprotonized bovine bone matrix</i>	<i>HA:</i>	<i>Hydroxylapatit</i>

Tabelle 4:

Auswahl an auf dem Markt erhältlicher Knochenersatzmaterialien

1.1.3.1. Autologer Knochenersatz

Autologer Knochen, d.h. Spenderknochen vom gleichen Individuum stellt aufgrund seines osteoinduktiven, osteokonduktiven sowie osteogenen Potentials nach wie vor den Goldstandard dar. Mit dem Knochen werden osteogene Zellen (Osteoblasten und Vorläuferzellen) mit dem Knochentransplantat entnommen und transferiert. Diese sind in der Lage die Knochenneubildung zu fördern und mesenchymale Stammzellen aus dem umliegenden Gewebe anzulocken und deren Differenzierung zu Osteoblasten zu induzieren. Kortikaler Knochen besitzt aufgrund seines kleineren Anteils an organischer Matrix eine geringere osteoinduktive und osteogene Potenz als spongioser Knochen, ist aber aufgrund des höheren mineralischen Anteils form- und resorptionsstabiler.

Der transferierte Knochen wird an der Empfängerstelle von der Basis aus umgebaut und durch neuen, ortsständigen Knochen ersetzt. Das Augmentat dient als Reservoir und Leitstruktur für Osteoklasten und Osteoblasten. Man spricht bei diesem Vorgang von einer Ersatzresorption.

Zusätzlich zur überlegenen biologischen Wertigkeit besteht bei körpereigenem Knochen keine Gefahr einer möglichen immunologischen Abstoßungsreaktion oder Krankheitsübertragung (Damien und Parsons 1991).

Man unterscheidet bei autologem Spenderknochen zwischen der Entnahme gefäßfreien oder mikrovaskulär gefäßgestielten Knochens. Der Spenderknochen wurde in der Anfangszeit der Augmentation hauptsächlich aus extraoralen Regionen, in Form von Spongiosa und Kortikalis, beispielsweise aus dem Beckenkamm, entnommen. Diese Spenderregion wird heute noch häufig für mittelgroße bis große Defekte oder zur Rekonstruktion nach Mandibulektomien oder Maxillektomien verwendet (Lyons *et al.* 2005). Alternativ zur extraoralen Knochenentnahme kann Spenderknochen auch von enoralen Entnahmestellen gewonnen werden. Allerdings ist die hier verfügbare Menge an Knochen stark eingeschränkt und häufig nur für kleinere Augmentationen geeignet (Schwartz-Arad *et al.* 2005).

Bei allen biologischen Vorteilen autologen Spenderknochens beschränkt jedoch die limitierte Verfügbarkeit, die Schaffung eines zweiten Operationsgebietes, der Bedarf einer Intubationsnarkose mit nachfolgender postoperativer Überwachung bei extraoraler Entnahme, sowie das Risiko einer Morbidität oder Infektion der Entnahmestelle den Einsatz körpereigenen Spenderknochens (Younger und Chapman 1989). Zudem muss in

1. Einleitung

Betrachtet gezogen werden, dass sich die Operationszeit und dadurch auch die Narkosezeit verlängern und dadurch ebenfalls Komplikationen entstehen können (Langstaff *et al.* 2001).

Tabelle 5 zeigt mögliche extra- und intraorale Entnahmestellen für autologe Knochentransplantate

extraoral	enoral
Beckenkamm	Symphysenregion
Rippe	Kieferwinkel
Schädelkalotte	Retromolarregion
Tibia	Tuberbereich
Fibula	Zahnlose Kieferabschnitte
Radius	Exostosen
Scapula	Crista Zygomaticoalveolaris
	Kinnregion

Tabelle 5:

Mögliche Entnahmestellen autologen Knochens

1.1.3.2. Allogener Knochenersatz

Bei allogenem Knochenersatzmaterial handelt es sich um ein Transplantat bei dem zwar die Spezies übereinstimmen, der Spender und der Empfänger allerdings genetisch nicht identisch sind. Ursprung des Materials sind humane Tot- oder Lebendspenden. So wird Knochenmaterial von Lebendspenden beispielsweise aus resezierten Femurköpfen im Rahmen der Implantationen von Hüftendoprothesen gewonnen (Ehmke und Flemming 1998). Bei dieser Art des Knochenersatzes kann auf eine zusätzliche Entnahmeoperation mit allen damit verbundenen Nachteilen und Risiken verzichtet werden.

Allerdings muss das Material einer ausgedehnten Prozessierung wie zum Beispiel Lyophilisierung, Gefriertrocknung, Autoklavierung oder Sinterung unterzogen werden um mögliche immunologische Komplikationen, Übertragung von Krankheiten oder Infektionen auszuschließen. Bei der Bearbeitung werden die organischen Bestandteile des

1. Einleitung

Spenderknochens entfernt und es verbleibt das rein anorganische Knochengestüt. Dieses dient dann bei der Transplantation in den Organismus des Empfängers als osteokonduktive Leitstruktur für die Osteoneogenese.

Durch die nötige Prozessierung werden allerdings nicht nur die organischen Bestandteile entfernt, auch wird die biologische Fähigkeit und das osteogene Potential, verglichen mit autologem Knochen reduziert (Friedlaender und Horowitz 1992, Anderson *et al.* 1999).

Man unterscheidet bei gefriergetrockneten allogenen Transplantaten eine mineralisierte (freeze dried bone allograft; FDBA) von einer demineralisierten Form (demineralized freeze dried bone allograft; DFDBA). Die Bearbeitung des Spenderknochens durch Demineralisation soll Wachstums- und Differenzierungsfaktoren innerhalb der Knochenmatrix freilegen (Smeets und Kolk 2010).

Trotz korrekter Aufbereitung durch Gefriertrocknung und Demineralisation kann eine Krankheitsübertragung und immunologische Reaktion nicht restlos ausgeschlossen werden (Spallek und Deschner 1995). Des Weiteren äußern Patienten ethische Bedenken bezüglich der Herkunft des Materials von menschlichen Spendern.

1.1.3.3. Xenogener Knochenersatz

Xenogenes Knochenersatzmaterial stammt durch seinen tierischen Ursprung (z.B. Rind, Schwein, Pferd) von einer anderen Spezies und weicht dadurch genetisch vom Empfänger ab. Dadurch stellen sich bei diesen Materialien ähnliche Probleme wie auch bei allogenen Knochenersatzmaterialien. Um immunologische und infektiöse Komplikationen zu verhindern ist eine Deproteinierung durch ausgiebige Aufbereitung (chemische und thermische Pyrolyse) nötig, die darin resultiert, dass das Knochenersatzmaterial überwiegend aus anorganischem Hydroxylapatit, der auch im menschlichen Knochen vorherrschenden anorganischen Komponente besteht (Jensen *et al.* 1996). Die Prozessierung führt dazu, dass zum einen die Abbaubarkeit des Materials fraglich ist (Traini *et al.* 2007, Duda und Pajak 2004) und zum anderen seine biologischen Fähigkeiten, verglichen mit autologem Knochen stark reduziert sind. Dadurch dienen diese Füllstoffe hauptsächlich als Gerüst für das Einwachsen von neuem Knochen und haben somit rein osteokonduktive Eigenschaften. Die durch den natürlichen Ursprung vorgegebenen Hohlräume spielen bei der Knochenbildung eine wichtige Rolle, da auf

deren Spur Gefäße einsprossen und das Material durchwachsen. Bio-Oss[®], ein in der zahnärztlichen Chirurgie weit verbreitetes Material und der bekannteste Vertreter dieser Materialgruppe, zeigt sowohl in tierischen als auch in klinischen Studien verlässliche Ergebnisse für den Einsatz zur Augmentation (Galindo-Moreno *et al.* 2010, Mordenfeld *et al.* 2010, Rothamel *et al.* 2009).

1.1.3.4. Alloplastischer Knochenersatz

Die Gruppe der alloplastischen Knochenersatzmaterialien umfasst eine Vielzahl synthetisch oder teilsynthetisch hergestellter Knochenersatzmaterialien die meist auf einer Calciumphosphatverbindung basieren. Der Großteil der sich auf dem Markt befindlichen Produkte haben als Ausgangsstoff Hydroxylapatit (HA), α - oder β -Tricalciumphosphat (α -, β -TCP), biphasische Calciumphosphatkeramik (BCP) oder Glaskeramiken (bioaktive Gläser).

HA ist ein Mineral aus der Apatit-Pyromorphit-Gruppe, das natürlicherweise im menschlichen Knochen, Dentin und Zahnschmelz vorkommt. Das zur Augmentation verwendete HA wird synthetisch unter hydrothermalen Bedingungen als poröses Material hergestellt.

Knochenersatzmaterialien basierend auf TCP bestehen aus einer löslichen Kalziumphosphatkeramik, die in wässrigem Milieu einem chemisch-physikalischen Zerfallsprozess unterliegt. Die dabei entstehenden Partikel existieren in zwei Gitterformen (α und β). α -TCP stellt die Hochtemperaturform dar und entsteht durch einen Sinterungsprozess zwischen 1125 und 1430 °C.

β -TCP, die Niedrigtemperaturform, entsteht durch Sinterung bei unter. 1200 °C und ist stabiler als die Hochtemperaturform (Le Geros 2002).

Biphasische Calciumphosphatkeramiken bestehen aus einer Mischung aus HA und β -TCP. Die Mehrzahl der auf dem Markt erhältlichen Produkte bestehen aus 60 % HA und 40 % β -TCP (Le Geros 2002).

1. Einleitung

Knochenersatzmaterialien auf Basis von Glaskeramiken, auch bioaktive Gläser genannt, bestehen aus einer Glasphase aus Siliziumdioxid, welche als Netzwerkbildner dient. Das Netzwerk wird durch Natrium-, Kalzium- und Phosphatoxiden modifiziert. Mit Hilfe dieser Netzwerkmodifikatoren können in gewissem Umfang die chemischen Eigenschaften und die Bindungsfähigkeit an das Gewebe verändert werden (Le Geros 2002).

Die einzelnen Materialien unterscheiden sich vor allem durch Ihre Bestandteile, ihre physikochemische Struktur sowie ihr biologisches Verhalten bezüglich Integration in den Knochenstoffwechsel und Resorption. Abhängig vom Ausgangsstoff und der Herstellungsart unterscheidet man permanente und degradierbare synthetischen Materialien (Ghanaati *et al* 2010a, Klein *et al* 1984).

Zu den permanenten Vertretern zählen solche mit synthetischen Hydroxylapatitkeramiken als Ausgangsmaterial. Zur Gruppe der degradierbaren Knochenersatzmaterialien gehören α - und β -Tricalciumphosphate, nanopartikuläre Hydroxylapatitkeramiken und in begrenztem Umfang bioaktive Glaskeramiken (Klein *et al* 1984).

Den eigentlichen Anspruch an das ideale Knochenersatzmaterial, die Proliferation und Differenzierung von mesenchymalen Vorläuferzellen zu stimulieren und zu unterstützen, erfüllen auch synthetische, wie die schon beschriebenen xenogenen und allopathischen Knochenersatzmaterialien, aufgrund des Fehlens von vitalen Knochenzellen nicht.

Alloplastische Knochenersatzmaterialien bilden durch ihre osteokonduktive Struktur ebenfalls eine Leitschiene für das Einwachsen von Endothelien, Kapillaren und nachfolgende Osteoprogenitor-Zellen zur *de-novo*-Knochenbildung unter Degradation bzw. Persistenz des eingebrachten alloplastischen Materials (Misch und Dietsch 1993, Lane 1995, Precheur 2007).

Tabelle 6 gibt einen Überblick über Verfügbarkeit, Vor- und Nachteile von autogenem Knochen sowie allopathischem, xenogenem und alloplastischem Knochenersatzmaterial.

1. Einleitung

KEM	Verfügbarkeit	Vorteile	Nachteile
Autogen	Begrenzt	Hohe Potenz Vollständiger Abbau	Verfügbarkeit Aufwendige Gewinnung
Allogen	Relativ unbegrenzt	Osteokonduktivität Vermeidung von Donormorbidität Relativ freie Verfügbarkeit	Infektionsrisiko Gefahr immunologischer Reaktionen Keine Osteoinduktivität
Xenogen	Unbegrenzt	Osteokonduktivität Vermeidung von Donormorbidität freie Verfügbarkeit Volumenstabilität	Infektionsrisiko Gefahr immunologischer Reaktionen Keine Osteoinduktivität
Alloplastisch	Unbegrenzt	Osteokonduktivität Vermeidung von Donormorbidität freie Verfügbarkeit keine Infektionsgefahr keine Immunreaktion Biokompatibilität	Keine Osteoinduktivität

Tabelle 6:

Verfügbarkeit, Vor- und Nachteile von autogenem Knochen und allogenem, xenogenem und alloplastischem Knochenersatzmaterial

1.1.4. Dentale Implantate

Dentale Implantate (nachfolgend „Implantate“ genannt) haben sich seit Ihrer Einführung im 20. Jahrhundert durch zahlreiche Weiterentwicklungen zu einer anerkannten und erfolgsversprechenden Therapiemöglichkeit in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde entwickelt (DGZMK 2005).

Die Grundidee beruht auf dem Einbringen einer künstlichen, körperfremden Verankerung für festsitzenden oder herausnehmbaren Zahnersatz. Dadurch können sowohl einzelne verlorengegangene Zähne ersetzt werden, wie auch zahnlose Kiefer mit Prothesen verschiedenster Art versorgt werden (den Hartog *et al.* 2008, Cooper 2009, Belser *et al.* 2000).

Im Zuge der Entwicklung hat sich in den letzten Jahrzehnten das enossale Implantat gegen andere Verankerungsformen wie subperiostale oder submuköse Implantate durchgesetzt. Begründer dieses Verfahrens, wie es heute angewendet wird ist der Orthopäde Brånemark, der feststellte, dass sich Titanimplantate fest mit dem Knochen von Kaninchen verbinden. Er nannte dieses Phänomen Osseointegration (Brånemark *et al.* 1969, Brånemark 1977). Enossale Implantate verschiedener Formen werden dabei in den Alveolarknochen eingebracht, wo durch Osteoblasten ein knöcherner Heilungsprozess in Gang gesetzt wird, der das Implantat stabil in den Knochen integriert. Dieser biologische Prozess ist unter anderem von der biologischen Wertigkeit des periimplantären Gewebes, der Implantatoberfläche sowie der Primärstabilität des Implantates abhängig. (Koutsonikos 1998)

Nachfolgend wird ausschließlich auf enossale Implantate eingegangen.

Eine Einteilung der heute verwendeten Implantate kann nach verschiedenen Gesichtspunkten wie

- Implantatform
- Implantatmaterial
- Einheilungsmodus
- Oberflächenbeschaffenheit

erfolgen (Koeck und Ackermann 2005).

1. Einleitung

Hinsichtlich der geometrischen Gestaltung der Implantate hat sich eine große Entwicklung der Implantate vollzogen und es existieren zahlreiche verschiedene Formen

- Schraube
 - Konisch oder zylindrisch
 - Selbstschneidend oder nicht selbstschneidend
- Zylinder
- Blatt
- Konus
- Nadel
- Mischformen:
 - Stufenschraube
 - Stufenzylinder

Die Schraubenform ist im Vergleich zur Zylinderform und zu den Mischformen heute deutlich verbreiteter.

Des Weiteren unterscheiden sich die in der zahnärztlichen sowie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie inserierten Implantate hinsichtlich ihres Materials:

- Titan
- Oxidkeramiken (Aluminiumoxid- oder Zirkoniumdioxidkeramik)

Allen gängigen Implantatsystemen gleich ist ihre Fertigung aus alloplastischen Materialien. Der Werkstoff Titan hat sich bei der Herstellung der Implantatkörper aufgrund seiner mechanischen und biologischen Eigenschaften weitestgehend durchgesetzt.

Schon in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass sich Titan im biologischen Organismus inert verhält (Bothe *et al.* 1940). Die Einführung von Titan als Werkstoff für dentale Implantate geht ebenfalls auf den Orthopäden Brånemark zurück.

Entscheidend für die Osseointegration dentaler Implantate aus Titan ist die Ausbildung einer Oxidschicht, die sich beim Kontakt von Titan mit Sauerstoff ausbildet und das Implantat vor Korrosion schützt. Implantatoberflächen durchlaufen während des

1. Einleitung

Herstellungsprozesses unterschiedliche Modifikationen zur Erhöhung der Kontaktfläche zwischen Implantat und Knochen.

Des Weiteren sind Implantate aus Aluminium- oder Zirkoniumdioxidkeramik auf dem Markt erhältlich. Diese weisen eine sehr gute Biokompatibilität auf, sind aber der mechanischen Beanspruchung durch die von der Suprastruktur übertragenen Kräfte nicht immer gewachsen (Andreiotelli *et al.* 2009). Hingegen spielen keramische Werkstoffe bei der Herstellung der Implantatabutments (Verbindung zwischen Implantat und Suprastruktur/Prothetik) wegen ihrer natürlichen Ästhetik zunehmend eine größere Rolle (Nakamura *et al.* 2010).

Eine weitere Unterteilung der Implantate kann nach deren Einheilung und Belastung vorgenommen werden:

- Subgingivale (geschlossene) Einheilung
- Transgingivale (offene) Einheilung
 - Einteilig oder zweiteilig
 - Unbelastet (mit Gingivaformer) oder sofortbelastet (mit Zahnersatz)

Subgingival einheilende Implantate sind immer zweiteilig und bestehen aus dem eigentlichen Implantat, das in den Alveolarknochen eingebracht wird und einem Verbindungspfosten (Abutment) das den Zahnersatz trägt.

Bei subgingival einheilenden Implantaten wird die zur Insertion mobilisierte Schleimhautdecke über dem eingebrachten Implantat wieder verschlossen. Das Implantat heilt unbelastet ein und wird in einem zweiten Eingriff nach 3-6 Monaten freigelegt und anschließend belastet (Koeck und Ackermann 2005).

Transgingival einheilende Implantate perforieren nach ihrer Insertion die Schleimhautdecke und ragen in die Mundhöhle. Man unterscheidet einteilige Implantate, die bereits zur Aufnahme des Zahnersatzes fähig sind und zweiteilige Implantate, die ein Abutment benötigen.

Transgingival einheilende Implantate können je nach Position und Festigkeit unbelastet oder sofortbelastet einheilen. Bei unbelasteter Einheilung wird das Implantat mit einem Gingivaformer versehen, der das Weichgewebe perforiert und ausformt, aber auf Gingivaniveau abschließt. Sofortbelastete Implantate hingegen werden bereits nach

1. Einleitung

Insertion mit einem Abutment versorgt, auf dem ein provisorischer oder definitiver Zahnersatz befestigt wird (Wang *et al.* 2006).

Die Entscheidung über offene oder geschlossene Einheilung, sowie über die Verwendung von ein- oder zweiteiliger Systeme wird individuell, abhängig von Knochen- und Weichgewebsangebot, Implantatlokalisierung, der prothetischen Suprakonstruktion sowie der Implantatstabilität getroffen.

Einteilige, transgingival einheilende Systeme sind aufgrund ihres voll konfektionierten Aufbaus bei einfachen, funktionell Fällen vorteilhaft, jedoch kontraindiziert bei ästhetisch anspruchsvollen, komplexen Fällen. Zweiteilige Systeme sind prothetisch vielfältiger zu versorgen und deshalb gerade bei individuell anspruchsvollen Situationen zu bevorzugen (Jones und Cochran 2006).

Die geschlossene Einheilung der Implantate ermöglicht eine absolute mechanische Ruhe des Implantats während der Einheilphase und ist besonders bei reduziertem Knochenangebot oder niedriger Primärstabilität zu bevorzugen. Des Weiteren ist es möglich, simultan mit der Implantation korrigierender Hart- und Weichgewebsaugmentationen durchzuführen (Becker *et al.* 1999, Mellonig und Nevins 1995). Allerdings wird dadurch ein zweiter Eingriff zur Freilegung des Implantats nötig. Durch offenes Einheilen der Implantate kann auf diesen Zweiteingriff verzichtet werden. Durch das Einbringen eines Gingivaformers ist es möglich das Weichgewebe optimal für den späteren Zahnersatz zu konditionieren. Allerdings sollten die Implantate über eine ausreichende Primärstabilität verfügen, da sie durch den Kontakt zur Mundhöhle höhere mechanische Belastung erfahren als geschlossen einheilende Implantate.

Ein wesentlicher Einfluss auf die Einheilung und damit die Stabilität und den Langzeiterfolg eines Implantats wird neben der Makrostruktur auch dem Oberflächendesign eines Implantats zugesprochen. Eine Vielzahl von chemischen und mechanischen Modifikationsverfahren ist in den letzten Jahrzehnten zum Einsatz gekommen. Ziel dieser Modifikationstechniken ist es, eine Oberflächenstruktur zu schaffen, die die Osseointegration der Implantate beschleunigt. Dabei ist man zu der Übereinstimmung gekommen, dass raue Implantatoberflächen in Bezug auf die Anlagerung von Knochen glatten Implantaten überlegen sind (Ong *et al.* 1997, Kiesewetter *et al.* 1996) und dadurch eine erhöhte Erfolgsrate aufweisen (Esposito *et al.* 1998, Esposito *et al.* 2007).

1. Einleitung

Die Einteilung der Implantatoberflächen kann nach folgenden Kriterien erfolgen (Gupta *et al.* 2010):

- Maschinierete Oberflächen:
Politur oder keine weitere Oberflächenbehandlung

- Bearbeitete Oberflächen:
Implantate werden nach der Herstellung mit einem speziellen Verfahren weiterbearbeitet
 - Additiv bearbeitete Oberflächen
 - Beschichtung mit Hydroxylapatit:
HA hat osteokonduktive Fähigkeiten und soll die Knochenanlagerung erhöhen
 - Beschichtung mit Titanplasma-spray:
Titanoxidpartikel werden auf die Oberfläche aufgespritzt

 - Subtraktiv (Ablativ) bearbeitete Oberflächen
 - Bestrahlen:
mit Partikeln von Al_2O_3 oder TiO_2 einer Größe von 150-350 μm
 - Ätzen:
Die Implantatoberfläche wird durch ein Bad in einer sauren Lösung (z.B. HCl und H_2SO_4) erodiert
 - Kombiniert Ätzen und Strahlen:
SLA: Sandblasted and acid-etched; Sandstrahlen erzeugt eine Rauigkeit und Ätzen reinigt die Oberfläche
 - Anodische Oxidation:
Es wird die Oxidschicht verändert und Mikroporen geschaffen

Die Implantatoberfläche stellt einen wichtigen Faktor bei der Osseointegration des Implantates im umliegenden Knochen dar. So sollte die Oberflächenbeschaffenheit die Anlagerung von Knochen fördern um einen direkten funktionellen und strukturellen Verbund zwischen dem neu organisierten Knochengewebe und der Oberfläche des Implantats herzustellen (Stadlinger *et al.* 2012).

1. Einleitung

Eine besondere Bedeutung kommt der Oberflächenbeschaffenheit von Implantaten auch im Bereich des Implantathalses zu, da dort das periimplantäre Weich- und Bindegewebe eine Manschette ausbildet. Diese Manschette ist essentiell um einen bakteriendichten Verschluss zur Mundhöhle zu erhalten. Dabei besteht nach wie vor Uneinigkeit ob glatte oder raue Oberflächen zu bevorzugen sind. Glatte, polierte Implantatoberflächen zeigen geringere Plaqueakkumulation (Subramani *et al.* 2009), wohingegen raue Oberflächen die Anlagerung von faserreichem Gewebe erleichtern, eine bessere Weichgewebsmanschette ausbilden und somit das Einwachsen von Epithel verhindern (Pilliar 1998). In systematischen Übersichtsarbeiten (Esposito *et al.* 2007, Quirynen *et al.* 2002) zeigten Implantate mit glattem Weichgewebsdurchtritt ein signifikant geringeres Risiko eine Periimplantitis auszubilden.

1.1.5. Indikation und Indikationsgrenzen dentaler Implantate

Implantate sind künstliche Pfeiler zur Verankerung von Zahnersatz, Epithesen und kieferorthopädischen Behandlungsmitteln und stellen eine Erweiterung des zahnärztlichen Behandlungsspektrums zum Ersatz verlorengangener Zähne dar.

Bei der Indikationsstellung für einen implantatgetragenen Zahnersatz werden neben prothetischen und chirurgischen auch funktionelle, parodontale und konservativ-zahnerhaltende Gesichtspunkte berücksichtigt. Des Weiteren ist die Berücksichtigung der Anamnese bezüglich Allgemeingesundheit und Allgemeinzustand, der Compliance des Patienten sowie der Ursache des Zahnverlustes nötig. Wünsche und Anforderungen des Patienten an den Zahnersatz sollten in jedem Fall individuell abgeklärt werden und die Grenzen des Erreichbaren aufgezeigt werden.

Einfluss auf die Planung der Behandlung nimmt vor allem das Knochenangebot in der zu versorgenden Region, sowie die entstehenden Kosten, Compliance und der ästhetische wie funktionelle Anspruch des Patienten.

1. Einleitung

Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK 2005) definiert die medizinische Indikation für endossale Implantate bei ausreichend vorhandenem oder aufgebautem ortsständigen Hart- und Weichgewebeangebot wie folgt:

- Patienten, die ohne Implantate funktionell nicht befriedigend versorgt werden können (z.B. extreme Kieferatrophie, angeborene und unfallbedingte oder nach Tumorresektion angefallene Defekte)
- Patienten, bei denen die Implantatversorgung gegenüber der konventionellen Versorgung funktionelle Vorteile bietet (z.B. zahnloser Kiefer, Freundsituation, Schaltlücke, kieferorthopädische Behandlungsmittel)
- Bei Patienten, bei denen auch durch alternative Behandlungsmaßnahmen vergleichbare funktionelle Ergebnisse zu erzielen sind, können lokale Befunde und auch subjektive Gründe für eine Implantation sprechen.

Indikationseinschränkungen stellen, wie bei anderen elektiven Eingriffen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich, allgemeinmedizinische Faktoren wie Diabetes melitus, Immuninkompetenz und Leber- und Nierenleiden sowie lokal auf das Implantationsgebiet begrenzte Faktoren dar (DGZMK 2005, Schlegel *et al.* 2002).

1. Einleitung

Allgemeine Faktoren	Lokale Faktoren
Diabetes mellitus Typ I und II	Nicht abgeschlossenes Kieferwachstum
Immuninkompetente Patienten	Extrem atrophierte Kiefer
Leberleiden	Dysgnathien
Nierenleiden	Bruxismus
Rheumat.Erkrankungen	Makroglossie
Osteoporose	Myoarthropathie
Psychisch alterierte Patienten	Radiatio
Raucher	
Spezielle Medikation	

Tabelle 7:

Indikationseinschränkende und prognoseverschlechternde Faktoren bei Implantat-Patienten (DGZMK 2005, Schlegel *et al.* 2002)

Nach Gaetti-Jardim *et al.* (2011) stellt Osteoporose keine wissenschaftlich begründbare Kontraindikation für enossale Implantate dar. Betrachtet man neurologische Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Parkinson, ist es für die Entscheidung einer möglichen Kontraindikation ausschlaggebend, ob die Mundhygiene des Patienten adäquat durchgeführt werden kann, sei es durch den Patienten selbst oder das Pflegepersonal. Da Suchtverhalten wie Alkohol-, Nikotin- oder Drogenkonsum die Erfolgsraten von dentalen Implantaten senken, sollten Patienten darauf im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs hingewiesen werden (Vandeweghe und Bruyn 2011).

Ein ausreichendes lokales Knochenangebot ist zwingend nötig um Implantate stabil zu verankern. Extrem atrophierte Kiefer mit unzureichendem Knochenvolumen und Knochenqualität sind dank dem heutigen Entwicklungsstand der Augmentationsverfahren aber keine Kontraindikation mehr (Reichart 2002). Es sollte allerdings beachtet werden, dass augmentative Verfahren eine erhöhte körperliche und finanzielle Belastung für den Patienten darstellen. Auf die Möglichkeiten das Knochenlager zu verbessern wird nachfolgend genauer eingegangen.

1.1.6. Maßnahmen zur Verbesserung des Knochenlagers

Ein sowohl in mesio-distaler als auch in oro-vestibulärer und vertikaler Ausdehnung ausreichendes Knochenangebot ist die Grundvoraussetzung dafür, Implantate stabil zu inserieren und damit eine ungestörte Osseointegration zu ermöglichen. Jedoch sind ein lokal begrenztes Knochenangebot, die Atrophie bestehenden Knochens nach Zahnverlust sowie trauma- oder tumorbedingte Knochendefekte häufige Schwierigkeiten bei der Planung von Implantatversorgungen.

Um trotz eines beschränkten Knochenangebots eine Implantatversorgung zu ermöglichen sind in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Augmentations- und Transplantationsverfahren beschrieben worden (Mc Allister und Haghghat 2007):

- Augmentation (Esposito *et al.* 2009):
Erhöhung des lokalen Knochenangebotes durch Auf- oder Einlagerung von:
 - eigenem Knochen: aus enoraler Spenderregion, Kalotte, Rippe, Beckenschaufel oder Tibia
 - Knochenersatzmaterial: allogen, xenogen, alloplastischFür kleine bis mittelgroße Defekte oder Sinusbodenelevation.

- Gefäßgestielte (mikrovaskuläre) Knochentransplantate (Bak *et al.* 2010):
Durch mikrochirurgische Anastomose an den Blutkreislauf angeschlossenes Transplantat aus:
 - Beckenkamm
 - Scapula
 - FibulaZum Kieferersatz oder zur Rekonstruktion großer Defekte

- Distractionsosteogenese (Sant und Jagtap 2009):
Ein Osteotomiertes Knochensegment wird verschoben wodurch es im Spaltbereich zur Knochenneubildung kommt.
Bei lokalem, vor allem vertikal beschränktem Knochenangebot

- Lagerknochenkonditionierung (Markovic *et al.* 2011):
Qualitative Verbesserung des Knochenangebots durch:
 - Knochenkondensation
 - Zusatz von Platelet-Rich-Plasma oder Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)Zur qualitativen Verbesserung des Implantationsbettes
- GBR: Guided bone regeneration (Retzeppi und Donos 2010)
Regeneration durch knochenbildende Zellen.
 - mechanische Barriere zwischen Knochendefekt und Weichgewebe verhindert die Einsprossung der schneller proliferierenden Weichgewebszellen.Im Rahmen der Implantologie und Parodontologie bei mehrwandigen Defekten

1.1.7. Tumore im Kopf-/Halsbereich

Tumore der Mundhöhle und des Pharynx belegten in den USA im Jahr 2010 mit einer Inzidenz von 36.560 neuen Fällen den 7. Rang der Tumorstatistik. Die gleiche Statistik beschreibt ca. 7880 Todesfälle die auf Tumore der Mundhöhle und des Pharynx zurück zu führen sind. Etwa 65 % davon lassen sich der Zunge und der Mundhöhle zuordnen. Die 5-Jahres Überlebensrate variiert abhängig vom Stadium in dem der Tumor diagnostiziert wurde. Bei Ausdehnung des Tumors innerhalb des Ursprungsorgans liegt sie bei 83 %. Dieser Wert sinkt auf 54 % wenn regionäre Lymphknoten befallen sind und 32 % wenn der Tumor sich auf umliegende Teile des Körpers ausgebreitet hat (Jemal *et al.* 2010, siehe Diagramm 1).

In der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ICD 10) der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation; WHO) werden bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx nach C00-C14 klassifiziert (WHO 2013). Tumore werden im Allgemeinen mit Hilfe der TNM-Klassifikation beschrieben. Dabei beschreibt T die Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors, N das Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und M das Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen.

1. Einleitung

T0-T4 gibt Auskunft über die Größe des Primärtumors, N0-N3 über den Grad des Lymphknotenbefall und M0-M1 über das Vorhandensein von Fernmetastasen (Wittekind 2003).

90 % der Malignome im Kopf-Halsbereich sind Plattenepithelkarzinome und die am häufigsten betroffene Region ist der Mundboden, gefolgt von Unterkiefer, Alveolarfortsatz, Zungenkörper, Lippen und Wangenschleimhaut (Reichart 2002). Das mittlere Alter betroffener Patienten ist zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt und es zeigt sich, dass mehr Männer als Frauen betroffen sind. (Cognetti *et al.* 2008). Zu den weiteren Tumoren der Kopf- und Halsregion zählen u.a. Adenokarzinome ausgehend von Schleimhautdrüsen sowie odontogene Tumore (Reichart 2002).

Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle gehören langjähriger Tabak- und Alkoholkonsum, exzessiver Kontakt mit Sonnenlicht, genetische Prädispositionen wie eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 sowie die Entwicklung präkanzeröser Läsionen (da Silva *et al.* 2011)

Die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle besteht im Allgemeinen aus chirurgischer Entfernung und, in Abhängigkeit des TNM-Stagings, Chemotherapie, radiologischer Therapie oder einer Kombination aus beiden. Das Ziel des chirurgischen Eingriffes und der prä- und/oder postoperativen Radio- und/oder Chemotherapie ist die vollständige Entfernung des Tumors unter Erhalt möglichst viel gesunden Gewebes sowie Prävention von Rezidiven (Gil und Fliss 2009).

Häufig sind Maxillektomien oder Mandibulektomien unumgänglich um den bei der Tumorentfernung nötigen Sicherheitsabstand einzuhalten. Dabei bleiben nicht selten große anatomische Defekte im Bereich der Mundhöhle, der Zahnreihen und des Gesichtes zurück. Neben einer Beeinträchtigung der Mastikation, der Artikulation und der Fähigkeit die orale Sekretion zu kontrollieren, resultieren solche Defekte außerdem in einer starken Einschränkung der Lebensqualität und des Selbstwertgefühls (Schoen *et al.* 2008). Eine suffiziente prothetische Versorgung mit funktional und ästhetisch ansprechendem Ergebnis kann Patienten helfen Ihre meist ohnehin schon reduzierte Lebensqualität zu verbessern. Dabei spielen in der heutigen Zeit dentale Implantate eine wichtige Rolle, insofern noch genügend Knochen vorhanden ist um diese zu inserieren. Meist ist aufgrund von ablativer Tumorchirurgie das lokale Knochenangebot jedoch stark reduziert und Knochenaugmentation bei den meisten Patienten nötig. In der Literatur wird die Transplantation autologen Knochens, sei es als nichtvaskularisiertes oder als gefäßgestieltes Transplantat, als verlässliche Methode beschrieben um Knochendefekte

1. Einleitung

im Ober- und Unterkiefer zu rekonstruieren (Jaquiery *et al.* 2004, Chiapasco *et al.* 2008). Bezieht man dabei die Tatsache in Betracht, dass die regenerative Kapazität des Knochens nach Bestrahlung reduziert ist (Jacobsson *et al.* 1997) und jede zusätzliche Belastung des Patienten in Form eines weiteren Eingriffs wenn möglich vermieden werden sollte, ist es eine wichtige Frage ob sich mit allogenen, xenogen oder alloplastischen Knochenersatzmaterialien ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse erzielen lassen.

Tabelle 8 und 9 zeigen die Anzahl neu aufgetretener Tumore des Kopf- und Halsbereichs sowie die darauf zurückzuführenden Todesfälle in den USA im Jahr 2010 sowie die Verteilung nach der Lokalisation.

Diagramm 1 zeigt die graphische Darstellung der 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit Tumor im Kopf-Halsbereich in Abhängigkeit der Tumorausdehnung und –infiltration.

Lokalisation	♂ & ♀	♂	♀
Mundhöhle und Pharynx	36.540	25.420	11.120
- Zunge	10.990	7.690	3.300
- Mund	10.840	6.430	4.410
- Pharynx	12.660	9.880	2.780
- Verschiedene	2.050	1.420	630

Tabelle 8:

Neu aufgetretene Tumore der Mundhöhle und des Pharynx in den USA im Jahr 2010 (Jemal *et al.* 2010)

1. Einleitung

Lokalisation	♂ & ♀	♂	♀
Mundhöhle und Pharynx	7.880	5.430	2.450
- Zunge	1.990	1.300	690
- Mund	1.830	1.140	690
- Pharynx	2.410	1.730	680
- Verschiedene	1.650	1.260	390

Tabelle 9:

Todesfälle aufgrund von Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx in den USA im Jahr 2010 (Jemal *et al.* 2010)

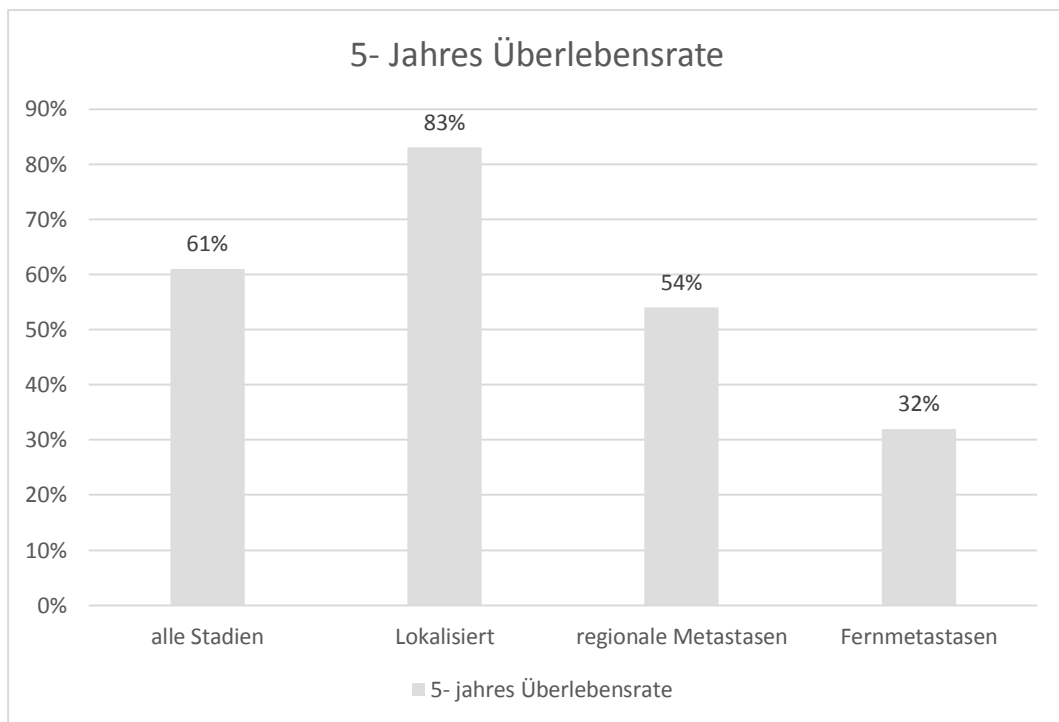


Diagramm 1:

5 Jahres Überlebensrate von Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx in Abhängigkeit vom Tumorstaging (Jemal *et al.* 2010)

1.2. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden klinischen Studie war es, zwei Knochenersatzmaterialien unterschiedlichen Ursprungs histologisch, histomorphometrisch und klinisch zu untersuchen. Nanobone[®] ist ein synthetisches Knochenersatzmaterial bestehend aus nanokristallinen Hydroxylapatit-Partikeln, die eingebettet sind in eine Matrix aus hochporösem Siliciagel. Bio-Oss[®] ist ein xenogenes Knochenersatzmaterial mit bovinem Ursprung, das durch einen chemisch-thermischen Prozess von zellulären und organischen Bestandteilen gereinigt wird.

Beide Materialien wurden erstmals im split-mouth Design zur Kieferhöhlenaugmentation bei ehemaligen Tumorpatienten eingesetzt, um die Insertion von dentalen Implantaten im Oberkieferseitenzahnbereich und somit die orale Rehabilitation der Patienten zu ermöglichen.

Durch die Entnahme von Knochenbiopsien simultan mit der Insertion der Implantate im augmentierten Bereich war es möglich, den Einfluss des synthetischen oder biologischen Ursprungs der Knochenersatzmaterialien auf die Gewebsantwort sowie die zelluläre Reaktion auf die Augmentate histologisch und histomorphometrisch zu analysieren.

Die inserierten Implantate wurden nach einer Follow-up Dauer von zwei Jahren klinisch und radiologisch nachuntersucht um den Einfluss der unterschiedlichen Integrationsmechanismen der Knochenersatzmaterialien auf die Implantatstabilität und den Implantaterfolg zu bestimmen. Material und Methoden

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen der klinisch-histologischen Studie wurden acht Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Frankfurt untersucht, die im Zeitraum von Dezember 2004 bis Dezember 2007 mit Sinusbodenaugmentation und anschließender Implantation versorgt wurden.

Teilnehmer der Studie waren fünf Frauen und drei Männer im Alter von 57 bis 80 Jahren (Durchschnitt: 69,5 Jahre, siehe Tabelle 10), zum Teil komplett zahnlos, zum Teil mit reduziertem Zahnbestand.

Die Patienten wurden über den Ablauf des operativen Eingriffs, der zu verwendenden Knochenersatzmaterialien und der zu inserierenden Implantate aufgeklärt. Die Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis an der Studie teilnehmen zu wollen. Die Studie von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universitätsklinik Frankfurt genehmigt (Beschluss Nr. E 19/07, Geschäfts-Nr. 8/07) und nach den geltenden Richtlinien des Protokolls der Ethikkommission durchgeführt. Die Richtlinien der Erklärung von Helsinki wurden während der gesamten Studie eingehalten.

Die Teilnehmer der Studie wurden vor ihrer Aufnahme ausführlich anamnestisch untersucht und ihre Krankengeschichte dokumentiert. Alle Patienten hatten in den vorangegangenen Jahren eine Tumorerkrankung der Mundhöhle erlitten und waren zum Zeitpunkt der Augmentationsoperation mindestens zwei Jahre tumorfrei (Ausnahme: Patient 2 und 7, siehe Tabelle 11).

Bei allen acht Patienten handelte es sich um Plattenepithelkarzinome, deren TNM-Staging von T1N0M0 bis T2N2M0 reichte. Die Therapie des Primärtumors bestand aus chirurgischer Tumorentfernung, mit vorangegangener intraarterieller Chemotherapie (Cisplatin, 7 von 8 Patienten). Aufgrund der Tumorgröße und des Befalls zervikaler Lymphknoten musste bei sechs Patienten eine funktionelle neck dissection durchgeführt werden (siehe Tabelle 10).

Alle Patienten befinden sich in regelmäßiger Nachuntersuchung im Rahmen der interdisziplinären Tumorboardkonferenz des Universitätsklinikums Frankfurt.

2. Material und Methoden

Patient	Alter	Malignität	Lokalisation	TNM-Classification	Therapie
1	62	PEK	Gingiva- Regio 35-43, vorderer Mundboden	ypT2N0R0	i.a. Cisplatin; tumorexzision; neckdissection
2	80	PEK	Palatum durum and molle Regio 27, Gingiva Regio 36-38	pT2G1R0	Tumorexzision
3	69	PEK	Vorderer Mundboden	ypT2N1R0	i.a. Cisplatin; tumorexzision; neckdissection; Radiatio
4	64	PEK	Palatum molle links	ypT2N2cM0	i.a. Cisplatin; tumorexzision; neckdissection
5	57	PEK	Seitlicher Mundboden und retromolarer Raum UK rechts	ypT2N2bR0	i.a. Cisplatin; tumorexzision; neckdissection; Radiatio
6	76	PEK	Retromolarer Raum UK rechts	ypT4N0R0	i.a. Cisplatin; tumorexzision; neckdissection
7	75	PEK	Seitlicher Mundboden links	ypT1N0M0	i.a. Cisplatin; tumorexzision
8	73	PEK	Gingiva- Regio 34-38	ypT0N2bM0	i.a. Cisplatin; tumorexzision, neckdissection

PEK: Plattenepithelkarzinom

*i.a. Cisplatin: intraarterielle
Chemotherapie mit Cisplatin
präoperativ*

UK: Unterkiefer

Tabelle 10:

Tumoranamnese der eingeschlossenen Patienten

2. Material und Methoden

Patient	Erstdiagnose	Zwischenzeit (Monate)	Augmentationszeitpunkt	Einheilungsphase (Monate)	Implantationszeitpunkt
1	Feb 2005	32	Okt 2007	6	Apr 2008
2	Sep 2006	8	Mai 2007	6	Nov 2007
3	Apr 2005	24	Apr 2007	5	Sep 2007
4	Mrz 2005	23	Apr 2007	7	Nov 2007
5	Apr 2005	24	Apr 2007	6	Okt 2007
6	Dez 2004	28	Apr 2007	7	Nov 2007
7	Okt 2006	12	Okt 2007	--	Keine Impl. gewünscht
8	Apr 2005	26	Jun 2007	6	Dec 2007

Tabelle 11:

Zeitlicher Verlauf der Behandlung

2.2. Studiendesign

Um Artikulation und Mastikation wieder herzustellen und das ästhetische Erscheinungsbild zu verbessern, sollten die Patienten mit einem suffizienten Zahnersatz versorgt werden. Um die Retention dieses Zahnersatzes mittels dentaler Implantate zu verbessern, war bei allen acht Patienten eine Sinusbodenaugmentation nötig. Die Knochenhöhe im Oberkieferseitenzahnbereich war in allen Fällen kleiner 5 mm (3.06 ± 1.02 mm). Zum Zeitpunkt der Augmentation waren bei keinem der Patienten Sinuspathologien oder andere gesundheitlichen Einschränkungen, Beschwerden oder Erkrankungen vorhanden.

Die Augmentation wurde nach dem Protokoll einer split-mouth-Studie bei allen Patienten unter Intubationsnarkose durchgeführt. Dabei wurde in beiden Sinus maxillares jeweils eines der beiden zu untersuchenden Knochenersatzmaterialien eingebracht, wobei den Patienten nicht bekannt war, welches Knochenersatzmaterial auf welcher Seite eingebracht wurde.

Durchschnittlich 6 Monate (5-7 Monate, siehe Tabelle 11) nach der Augmentation wurden insgesamt 62 Implantate der Firma Camlog (CAMLOG® ScrewLine, Camlog

Biotechnologies, Basel, Schweiz) inseriert, davon 42 im Oberkiefer und 20 im Unterkiefer (siehe Tabelle 12). Ein Patient (Patient 7) wünschte nach erfolgter Augmentation

keine Implantation im Oberkiefer. Simultan mit der Implantatinsertion wurden bei Implantationen im augmentierten Bereich mit einem Trepanbohrer (3 mm) Biopsien des Augmentats zur histologischen Untersuchung entnommen.

Es konnten durch die Anzahl der im Oberkieferseitenzahnbereich gesetzten Implantate insgesamt 24 Biopsien aus dem augmentierten Bereich des sinus maxillaris gewonnen werden.

Radiologische Diagnostik in Form von Computertomographieaufnahmen oder Orthopantogrammen wurden prä- und postoperativ (vor und nach Sinusaugmentation) sowie nach erfolgter Implantation) angefertigt. Zusätzliche Aufnahmen wurden im Rahmen der Implantatkontrolle zwei Jahre nach deren Insertion angefertigt. Die rechtfertigende Indikation und der Zeitpunkt der Aufnahme wurden mit den regelmäßigen Nachuntersuchungen im Rahmen der Tumorbehandlung abgestimmt.

2.3. Operatives Vorgehen

Alle Eingriffe erfolgten unter Intubationsnarkose mit zusätzlicher Lokalanästhesie um die Blutung im Operationsfeld zu verringern.

Es wurde eine krestale Schnittführung gewählt und ein vestibulär gestielter Mukoperiostlappen präpariert. Mit Hilfe des Piezosurgery (Mectron, Carasco, Italien) wurde die faziale Kieferhöhlenwand fenestriert und die Schneidersche Membran freigelegt. Mit Sinusbodenelevatoren (Stoma, Emmingen-Liptingen, Deutschland) wurde die Kieferhöhlenmembran aus dem Recessus alveolaris gelöst und angehoben.

Der so geschaffene Hohlraum wurde daraufhin mit dem deproteinierten bovinen Knochenersatzmaterial Bio-Oss[®] auf einer und dem synthetischen nanostrukturierten Hydroxylapatitmaterial Nanobone[®] auf der anderen Seite gefüllt. Das Augmentationsmaterial wurde mit Blut, das aus der Cubitalvene entnommen wurde, zu einer homogenen Masse vermischt und in den subantralen Raum eingebracht. Auf zusätzlichen autologen Spenderknochen in Form eines Kortikalisblocks oder Spongiosachips wurde verzichtet. Das Kieferhöhlenfenster wurde im Anschluss an die

2. Material und Methoden

Augmentation mit einer resorbierbaren Kollagenmembran Bio-Gide[®], Geistlich Biomaterials, Wollhusen, Schweiz) bedeckt und die Wundränder mit Einzelknopfnähten aus resorbierbarem Nahtmaterial adaptiert.

In einer zweiten Operation durchschnittlich sechs Monate (5 bis 7 Monate, siehe Tabelle 11) nach der Sinusbodenaugmentation wurden die Implantate inseriert. Da sich die Patienten zum Großteil zahnlos oder mit nur noch geringem Restzahnbestand vorstellten, wurde sowohl im augmentierten als auch im nicht augmentierten Bereich implantiert. Insgesamt wurden 62 Implantate in Ober- und Unterkiefer, davon 24 im Bereich des augmentierten Oberkieferseitenzahnbereichs inseriert (siehe Tabelle 12).

Simultan wurden 24 zylinderförmige Biopsien aus dem Bereich der Augmentation mit einem Trepanbohrer entnommen.

Nach weiteren sechs Monaten Einheilungsphase erfolgte die Implantatfreilegung mit Hilfe der Rolllappentechnik und Eingliederung eines Heilungsabutments.

Patienten erhielten bei beiden Eingriffen postoperative Medikation bestehend aus Augmentan[®] 875/125 (SmithKine Beecham, München, Deutschland), beginnend intraoperativ durch intravenöse Gabe und postoperativ durch orale Einnahme für 10 Tage sowie 0,2 % Chlorhexidin Mundspüllösung (Chlorhexamed[®], Glaxosmithkine, Bühl, Deutschland) zur Unterstützung der Mundhygiene. Ibuprofen (Ibuhexal[®] 600 mg, Hexal, Holzkirchen, Deutschland) wurden für den Bedarfsfall verschrieben.

2. Material und Methoden

Patient	Anzahl und Lokalisation der Implantate im OK	Anzahl und Lokalisation der Implantate im UK	Anzahl Implantate im BO Augmentat	Anzahl Implantate im NB Augmentat
1	6: 13,15,16,23,25,26	2:31,41	2	2
2	6: 13,15,16,21,23,26	4: 33,32,43,42	1	1
3	6: 13,15,16,23,25,26	0	2	2
4	6: 13,14,16,23,24,26	4: 33,32,43,42	1	1
5	6: 11,15,16,24,25,26	4: 31,32,41,42	2	2
6	6: 14,15,16,24,25,26	02:31,32	2	2
7	Keine Implantation im OK erwünscht	4: 31,33,41,43	0	0
8	6: 13,15,17,23,25,26	0	2	2
Total	42	20	12	12

UK: Unterkiefer

OK: Oberkiefer

Tabelle 12:

Übersicht über durchgeführte Implantationen im OK und UK

2.4. Knochenersatzmaterialien

2.4.1. Nanobone®

Nanobone® ist ein vollkommen synthetisches Knochenersatzmaterial, das zusammengesetzt ist aus nanokristallinen Hydroxylapatitkristallen mit einer durchschnittlichen Größe von 60 nm, die eingebettet sind in eine Matrix aus hochporösem Siliciagel, mit einer Porengröße von 5 bis 50 nm. Beim Herstellungsprozess kann durch Anwendung eines Sol-Gel-Verfahrens mit Temperaturen bis 700 °C auf einen Sinterungsprozess verzichtet werden. Durch zahlreiche freie Bindungsstellen des Siliciagels, die freie Bindungen mit den Hydroxylapatitkristallen eingehen entsteht eine interne Oberfläche von bis zu 84 m²/g. Die Porosität des Materials beträgt 60 – 80 %. Die makroskopische Struktur des nanokristallinen Knochenersatzmaterials kann mit der eines Tannenzapfens von durchschnittlich 2 mm Länge und 0.6 mm Durchmesser beschrieben werden. (Gerber *et al.* 2000, Gerber *et al.* 2003, Gerike *et al.* 2006).

Sowohl in *in vitro* als auch in Tier- und klinischen Studien konnte die gute Biokompatibilität, sowie der rasche Ein- und Umbau des Materials nachgewiesen werden. Durch die Vermeidung eines Sinterprozesses wird eine geringere Härte des Materials erzeugt, was den Abbau durch Osteoklasten und osteoklastenähnlichen Zellen im Vergleich zu gesinterten Knochenersatzmaterialien ermöglicht (Abshagen *et al.* 2009, Canullo und Dellavia 2009, Canullo *et al.* 2012, Dietze *et al.* 2006). S

Ghanaati *et al.* (2012c) stellten fest, dass der prozentuale Anteil von NB in Biopsien bei Sinuslift 6 Monate nach Augmentation von 45 % auf 28 % gesunken war. Vielkernige osteoklastenähnliche Zellen sowie eine Vielzahl von Resorptionslakunen konnten auf der Oberfläche des Materials nachgewiesen werden. Gerber *et al.* (2003) stellten in einer Untersuchung am Tiermodell ebenfalls den uneingeschränkten Abbau des Knochenersatzmaterials fest, das 8 Monate nach Implantation noch zu 5 % vorhanden und der geschaffene Defekt klinisch nicht mehr zu erkennen war. Es konnte in keiner Literaturstelle ein Vermerk gefunden werden, der die Biokompatibilität oder die Eignung des Knochenersatzmaterials zur Augmentation im menschlichen Organismus in Frage stellt.

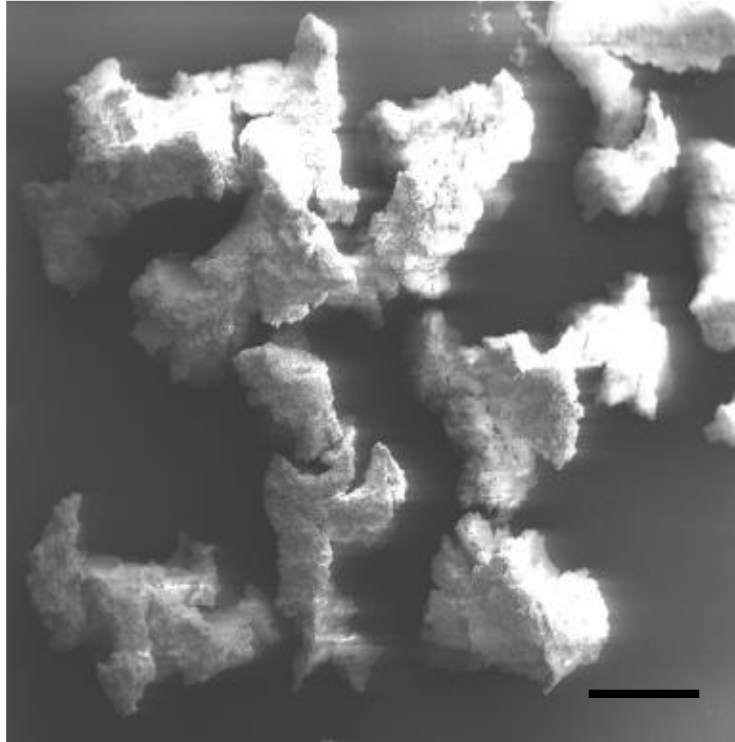


Abbildung 2:

Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Struktur des nanokristallinen, hydroxylapatitbasierten Knochenersatzmaterials Nanobone®; 25* Vergrößerung; Maßstab = 1mm

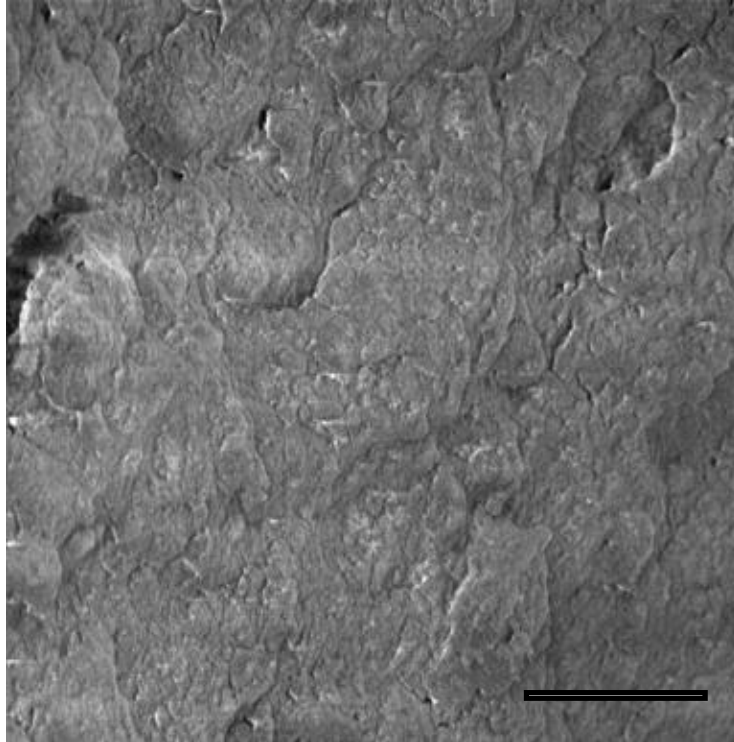


Abbildung 3:

Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Struktur des nanokristallinen, hydroxylapatitbasierten Knochenersatzmaterials Nanobone®; 2000* Vergrößerung; Maßstab = 20µm

2.4.2. Bio-Oss®

Bio-Oss® ist ein xenogenes Knochenersatzmaterial, das aus deprotonierter Knochenmatrix mit bovinem Ursprung besteht. Um aufgrund seiner biologischen Herkunft das Risiko einer Übertragung von Zellen oder Krankheitserregern zu vermeiden, werden organische Komponenten während des Herstellungsverfahrens durch einen chemisch-thermischen Prozess entfernt. BO-Partikel werden bei ca. 1100 °C gesintert und haben einen Durchmesser zwischen 0.25 und 1.0 mm. Der Sinterungsprozess führt zu einer Porosität des Materials von 70–75 % mit einer Porengröße von wenigen nm bis 1500 nm, was dazu führt, dass das Material eine etwas kompaktere, weniger lockere Struktur erhält (Benke *et al.* 2001, Jensen *et al.* 1996).

BO scheint chemisch und physikalisch eine identische Struktur wie humaner Knochen zu besitzen (Smiler *et al.* 1992) und hat in zahlreichen, weit verbreiteten Studien bewiesen,

eine effektive Matrix aus Knochen und Knochenersatzmaterial zu erzeugen. Dabei wurde BO sowohl zur Augmentation, zur parodontalen Regeneration sowie zur Defektheilung ausführlich erprobt (Stavropoulos und Karring 2010, Mellonig 2000, Valentini und Abensur 1997). Gerade auf dem Gebiet der Sinusbodenaugmentation zeigt eine Vielzahl von Studien, dass BO eine effektive Leitschiene für die Knochenneubildung darstellt und damit beste Voraussetzungen für die Osseointegration dentaler Implantate schafft (Sartori *et al.* 2003, Yildirim *et al.* 2000, Hallmann *et al.* 2001).

Uneinigkeit in der internationalen Literatur besteht hinsichtlich des Abbauverhaltens von BO. Es wird angenommen, dass durch die Sintertemperatur von 1100 °C eine sehr kompakte Struktur entsteht, die von Osteoklasten und osteoklastenähnlichen Zellen nur sehr langsam abgebaut werden kann. So zeigt eine Langzeituntersuchung von Traini *et al.* (2007) das Vorhandensein von BO Partikeln 9 Jahre nach Sinusaugmentation. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Schlegel und Donath (1998), die 6 Jahre nach Augmentation neben Resten von BO auch eine erhöhte Röntgendichte der augmentierten Bereiche feststellte.

Hingegen zeigen andere Untersuchungen Resorptionslakunen und die Anwesenheit von vielkernigen Riesenzellen und Osteoklasten (Rumpel *et al.* 2006, Jensen *et al.* 2006, Taylor *et al.* 2002).

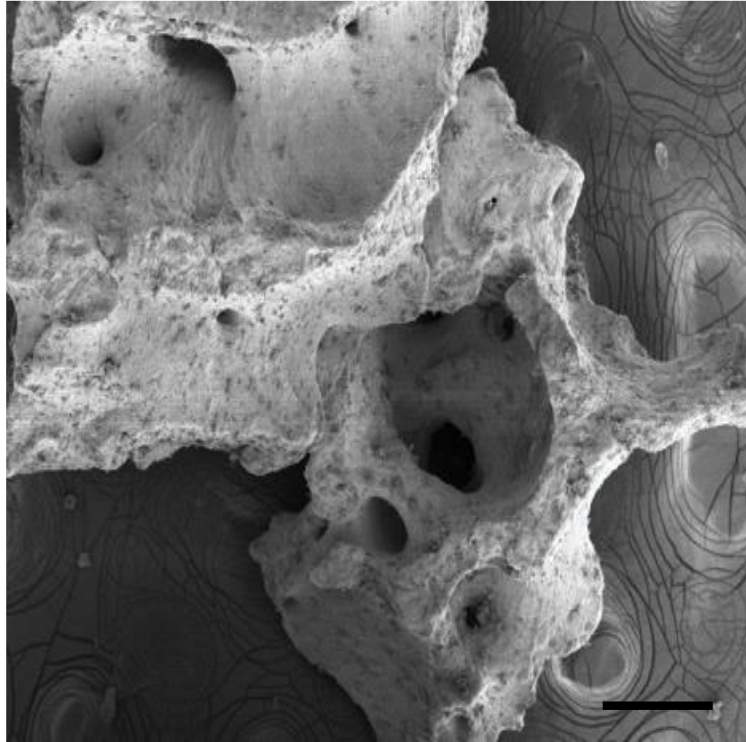


Abbildung 4:

Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Struktur des bovinen Knochenersatzmaterials Bio-Oss®; 25* Vergrößerung; Maßstab = 1 mm

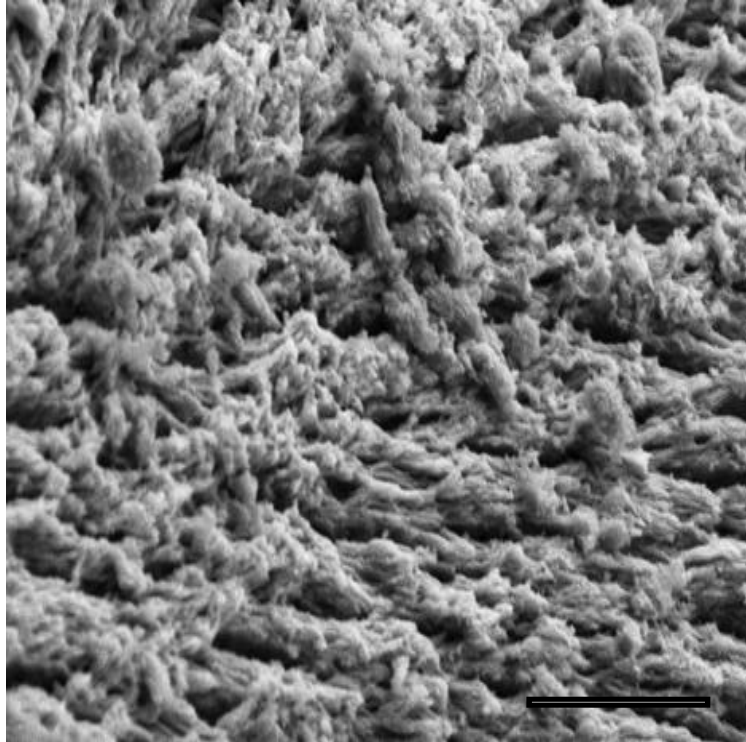


Abbildung 5:

Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Struktur des bovinen Knochenersatzmaterials Bio-Oss®; 5000* Vergrößerung; Maßstab = 20 µm

2.5. Datenerhebung/Untersuchung

Anhand der entnommenen Biopsien im Bereich der Augmentation der Sinus maxillares wurde eine histologische und histomorphometrische Untersuchung der beiden verwendeten Knochenersatzmaterialien Nanobone® und Bio-Oss® durchgeführt.

Zudem wurden die inserierten Implantate klinisch auf Ihre Überlebensrate nach einem Zeitraum von 2 Jahren untersucht. Diese Untersuchung sollte Aufschluss geben, ob sich die verschiedenen Charakteristika der verwendeten Knochenersatzmaterialien auf den Implantaterfolg auswirken.

2.6. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung

Zur Analyse der Struktur und Architektur beider Knochenersatzmaterialien wurden Nanobone[®] und Bio-Oss[®] mit Hilfe eines Raster- Elektronenmikroskops (AMRAY 1810 T, Amray, Bedford, USA) untersucht.

Des Weiteren wurde die interne Oberfläche und die Porosität beider Materialien mit der Brunauer–Emmet–Teller-Methode (BET) und einem Analysator der Materialoberfläche und –porosität (ASAP 2000 Micromeritics, Norcross, USA) bestimmt.

Die BET-Methode ist ein Gasadsorptionsverfahren zur Oberflächenbestimmung von Festkörpern. Dabei wird die spezifische Oberfläche poröser Materialien aus experimentell gewonnenen Daten errechnet.

Die untersuchten Proben der Knochenersatzmaterialien wurden mit Nitrogen 5.0 begast. Das Gas reichert sich an der Oberfläche der Granulate an und löst sich bei anschließender Verringerung des Druckes wieder von der Oberfläche. Die Menge an adsorbiertem und anschließend frei werdendem Gas wird gemessen. Sie ist proportional zur Oberfläche der begasten Probe. Die mittels der BET-Methode bestimmte Materialoberfläche wird in der Einheit m^2/g angegeben.

2.7. Histologische/Histochemische Untersuchung

2.7.1. Biopsiengewinnung

Insgesamt konnten 24 Biopsien von 7 Patienten aus den augmentierten Bereichen im Oberkieferseitenzahnbereich untersucht werden. Die Proben wurden simultan mit der Implantation 6 (5-7) Monate nach der Augmentation des subantralen Raumes entnommen.

Unter Lokalanästhesie wurde durch eine krestale Schnittführung ein Mukoperiostlappen gebildet und der Alveolarknochen dargestellt. Die Position der Implantate wurde intraoperationem nach prothetischen Gesichtspunkten sowie der vorhandenen Knochenqualität festgelegt. Die Biopsientnahme erfolgte mit einem Trepanbohrer. Das durch die Bohrung entnommene Material wurde für die anschließende histologische

Untersuchung in ein vorbereitetes Probeglas gegeben. Um eine unabhängige Untersuchung zu gewähren, wurde nicht gekennzeichnet, welches Knochenersatzmaterial die jeweilige Probe enthält.

Im Anschluss an die Probenentnahme wurde das Implantatbett weiter aufbereitet, die Implantate eingebracht und mit einer Deckschraube versehen. Durchmesser und Länge der Implantate wurden durch den Operateur individuell nach lokalem Knochenangebot ausgewählt.

Anhand der Proben wurde die Wechselwirkung der beiden untersuchten Knochenersatzmaterialien Bio-Oss® und Nanobone® mit natürlichem Knochen histologisch und histomorphometrisch untersucht.

2.7.2. Histologische/-chemische Aufbereitung

Unmittelbar nach der Entnahme der Biopsien wurden diese in 4 % Formalin fixiert und in das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz überführt. Nach Abschluss der 24 stündigen Fixierung in Formalin wurden die Biopsien für 4 Tage in TRIS-gepufferter 10 % EDTA Lösung (Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) decalifiziert. Im Anschluss wurden die Biopsien in mehreren aufeinanderfolgenden Alkohollösungen mit steigenden Konzentrationen dehydriert, gefolgt von einer Bearbeitung mit Xylol. Die so aufbereiteten Biopsien wurden in Parafin eingebettet und mit Hilfe eines Microtoms (Leica, Wetzlar, Deutschland) in Präparate von 4 µm Dicke entlang der sagitalen Achse geschnitten (Böck-Neto *et al.* 2002).

2.7.3. Histologische/-chemische Färbung

Um den zentralen Bereich des Knochenkerns lichtmikroskopisch zu untersuchen wurden sieben aufeinanderfolgende Schnitte jeder Biopsie einer histologischen/-chemischen Färbung unterzogen. Die Färbung dient der Identifikation von Zellen, chemischen Gruppen und Komponenten in präparierten Gewebsschnitten durch Farbreaktionen, die anschließend unter dem Mikroskop beobachtet werden können.

Das erste Präparat wurde mit Hematoxylin und Eosin (HE) angefärbt, einer Standardfärbung in der Histologie zur Darstellung von unter anderem Zellkernen.

Das zweite Präparat wurde nach der Masson/Goldner-Trichrom Methode angefärbt und mit Weigerts Eisenhämatoxylin gegengefärbt (Aesch *et al.* 2010). Diese Methode dient unter anderem zur Unterscheidung von mineralisiertem und nicht-mineralisiertem Knochen und soll Erkenntnisse über das Knochenremodelling liefern.

Das dritte Schichtpräparat diente der Identifizierung von Osteoklasten-ähnlichen multinukleären Riesenzellen mittels Nachweis von Taträt-resistenter saurer Phosphatase (TRAP).

Das vierte Schichtpräparat wurde zur Darstellung verschiedenen Komponenten des Bindegewebes mit einer modifizierten Movat-Färbung bearbeitet.

Das folgende fünfte und sechste Präparat wurde für den immunhistochemischen Nachweis von Blutgefäßen mit humanen CD31- Antikörpern sowie für den Nachweis des Enzyms TRAP 5 genutzt.

Das siebte und achte Schnittbild einer jeden Biopsie diente als negative Kontrolle für die immunhistochemischen Färbungen.

Tabelle 13 zeigt eine Übersicht der in den verschiedenen Schnitten angefärbten Gewebe.

	HE-Färbung	Massner/Goldner-Trichrom Färbung	Modifizierte Movat-Färbung
Zellkern	blauviolett	dunkelblau bis schwarz	schwarz
Zytoplasma	rot	rötlich braun	rot
Kollagenfasern	rot-orange	leuchtend grün	gelb
Schleim	blaßblau	grün	-
Muskulatur	rot	blaßrot	rot

TRAP Färbung: intensiv hellroter Nachweis des Enzyms Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP) in u.a. osteoklastenähnlichen Zellen und Makrophagen

Tabelle 13:

Übersicht über die Anfärbung verschiedener Gewebebestandteile

Im Folgenden werden die Besonderheiten und der Nutzen sowie die Färbeprotokolle der durchgeführten histologischen/-chemischen Färbungen näher erläutert.

2.7.3.1. Hämatoxylin-Eosin Färbung

Die Hämatoxylin-Eosin Färbung (HE-Färbung) ist die Basis einer jeden histologischen Untersuchung und wird generell bei jedem Präparat angewendet. Mit Ihrer Hilfe ist es möglich, mit überschaubarem Aufwand aussagefähige Übersichtsbilder zu erstellen (Aescht *et al.* 2010).

Durch den positiv geladenen Farbstoff Hämalan werden negativ geladene Carboxylgruppen von Nukleinsäuren, die im Zellkern lokalisiert sind, angefärbt. Somit ist eine selektive Identifikation und Lokalisation des Zellkerns möglich (Aescht *et al.* 2010).

Durch die negativ geladene Struktur des Farbstoffes Eosin (Tetrabrom-Fluorescein-Natrium) werden hingegen vor allem die im Zytoplasma enthaltenen positiv geladenen Wasserstoff-Ionen angefärbt (Aescht *et al.* 2010).

2. Material und Methoden

Folglich stellt die HE-Färbung eine hervorragende Möglichkeit dar, um Schnittpräparate und deren Gewebemorphologie schnell zu sichten und grundlegend zu analysieren.

Die Anfärbung des ersten Schnittpräparats wurde nach den Vorgaben des Färbehandbuchs des Routinelabors am Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz mittels eines Färbeautomaten (Leica ST 4020, Wetzlar, Deutschland) auf unbeschichteten Objektträgern (Menzel, Braunschweig, Deutschland) nach folgendem Ablaufprotokoll durchgeführt.

Reagenz	Zeit
Xylol	50 sek
Xylol	50 sek
Xylol	50 sek
Xylol	50 sek
Xylol	50 sek
Xylol	50 sek
Xylol	50 sek
Xylol	50 sek
Xylol	50 sek
Isopropanol 100 %	50 sek
Isopropanol 100 %	50 sek
Isopropanol 100 %	50 sek
Isopropanol 96 %	50 sek
Isopropanol 96 %	50 sek
Isopropanol 70 %	50 sek
Isopropanol 70 %	50 sek

2. Material und Methoden

Reagenz	Zeit
Aqua dest.	50 sek
Hämalaun nach Gill 4 %	50 sek
Hämalaun nach Gill 4 %	50 sek
Hämalaun nach Gill 4 %	50 sek
Hämalaun Wasser	50 sek
Leitungswasser	50 sek
Leitungswasser	50 sek
Leitungswasser	50 sek
Eosin + Essigsäure	50 sek
Eosin + Essigsäure	50 sek
Isopropanol 70 %	50 sek
Isopropanol 96 %	50 sek
Isopropanol 100 %	50 sek
Isopropanol 100 %	50 sek
Xylol	50 sek
Xylol	50 sek
Isopropanol 100 %	50 sek
Isopropanol 100 %	50 sek
Xylol	50 sek

Tabelle 14:

Protokoll für HE-Färbung

Die für die HE-Färbung verwendeten Färbelösungen wurden nach den Vorgaben des Färbehandbuchs des Routinelabors am Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz wie folgt zusammengesetzt.

Färbelösung	Reagentien und Herstellung
Eosin	11 g Eosin G (VWR, Deutschland) ad 1000 ml Aqua dest. unter Rühren erhitzen, bis die Substanz komplett gelöst ist. Abkühlen lassen, vor Gebrauch filtrieren und pro 100 ml Färbelösung 1 Tropfen 96-prozentige Essigsäure p.a. (VWR, Deutschland) zusetzen
Hämalaun (nach Gill)	<p>1.Tag: 250 ml Ethylenglycol p.a. (VWR 109621.2500)</p> <p>42 g Aluminiumsulfat-18 Hydrat (VWR 101102.100)</p> <p>4 g Haematoxylin krist. (VWR 1043020.100) in ca. 600 ml Aqua dest. Lösen, gut mischen</p> <p>2. Tag: 1,3 g Zitronensäure-1-Hydrat (VWR 244) zugeben, erneut gut mischen</p> <p>3. Tag: 0,6 g Natriumjodat p.a. (VWR 6520.0025) zugeben.</p> <p>Die Lösung mit Aqua dest. auf 1000 ml auffüllen und erneut gut mischen.</p> <p>Die entstandene Lösung ist lichtgeschützt bei Raumtemperatur vier Monate haltbar.</p>

Tabelle 15:

Protokoll für die Herstellung der Lösungen für die HE-Färbung

2.7.3.2. Masson/Goldner-Trichrom Färbung

Die Masson/Goldner-Trichrom Färbung ist eine Standardfärbung in der Knochenhistologie/-histochemie. Eine spezifische Anfärbung von Muskeln, Bindegewebe und Knochen erlaubt Erkenntnisse über den Knochenumbau. Des Weiteren kann mit ihrer Hilfe eine Aussage über das Verhältnis von nicht-mineralisiertem zu mineralisiertem Knochen gemacht werden (Aeschl *et al.* 2010, Revell 1983).

Die einzelnen Schritte des Protokolls für die Masson/Goldner-Trichrom Färbung sowie die Zusammensetzung und Herstellung der benötigten Reagenzien sind in Tab. 16 und 17 aufgezeigt.

Reagenz	Zeit
Xvlol	5 min
Xvlol	5 min
Xvlol	5 min
Äthanol 100 %	3 min
Äthanol 100 %	3 min
Äthanol 96 %	3 min
Äthanol 70 %	3 min
Äthanol 50 %	3 min
Aqua dest.	3 min
Weigerts Hämatoxylin	5 min
Fließendes Leitungswasser	10 min
Aqua dest.	Abspülen
0,5 % Phosphorwolframsäure	15-30 sek
Ponceau-Säurefuchsin-Azophloxin-Färbelösung	10 min

2. Material und Methoden

Reagenz	Zeit
Essigsäure 1 %	Abspülen
Essigsäure 1 %	Abspülen
Essigsäure 1 %	Abspülen
Phosphorwolframsäure-Orange G- Gemisch	10 min
Essigsäure 1 %	Auswaschen
Essigsäure 1 %	Auswaschen
Essigsäure 1 %	Auswaschen
Lichtgrün – Färbelösung 0,2 %	5 min
Essigsäure 1 %	Auswaschen
Essigsäure 1 %	Auswaschen
Essigsäure 1 %	Auswaschen
Isopropanol 100 %	3 min
Isopropanol 100 %	3 min
Isopropanol 100 %	3 min
Xylol	3 min
Xylol	3 min
Entellan	Eindecken

Tabelle 16:

Protokoll für Masson/Goldner-Trichrom Färbung

2. Material und Methoden

Färbelösung	Reagentien und Herstellung
Hämatoxylin nach Weigert	Lösung A – CHROMA, 2E 032 Lösung B – CHROMA, 2E 052 Zu gleichen Teilen Haltbarkeit 1 Monat bei Raumtemperatur
Ponceau-Säurefuchsin-Lösung (=Masson-Lösung)	0,2 g Ponceau de Xylidine (Chroma 1B207) 0,1 g Säurefuchsin (VWR 223K18010831) ad 300 ml A. dest. kurz kochen, abkühlen lassen 0,6 ml Eisessig (VWR 1.00063.1011) filtrieren Haltbarkeit 12 Monate, lichtgeschützt, bei Raumtemperatur
Azophloxin-Lösung	0,5 g Azophloxin (Chroma 1B103) 100 ml Aqua dest. 0,2 ml Eisessig (VWR 1.00063.1011) Haltbarkeit: 12 Monate, lichtgeschützt, bei Raumtemperatur
Ponceau-Säurefuchsin-Azophloxin-Färbelösung:	10 ml Masson-Lösung (Ponceau-Säurefuchsin-Lsg.) 2 ml Azophloxin-Lösung 88 ml 0,2 %ige Essigsäure (2 ml Eisessig ad 1000 ml Aqua dest.) Haltbarkeit 1 Monat bei Raumtemperatur
1 %ige Essigsäure:	10 ml Eisessig (VWR 1.00063.10011) ad 1000 ml Aqua dest. Haltbarkeit 6 Monate bei Raumtemperatur
Phosphorwolframsäure-Orange-G-Gemisch:	2 g Orange G (VWR 15925 – 25 g) 100 ml Aqua dest. Wolframatophosphorsäurehydrat (VWR 1.00582.0100) Haltbarkeit 12 Monate, lichtgeschützt, bei Raumtemperatur

Färbelösung	Reagentien und Herstellung
Lichtgrün-Färbelösung:	0,2 g Lichtgrün SF (Chroma 1B211) 100 ml Aqua dest. 0,2 ml Eisessig (VWR 1.00063.1011) Haltbarkeit 12 Monate lichtgeschützt, bei Raumtemperatur

Tabelle 17:

Protokoll für die Herstellung der Lösungen für die Masson/Goldner-Trichrom Färbung

2.7.3.3. Tartrat-resistente saure Phosphatase-Färbung

Mit Hilfe der Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP) Färbung ist es möglich, osteoklastenähnliche Zellen, die am zellulären Abbau der Knochenersatzmaterialien beteiligt sind nachzuweisen und zu identifizieren.

Die Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP) katalysiert die Hydrolyse verschiedener Phosphorsäure-Ester unter sauren Bedingungen und ist somit enzymhistochemisch am Paraffinschnitt nachweisbar (Aescht *et al.* 2010; Lojda und Gutmann 1976).

Die Anfärbung der Osteoklasten-ähnlichen Zellen beruht auf dem Vorhandensein des Enzyms Tartrat-resistenten sauren Phosphatase. Die Detektion von TRAP wird durch die Substitution von Naphthol AS-Phosphaten in Verbindung mit Diazoniumsalzen ermöglicht

Die Schnittpräparate werden in einer Lösung aus Naphthol AS-BI Phosphorsäure und frisch diazotisiertem Fast-Garnet GBC inkubiert.

Das durch die enzymatische Hydrolyse freigesetzte Naphthol AS-BI bindet sofort Fast-Garnet GBC unter Bildung eines unlöslichen kastanienbraunen Farbniederschlages.

Durch die anschließende Zugabe von Tartratpuffer zeigen nur Zellen mit einer Tartrat-resistenten sauren Phosphatase hydrolytische Aktivität und somit eine Farbreaktion.

Da auch andere Zellen, wie beispielsweise Makrophagen, dieses Enzym exprimieren und somit auch angefärbt werden, muss ausgeschlossen werden, dass diese Zellen zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Dies wird möglich, indem neben der Färbung auch die Lokalisation der Zellen an der Biomaterialoberfläche sowie ihre Mehrkernigkeit (mind. zwei Zellkerne) berücksichtigt werden. Das Färbeergebnis zeigt einen intensiv hellroten Nachweis des Enzyms.

Die einzelnen Schritte des Protokolls für die TRAP-Färbung sowie die Zusammensetzung und Herstellung der benötigten Reagentien sind in Tabelle 18 und 19 aufgezeigt.

2. Material und Methoden

Reagenz	Zeit
Xylol	5 min
Xylol	5 min
Xylol	5 min
Äthanol 100%	3 min
Äthanol 100%	3 min
Äthanol 96%	3 min
Äthanol 70%	3 min
Äthanol 50%	3 min
Aqua dest.	3 min
TRAP-Färbelösung	150 min
Leitungswasser	Abspülen
Leitungswasser	Abspülen
Aqua dest.	Abspülen
Mayers'Hämalaun	5 min
Leitungswasser	10 min
Aqua dest.	Abspülen
Kaisers Glyceringelatine	Bedecken

Tabelle 18:

Färbeprotokoll für TRAP-Färbung

2. Material und Methoden

Reagentien	Herstellung
Tris-Malein-Puffer:	13,14 g TRIS (Fa. Roth 48552) 11,60 g Maleinsäure (VWR 8.00380.0500) 31,20 ml 1 N NaOH (VWR 109137.1000) ad 2000 l A.dest. pH 5.8 einstellen Haltbarkeit: 6 Monate bei 2 - 8 °C
Naphthol-AS-Bi-Phosphat (SIGMA NN 250)	Abgewogen in 8 mg Portionen Aufbewahrung 12 Monate bei 2 – 8 °C
hexazotierte Diazoniumlösung	1 Tr. 4 %ige Pararosanilin-Lösung* 4 Tr. 4 %ige Na-Nitrit-Lösung** mischen, mindestens 5 Minuten reagieren lassen Haltbarkeit: 3 Stunden bei 37 °C
*4% Pararosanilin-Lösung:	1 g Pararosanilin (VWR 7601) 25 ml 2 N-HCl (VWR 1.09063.1000) Bei 50 ° C 1 Stunde auf dem Magnetrührer erhitzen, bis die Lösung bräunlich erscheint, filtrieren, verschlossen und dunkel bei 4° C aufbewahren. Haltbarkeit: 1 Jahr, lichtgeschützt bei 2 - 8 °C
**Natrium-Nitrit-Lösung:	0,2 g Na-Nitrit (VWR 1.06549.0100) ad 5 ml Bidest Haltbarkeit: 1 Woche bei Raumtemperatur
Dimethylsulfoxid (VWR 8.02912.1000)	
L(+)-Weinsäure VWR 1.00804.0250	Abgewogen in 75 mg Portionen, Haltbarkeit 12 Monate, lichtgeschützt, bei 2–8 ° C
Hämatoxylinlösung nach Mayer	2,5 g Hämatoxylin (VWR 104302.0100) in 2500 ml Aqua dest. heiß lösen bis zu einem leicht violetten Farbumschlag über Nacht abkühlen lassen,

	<p>dann hinzufügen und unter Rühren auflösen:</p> <p>125 g Aluminiumkaliumsulfat-Dodecahydrat (VWR101042.100)</p> <p>0,5 g Natriumjodat p.a. (VWR 6525.0025)</p> <p>125 g Chloralhydrat (VWR 102425.1000)</p> <p>2,5 g Zitronensäure-1-Hydrat (VWR 244.1000)</p> <p>Mindestens 1 Woche reifen lassen</p> <p>Vor Gebrauch filtrieren</p> <p>Haltbarkeit mind. 1 Jahr, lichtgeschützt, bei Raumtemperatur</p> <p>Die Färbelösung ist solange verwendbar, wie sie ihre „Rotweinfarbe“ behält.</p>
--	--

Tabelle 19:

Protokoll für die Herstellung der Lösungen für die TRAP-Färbung

2.7.3.4. Modifizierte Movat-Färbung

Die modifizierte Movat-Färbung dient dem Anfärben von Bindegewebe und elastischen Fasern. Elastische Fasern zeigen sich nach durchgeführter Färbung in der mikroskopischen Ansicht lila bis schwarz, Kollagen und Knochengewebe gelb.

Mit dieser Färbung können alle Komponenten des Bindegewebes in einer einzigen Färbung dargestellt werden. Das Ergebnis ist eine farbenprächtige, sehr fein differenzierende Färbung.

Die einzelnen Schritte des Protokolls für die modifizierte Movat-Färbung sowie die Zusammensetzung und Herstellung der benötigten Reagentien sind in Tabelle 20 und 21 aufgezeigt.

2. Material und Methoden

Reagenz	Zeit
Destilliertes Wasser	Abwaschen
Alcian Blau 1%	20 min
Destilliertes Wasser	Abwaschen
Destilliertes Wasser	Abwaschen
Destilliertes Wasser	Abwaschen
Destilliertes Wasser	Abwaschen
Destilliertes Wasser	Abwaschen
Alkalisches Äthanol	10 min bei 56°C
Fließendes Wasser	2 min
Orcein-Verhoeff Lösung	120 min
Fließendes Wasser	3 min
Woodstain Scarlet- Acid Fuchsin	2,5 min
Essigsäure 0,5 %	30 sek
Phosphotungstic Säure 5 %	5-10 min
Essigsäure 0,5 %	30 sek
100% Ethyl Äthanol	1 min
100% Ethyl Äthanol	1 min
100% Ethyl Äthanol	1 min
Saffron	8 min
100% Ethyl Äthanol	1 min
100% Ethyl Äthanol	1 min

Reagenz	Zeit
Xylol	5 min
Xylol	5 min
Xylol	5 min

Tabelle 20:

Färbeprotokoll für TRAP-Färbung

Reagentien	Herstellung
Orcein-Verhoeff Lösung	25,0 ml Orcein 0,2% 8,0 ml Hematoxylin 5% 5,0 ml Eisenchlorid 10% 5,0 ml Lugol's Iodine

Tabelle 21:

Protokoll für die Herstellung der Orcein-Verhoeff Lösung für die modifizierte Movat-Färbung

2.7.3.5. CD31-Antikörper- und TRAP-5 Enzym Nachweis

Der immunhistochemische Nachweis von Blutgefäßen und Osteoklastenaktivität in den Biopsien des Implantationsbettes erfolgte mit Hilfe von humanen CD31-Antikörpern und TRAP-5 Enzymen.

CD31 ist ein Transmembranprotein aus der Familie der Immunglobuline, welches kontinuierlich auf Endothelien von Blutgefäßen exprimiert wird. Des Weiteren konnten CD31-Proteine auf den Oberflächen von Thrombozyten, Monozyten und vielen Leukozyten sowie in einigen Tumorzelllinien nachgewiesen werden (Lutzky *et al.* 2006, Tang *et al.* 1993, Liao *et al.* 1997, Pinter *et al.* 1997, DeLisser *et al.* 1997). Die

immunhistochemische Reaktion der CD31-Antikörper mit den Endothelzellen der histologischen Proben löst eine kontrastreiche intensivrote Farbreaktion aus, mit der es möglich ist, die Vaskularisation innerhalb des Implantationsbettes zu determinieren.

Das TRAP-5 Enzym ist ein Glykoprotein, welches reichlich in Osteoklasten vorkommt und eine aktive Rolle in Knochenresorptionsvorgängen spielt. Ein erhöhter Blutspiegel von TRAP-5 Enzym weist auf eine erhöhte Knochenumbauaktivität hin und wird physiologisch beispielsweise während Phasen des Knochenwachstums bei Kindern beobachtet. Unphysiologisch erhöhte TRAP-5 Werte werden bei Erkrankungen mit eingeschränktem Knochenumbau, wie beispielsweise Morbus Paget beobachtet. Mit Hilfe des immunhistochemischen Nachweises der Menge an TRAP-5 Enzymen ist es möglich, die Aktivität von Osteoklasten und folglich den Knochenumbau zu bestimmen (Anderson 2000).

Wie auch bei der Masson/Goldner-Goldner- und der TRAP-Färbung wurden die Schnitte zunächst in Xylol deparaffiniert, in einer Alkoholreihe mit sinkender Konzentration dehydriert und in destilliertem Wasser rehydriert. Im Anschluss folgte eine 30 minütige durch Wärme induzierte Epitopentfernung, gefolgt von 30 Minuten in einer Lösung aus 3 % H₂O₂ in demineralisiertem Wasser, um die endogene Peroxidase auszuspülen.

Im Anschluss folgte die Inkubation der Präparate mit dem Antikörper gegen das TRAP-5 Enzym (Lifespan Biosciences, LS-C18195/11703) in einem Verhältnis von 1:40 sowie dem Antikörper gegen CD31 (DAKO, M0823, clone C70A) in einem Verhältnis von 1:50 für 30 Minuten in feuchter Umgebung.

Der Nachweis und die Visualisierung der Antikörperbindung erfolgte mit dem Dako RealTM EnVisionTM Detection System Peroxidase/DAB⁺, Rabbit/Mouse-Kit (Dako, Glostrup, Dänemark). Es folgte die Gegenfärbung der Schnitte mit Mayers Haemalaun und die Dehydratation in einer Abfolge von Lösungen mit ansteigender Ethanol Konzentrationen, bis hin zu 100 %. Abschließend wurden die Proben mit Xylol behandelt, mit einem Eindeckmedium beschichtet und mit einer Abdeckung versehen.

2.7.4. Histologische Analyse der Biopsien

Die aufbereiteten Biopsien des Implantatbettes wurden histologisch untersucht um die Wechselwirkung zwischen periimplantärem Gewebe und eingebrachtem Knochenersatzmaterial zu analysieren (Ghanaati *et al.* 2010b, Ghanaati *et al.* 2012b, Ghanaati *et al.* 2010a). Die nach verschiedenen Protokollen angefärbten Schnittbilder wurden mit Hilfe einer Digitalkamera (Nikon DS-Fi1, Nikon, Tokyo, Japan) abgebildet und unter einem histologischen Mikroskop (Eclipse 80i, Nikon, Tokyo, Japan) beurteilt. Um die inflammatorische Reaktion des Gewebes auf das Knochenersatzmaterial zu beschreiben, wurden der Grad der Vaskularisation sowie die Präsenz von mehrkernigen Riesenzellen, Plasmazellen, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten beurteilt.

2.7.5. Histomorphometrische Analyse der Biopsien

Die histomorphometrische Auswertung der histologisch und immunhistochemisch bearbeiteten Präparate erfolgte nach einem standardisierten Protokoll mit Hilfe eines „research scanning microscope“ in Verbindung mit der Software NIS-Elements (Nikon, Tokyo, Japan) (Stübinger *et al.* 2009, Ghanaati *et al.* 2012b). Die Biopsie des Implantationsbettes wurde als „total scan“, bestehend aus dem Augmentationsmaterial und dem korrespondierenden periimplantären Gewebe, aufgenommen und mit einer DS-Fi1/Digital camera (Nikon, Tokyo, Japan) in Verbindung mit einem histologischen Mikroskop (Eclipse 80i, Nikon, Tokyo, Japan) und einem automatischen „scanning table“ (Prior, Rockland, USA) digitalisiert. Die mit dieser Bearbeitung entstandenen Bilder wurden bei einer 100-fachen Vergrößerung ausgewertet.

Für die Analyse der Vaskularisation und der Riesenzellaktivität innerhalb des Implantationsbettes wurden die CD31-Antikörpern sowie die TRAP-Schnittbilder digitalisiert.

Die Vaskularisation des Implantationsbettes wurde erhoben, indem die in den Präparaten angeschnittenen Blutgefäße mit Hilfe der Funktion „Annotations and Measurements“ der NIS-Elements-Software markiert wurden. Dieses Softwaretool misst sowohl die Fläche des markierten Gefäßes (in μm^2), als auch den mittleren Gefäßdurchmesser (in μm).

Die Gefäßdichte innerhalb des Implantationsbettes wurde errechnet, indem die Anzahl an Gefäßen ins Verhältnis zur Fläche des Implantationsbettes gesetzt wurde. So ergaben sich für ein jedes Schnittbild eine Gesamtzahl von Gefäßen sowie die Gefäßdichte in Form der Anzahl an Gefäßen pro mm^2 .

Des Weiteren wurden für die histomorphometrische Untersuchung die Schnittbilder mit TRAP-Färbung herangezogen, um die Anzahl an mehrkernigen Riesenzellen, sowie deren Unterform, die TRAP-positiven und -negativen mehrkernigen Riesenzellen zu determinieren. Mit Hilfe der „Count“- Funktion der NIS- Elements Software wurden diese Zellen manuell markiert und die Zahl der jeweiligen Zellgattung im Verhältnis zur Fläche des Implantationsbettes bestimmt (Anzahl an Zellen pro mm^2)

2.8. Klinische Untersuchung

2.8.1. Einschlusskriterien

Acht ehemalige Tumorpatienten erhielten im Rahmen dieser split-mouth Studie eine Augmentation des subantralen Raumes mit anschließender Implantation sechs Monate später. Ein Patient lehnte nach der Augmentation die Implantation im Oberkiefer ab, wurde aber im Unterkiefer mit Implantaten versorgt. Somit wurden bei sieben Patienten insgesamt 24 Implantate in den augmentierten Bereich inseriert. Des Weiteren wurden 38 Implantate in nicht augmentierten Regionen bei acht Personen gesetzt.

Zwei weitere Patienten mussten aus der klinischen Nachuntersuchung ausgeschlossen werden. Patient 3 wünschte eine heimatnahe Betreuung und Patient 4 verstarb. Folglich verbleiben fünf Patienten mit insgesamt 18 Implantaten im augmentierten Sinus maxillaris für die Nachuntersuchung.

Die eingeschlossenen Patienten wurden zur follow-up Untersuchung in die Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie einbestellt. Klinisch und radiologisch wurden das Überleben der Implantate sowie deren Stabilität und die periimplantäre Gesundheit untersucht.

In die Beurteilung der Knochenersatzmaterialien gingen nur Implantate ein, die auch in augmentierte Bereiche inseriert wurden.

Einschlusskriterien:

- Sinusbodenaugmentation mit den Knochenersatzmaterialien Bio-Oss® und Nanobone® im split-mouth design
- Implantation im augmentierten Bereich sechs Monate nach Augmentation
- klinische und radiologische Nachuntersuchung nach 2 Jahren

2.8.2. Erfolgskriterien

Die Erfolgskriterien die bei der Nachuntersuchung erhoben wurden unterscheiden sich aufgrund der speziellen Anamnese der Patienten deutlich von Kriterien die bei einem gesunden Patientenkollektiv erhoben werden. Durch resektive Tumorentfernung und postoperative Radiatio sind sowohl das quantitative Angebot wie auch die biologische Wertigkeit des Alveolarknochens und des periimplantären Weichgewebes vermindert (Vissink *et al.* 2003). Das Augenmerk des behandelnden Chirurgen wie auch das der Patienten liegt in diesem speziellen Fall weniger auf Parametern wie einer harmonischen rot-weiß Ästhetik oder einer zufriedenstellenden Manschette aus keratinisierter Gingiva. Vielmehr liegt der Schwerpunkt der Implantatversorgung darauf, durch eine funktionstüchtige, stabile Verankerung der prothetischen Suprastruktur sowohl Artikulation als auch Mastikation des Patienten zu verbessern.

Folglich wurden die Parameter zur Beurteilung des Erfolges der Implantate in Anlehnung an die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zur „Lebenserwartung von Implantaten und Implantatlager“ definiert (Neukam 2000, siehe Tabelle 20).

Von einem Implantaterfolg kann gesprochen werden, wenn es sich klinisch fest in situ befindet und der Patient frei von persistierenden subjektiven Beschwerden wie Schmerz, Fremdkörpergefühl oder Dysästhesie ist. Eine periimplantäre Infektion mit putrider Sekretion oder periimplantärer Osteolyse stellt einen Misserfolg dar. Ein weiteres Misserfolgskriterium stellt eine Stilllegung eines Implantates dar, da dieses dadurch nicht prothetisch nutzbar ist und somit seine Funktion nicht erfüllt.

Klinische Parameter	Radiologische Parameter
Keine persistierenden subjektiven Beschwerden wie Schmerz, Fremdkörpergefühl oder Dysästhesie	Keine periimplantäre Osteolyse
Keine periimplantäre Infektion mit putrider Sekretion	
Keine Mobilität des Implantats	

Tabelle 22:

Erfolgskriterien nach Neukam (2000)

2.9. Statistik

Die Ergebnisse der histomorphometrischen Analyse wurden als Durchschnitt, sowie \pm der Standardabweichung (SD) angegeben. Eine Varianzanalyse (ANOVA) in Verbindung mit einer LSD (Least Significant Difference) Untersuchung wurde mit Hilfe der SPSS 16.0.1 software (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt um unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich ihrer Signifikanz zu untersuchen.

Unterschiede wurden für signifikant befunden, wenn der P-Wert geringer als 0.05 (*P<0.05) war und hoch signifikant bei P- Werten kleiner als 0.01 (**P<0.01) oder 0.001 (**P<0.001).

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der rasterelektronischen Untersuchung

In einer rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung wurden die Morphologie, sowie die Struktur und die Architektur der beiden Knochenersatzmaterialien Nanobone[®] und Bio-Oss[®] bei zwei verschiedenen Vergrößerungen (25-fache und 2000-fache Vergrößerung) untersucht.

3.1.1. Nanobone[®]

Die NB-Granulate zeigten die bereits beschriebene tannenzapfenartige Struktur mit sowohl dünnem als auch dickem Durchmesser. Granulate verschiedener Größe waren in der mikroskopischen Darstellung zu sehen. Die Oberflächenanalyse ergab eine relativ glatte Oberfläche und selbst in höherer Vergrößerung war keine wirklich poröse Struktur zu erkennen. (Siehe Abbildung 2 und 3 in Abschnitt 2.4.1.)

3.1.2. Bio-Oss[®]

Im Gegensatz zum synthetischen Knochenersatzmaterial NB, zeigte das bovine Knochenersatzmaterial BO eine trabekuläre Struktur mit zahlreichen Einziehungen und Poren verschiedener Größe. Des Weiteren zeigten sich Rillen, welche auf der Granulaoberfläche in Richtung der Trabekel angeordnet schienen.

In der höheren Vergrößerung zeigte die Oberfläche zahlreiche Rauigkeiten und Unregelmäßigkeiten, welche an eine faserähnliche Struktur erinnerte. (Siehe Abbildung 4 und 5 in Abschnitt 2.4.2.)

3.2. Histologische Ergebnisse

3.2.1. Deskriptive Histologie

3.2.1.1. Nanobone®

Schnittbilder die aus Biopsien der mit NB augmentierten Kieferhöhlen angefertigt wurden, zeigen Knochenneubildung und eine gute Integration des Knochenersatzmaterials in das umliegende Gewebe.

Die Abbildungen 6-10 zeigen eine Übersicht der angefertigten histologischen Schnitte von NB-Biopsien in den unterschiedlichen Färbungen.

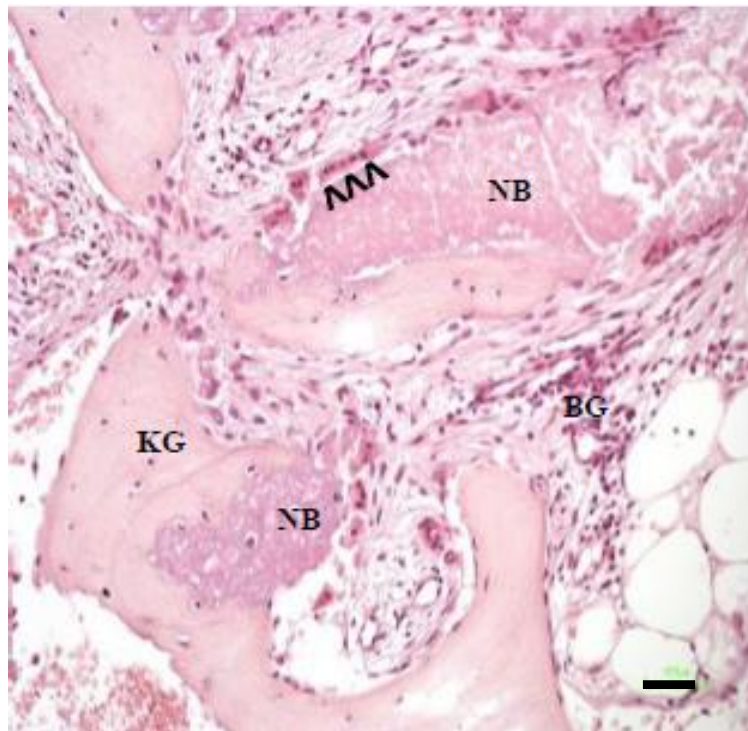


Abbildung 6:

Schnittbild einer NB-Biopsie in HE-Färbung; 100* Vergrößerung; Maßstab = 10 µm; (NB = Nanobone®, KG = Knochengewebe, BG = Bindegewebe; Pfeilspitzen markieren mehrkernige Riesenzellen)

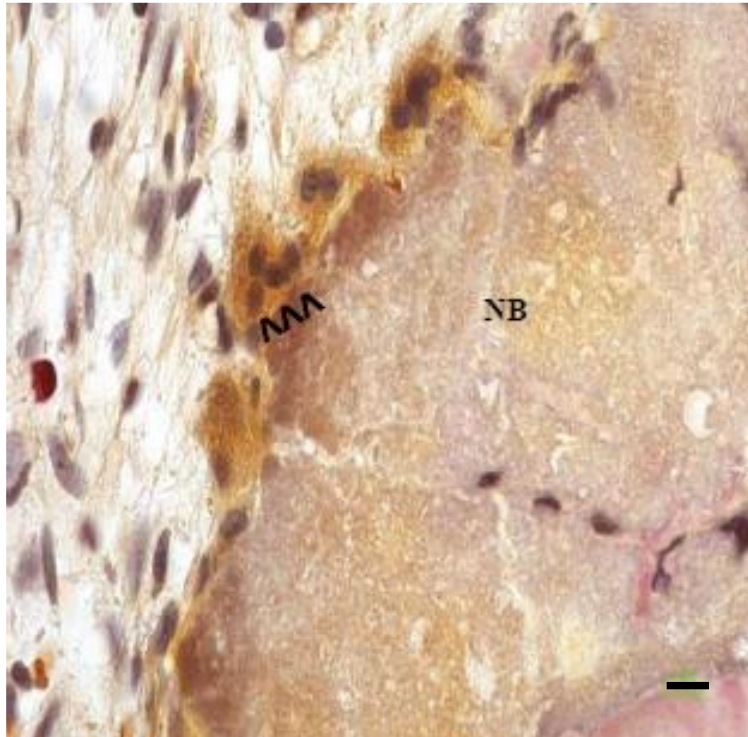


Abbildung 7:

Schnittbild einer NB-Biopsie der modifizierten Movat-Färbung; 600* Vergrößerung; Maßstab = 10 µm; (NB = Nanobone®; Pfeilspitzen markieren mehrkernige Riesenzellen)

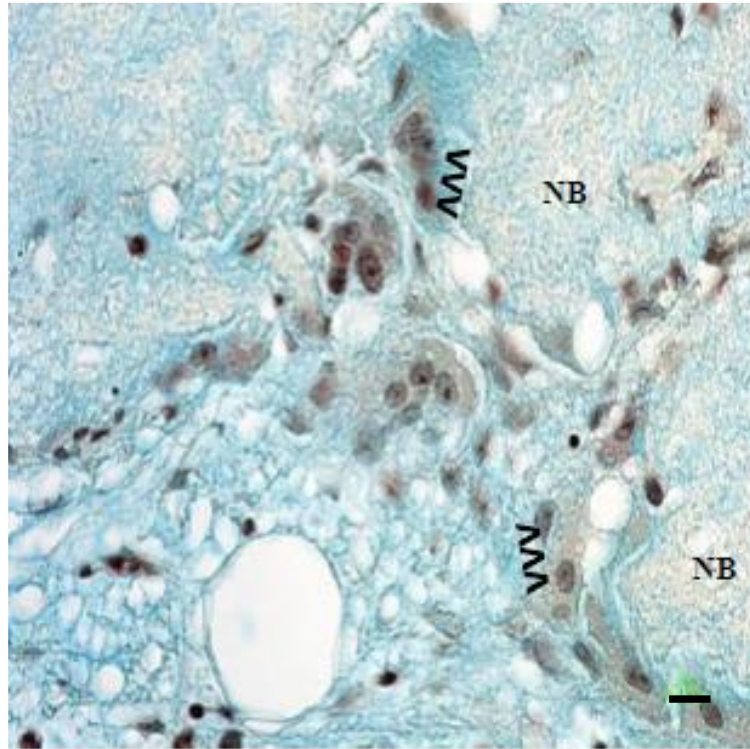


Abbildung 8:

Schnittbild einer NB-Biopsie in Masson-Goldner Färbung; 400* Vergrößerung; Maßstab = 10 μ m; (NB = Nanobone[®]; Pfeilspitzen markieren mehrkernige Riesenzellen)

Abhängig von der Lokalisation der Schnittbilder variiert das Ausmaß der Knochenneubildung. Während der krestale Anteil der Biopsien vor allem aus ortständigem Knochen besteht, so sind vor allem im zentralen und im apikalen Anteil der Biopsien neu gebildeter Knochen und Knochenersatzmaterial zu finden. In der Masson-Goldner Färbung stellt sich das Knochenersatzmaterial NB blau dar. Die poröse Struktur des Materials ist deutlich zu erkennen. In der gleichen Färbung stellt sich humaner Knochen blau- violett und mit einer dichteren Struktur dar. Bindegewebe zeigt sich als lockeres Geflecht blau eingefärbter Faserbündeln (siehe Abbildung 9).

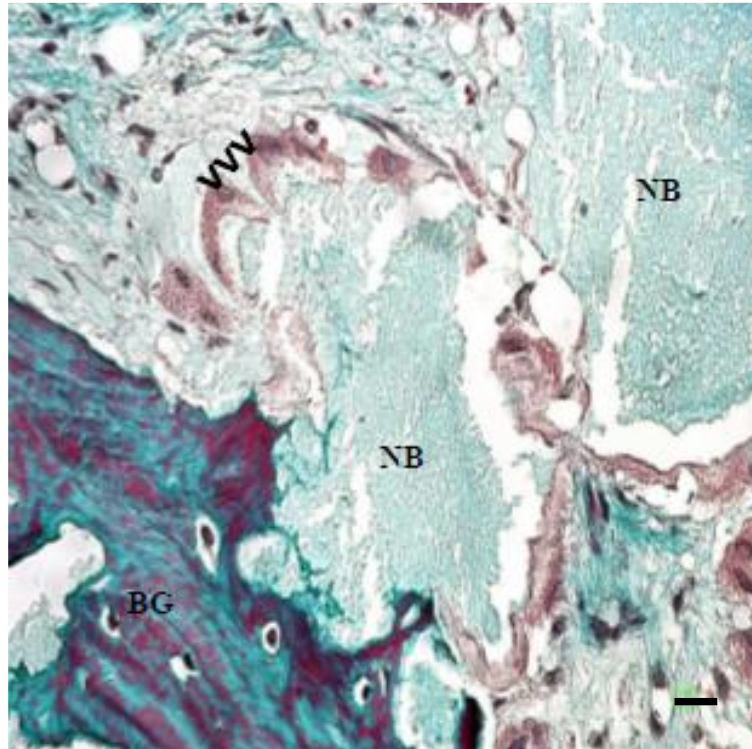


Abbildung 9:

Schnittbild einer NB-Biopsie in Masson-Goldner Färbung; 400* Vergrößerung; Maßstab = 10 µm; (NB = Nanobone[®], BG = Bindegewebe; Pfeilspitzen markieren mehrkernige Riesenzellen)

Die Knochenregeneration scheint Ihren Ursprung an der Oberfläche des ortsständigen Knochens zu nehmen und schreitet von dort zum Zentrum des Knochenersatzmaterials fort. Der neu gebildete Knochen stellt sich in der mikroskopischen Ansicht als junger Geflechtknochen dar, der teilweise auch lamelläre Strukturen aufweist.

Die NB-Partikel sind umschlossen von Binde- und Knochengewebe. Auf Ihrer Oberfläche lassen sich mit Hilfe der TRAP-Färbung zahlreiche TRAP-positive, aber auch TRAP-negative mehrkernige Riesenzellen nachweisen. Diese sind in der mikroskopischen Ansicht aufgrund Ihrer deutlichen roten Färbung zu identifizieren (siehe Abbildung 10).

Es scheint, dass diese Zellen aus dem Bindegewebe im Implantationsbett stammen und sich zur Oberfläche der Knochenersatzmaterialpartikel orientieren. Auf der Oberfläche einiger NB-Partikel lassen sich bei manchen Schnittbildern durch oberflächenassoziierte mehrkernige Riesenzellen hervorgerufene Resorptionslakunen feststellen.

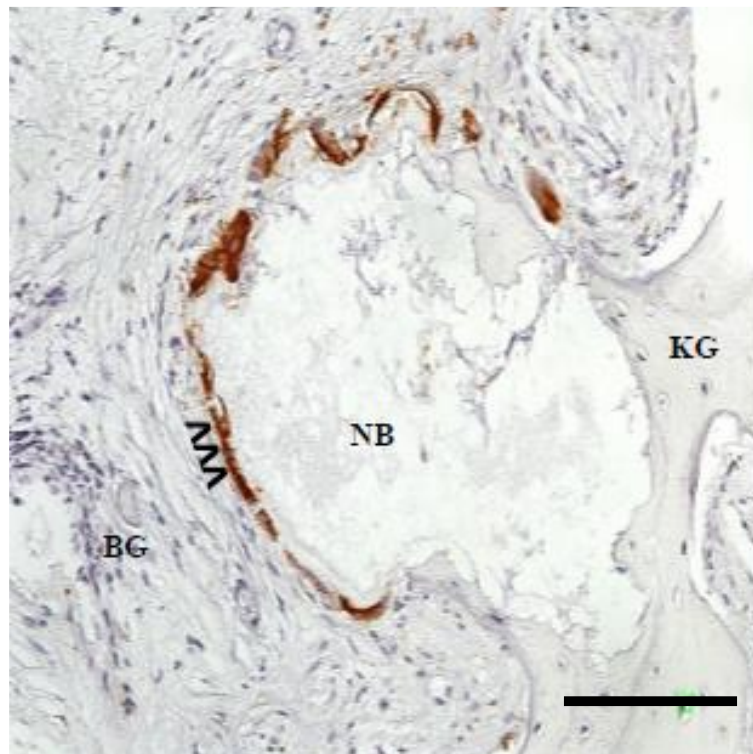


Abbildung 10:

Schnittbild einer NB-Biopsie in TRAP-5 Immunfärbung; 100* Vergrößerung; Maßstab = 100 µm; (NB = Nanobone[®], KG = Knochengewebe, BG = Bindegewebe; Pfeilspitzen markieren mehrkernige Riesenzellen)

In allen Teilen der Biopsien ist eine hohe Gewebsaktivität mit Komponenten von Bindegewebe, Knochengewebe und einsprossenden Blutgefäßen zu erkennen.

3.2.1.2. Bio-Oss®

In der lichtmikroskopischen Untersuchung der Schnittbilder der BO-Augmentate zeigt sich die Einbauung der Knochenersatzmaterialpartikel in neu gebildeten Knochen. Auch hier variiert das Ausmaß der Knochenneubildung in Abhängigkeit von der Lokalisation innerhalb der Biopsien.

Die Abbildungen 11-14 zeigen eine Übersicht der angefertigten histologischen Schnitte von BO-Biopsien in den unterschiedlichen Färbungen

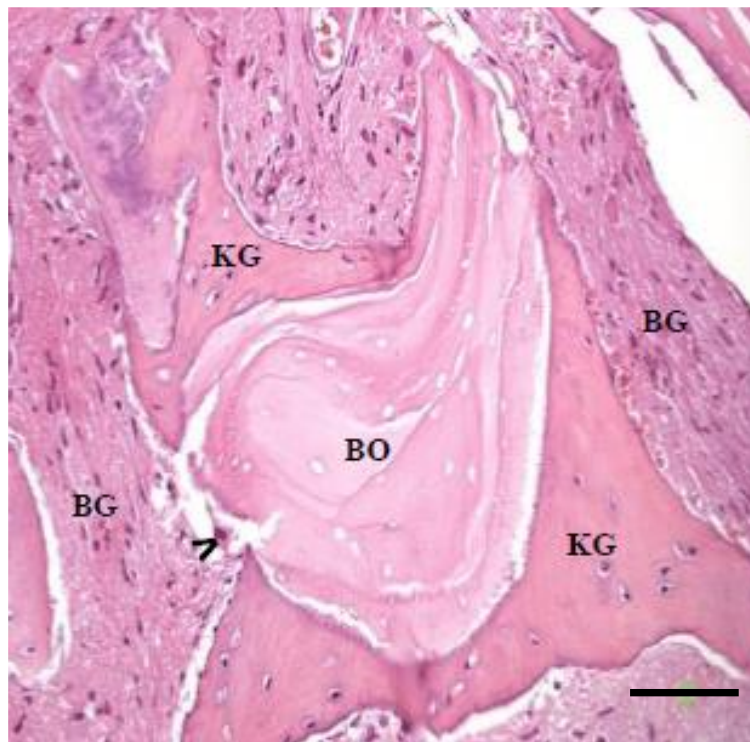


Abbildung 11:

Schnittbild einer BO-Biopsie in HE-Färbung; 200* Vergrößerung; Maßstab = 100 µm; (BO = Bio-Oss®, KG = Knochengewebe, BG = Bindegewebe; Pfeilspitzen markieren mehrkernige Riesenzellen)

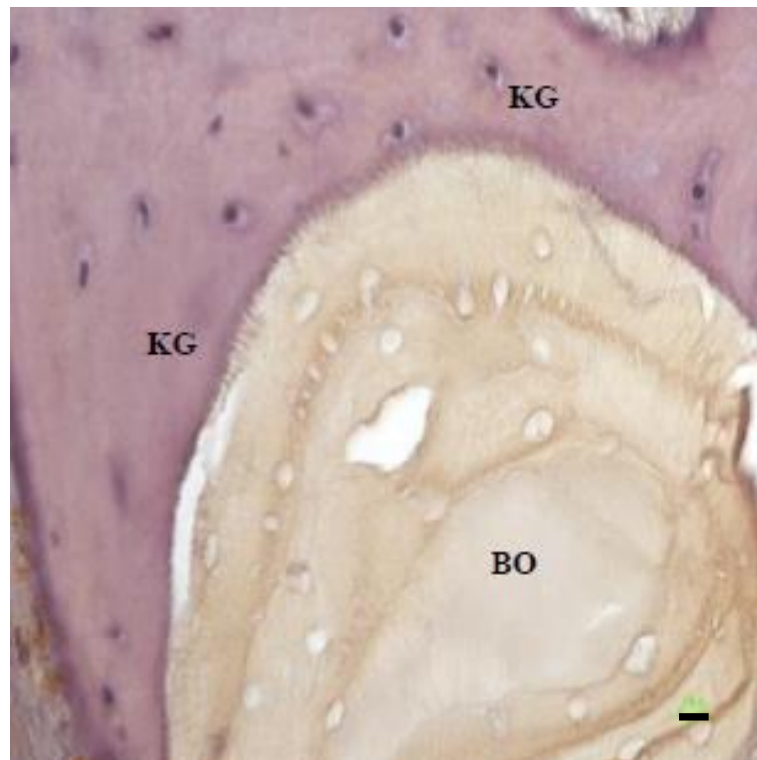


Abbildung 12:

Schnittbild einer BO-Biopsie der modifizierten Movat-Färbung; 600* Vergrößerung; Maßstab = 10 µm; (BO = Bio-Oss®, KG = Knochengewebe)

Die Partikel sind hauptsächlich von Knochengewebe und weniger von Bindegewebe umgeben. Der neugebildete Knochen weist Osteozyten und osteoblastenähnliche Zellen in Knochentrabekeln oder Havers'schen Kanälen auf. Diese sind ein Zeichen für die Organität und Vitalität des neu gebildeten Knochens. Im Gegensatz dazu ist das Augmentat durch das Fehlen von Osteozytenkernen und leere Osteozytenlakunen gekennzeichnet. Die Histologie zeigt zudem, dass sich der neugebildete Knochen direkt an das eingebrachte Knochenersatzmaterial anschließt, wodurch das Augmentat unmittelbar in den Knochen integriert wird. Man kann deshalb von einer Osseointegration des Knochenersatzmaterials sprechen.

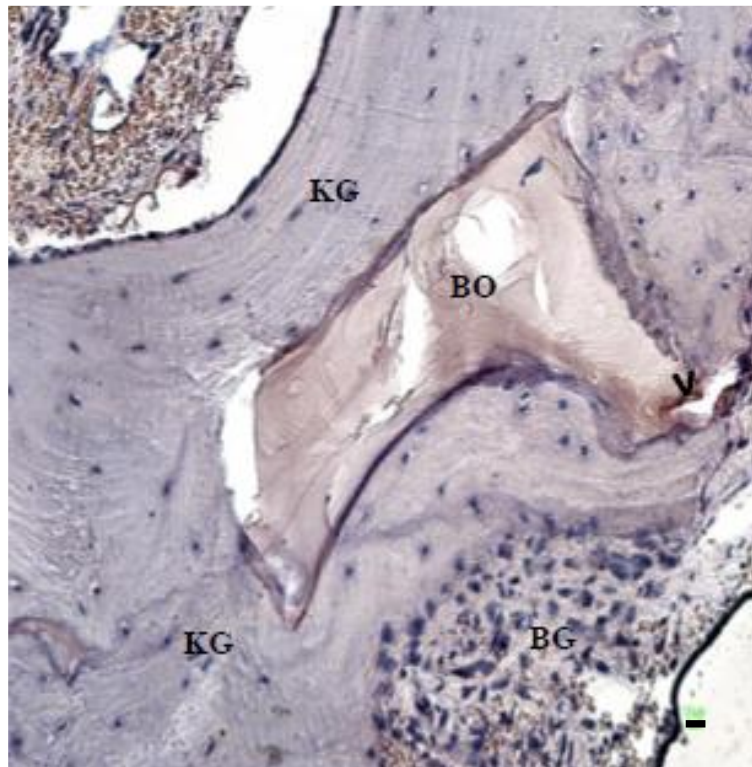


Abbildung 13:

Schnittbild einer BO-Biopsie in TRAP-Färbung; 200* Vergrößerung; Maßstab = 10 µm; (BO = Bio-Oss[®], KG = Knochengewebe, BG = Bindegewebe; Pfeilspitzen markieren mehrkernige Riesenzellen)

In der TRAP-Färbung, die zur Identifikation von Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen dient, finden sich keine Anzeichen für eine Fremdkörperreaktion.

Nur wenige mehrkernige Riesenzellen sind erkennbar, die nicht direkt mit der Oberfläche der BO-Partikel assoziiert sind (siehe Abbildung 14).

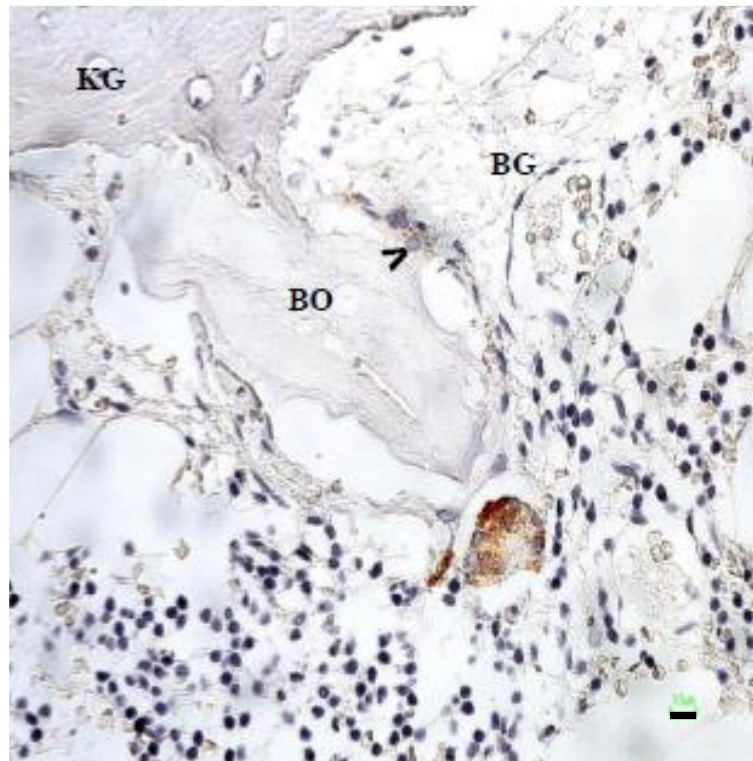


Abbildung 14:

Schnittbild einer BO- Biopsie in TRAP 5-Immunfärbung; 200* Vergrößerung; Maßstab = 10 μm ; (BO = Bio-Oss[®], KG = Knochengewebe, BG = Bindegewebe; Pfeilspitzen markieren mehrkernige Riesenzellen)

Das intergranuläre Gewebe weist nur wenige zelluläre Bestandteile wie Fibroblasten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten auf. Insgesamt scheint die Zellaktivität in der organischen Matrix wie auch der Anteil an Bindegewebe und einsprossenden Gefäßen in den BO-Augmentaten geringer.

3.2.2. Histomorphometrie

Mit Hilfe der histomorphometrischen Untersuchung konnte die Quantifizierung der am Knochenauf- und Umbau beteiligten Gewebe und Zellen erfolgen. Dadurch werden eine Verifizierung von Erkenntnissen der deskriptiven Histologie und eine vergleichende Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Knochenersatzmaterialien ermöglicht.

In der histomorphometrischen Auswertung wurde zum einen der Anteil von neu gebildetem Knochen, Bindegewebe und verbliebenem Knochenersatzmaterial in den analysierten Biopsien bestimmt. Zum anderen erfolgte eine Analyse der prozentualen Vaskularisation, der Gefäßdichte und der Anzahl mehrkerniger Riesenzellen.

3.2.2.1. Neugebildeter Knochen, Knochenersatzmaterial und Bindegewebe

3.2.2.1.1. Nanobone®

Die histomorphometrische Untersuchung der NB-Biopsien ergab einen mittleren prozentualen Anteil an neugebildetem Knochen von 21.85 ± 5.96 %.

Das in den subantralen Raum eingebrachte Knochenersatzmaterial hatte einen durchschnittlichen Anteil von 24.28 ± 3.26 %.

Den Größten Anteil am Volumen der Biopsien nahm mit 53.87 ± 5.12 % Bindegewebe ein.

Diagramm 2 gibt eine graphische Übersicht über den prozentuellen Anteil von Bindegewebe, neugebildeten Knochen und Knochenersatzmaterial.

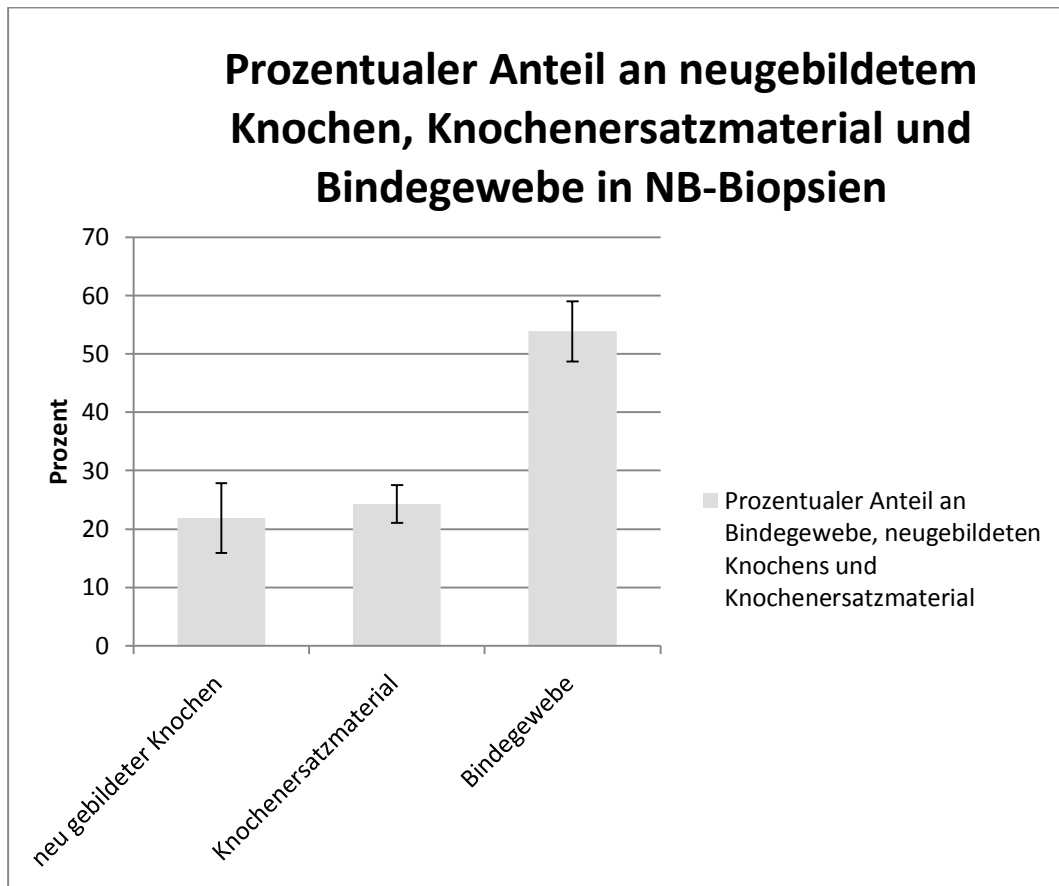


Diagramm 2:

Prozentualer Anteil an neugebildetem Knochen, Knochenersatzmaterial und Bindegewebe in NB-Biopsien

3.2.2.1.2. Bio-Oss®

Die histomorphometrische Analyse der Biopsien von BO-Augmentaten ergab einen Anteil an neu gebildetem Knochen, verbliebenem Knochenersatzmaterial und Bindegewebe von $25.73 \pm 7.94 \%$, $40.13 \pm 3.53 \%$ und $34.14 \pm 4.45 \%$.

Diagramm 3 gibt eine graphische Übersicht über den prozentuellen Anteil an Bindegewebe, neugebildetem Knochen und Knochenersatzmaterial.

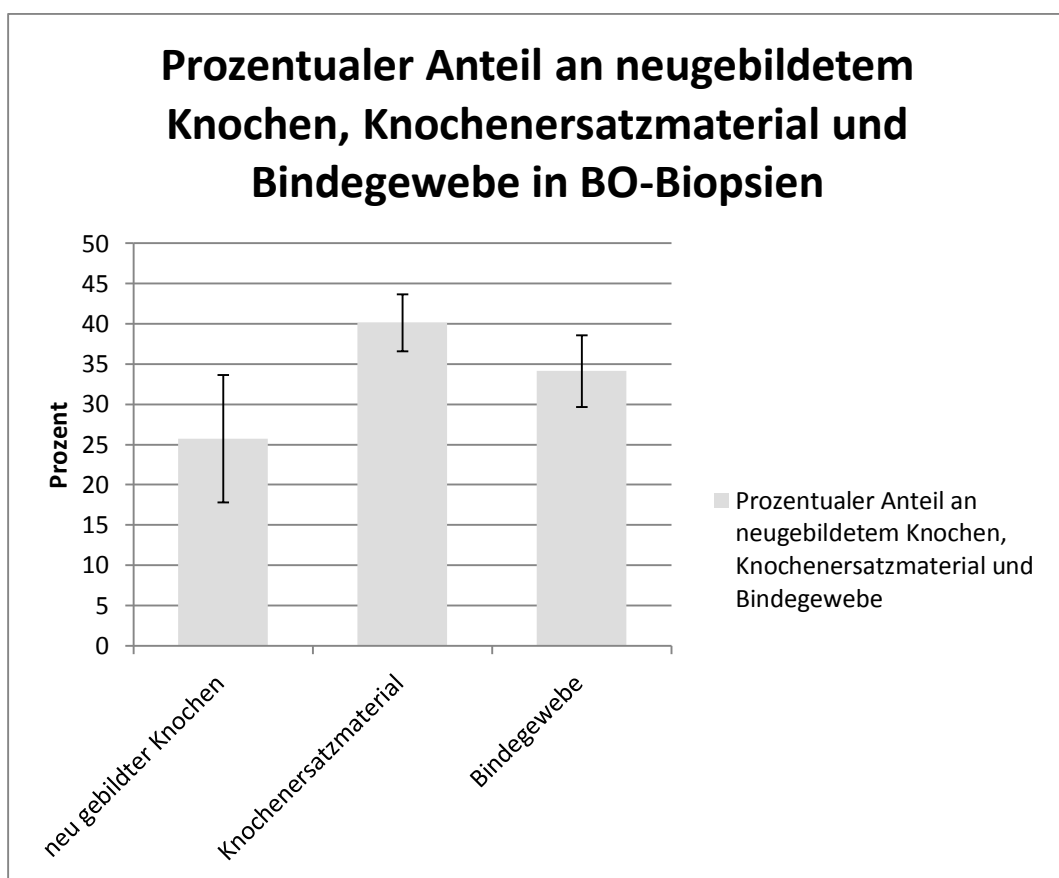


Diagramm 3:

Prozentualer Anteil an neugebildetem Knochen, Knochenersatzmaterial und Bindegewebe in BO- Biopsien

3.2.2.2. Vaskularisation, Gefäßdichte, mehrkernige Riesenzellen

In einer weiteren histomorphometrischen Auswertung wurden die prozentuale Vaskularisation, die Gefäßdichte sowie die Menge mehrkerniger Riesenzellen bestimmt. Die Vaskularisation wurde durch den prozentualen Anteil von Blutgefäßen am Gesamtvolumen der Biopsien/Schnittbilder bestimmt. Die Untersuchung der NB-Biopsien ergab einen mittleren Wert von 2.66 ± 0.78 % Für das Knochenersatzmaterial BO ergab sich ein mittlerer Wert von 0.86 ± 0.07 % (siehe Diagramm 4).

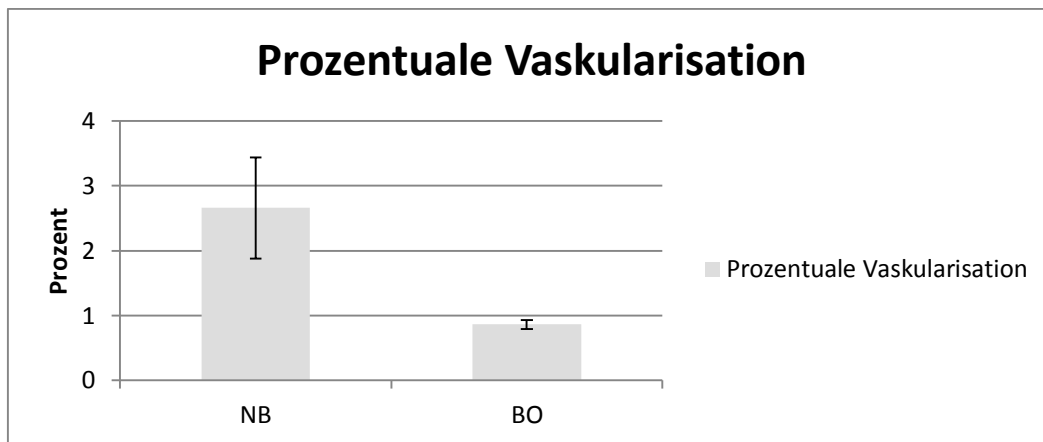


Diagramm 4:

Prozentuale Vaskularisation in NB- und BO-Biopsien

Die Gefäßdichte innerhalb des Augmentats wurde durch die Anzahl der Gefäße pro mm^2 erhoben. In den untersuchten NB- Biopsien ergab sich eine mittlere Anzahl von 13.32 ± 2.64 Gefäßen pro mm^2 , in den untersuchten BO- Biopsien ein Wert von 6.17 ± 1.38 Gefäßen pro mm^2 (siehe Diagramm 5).

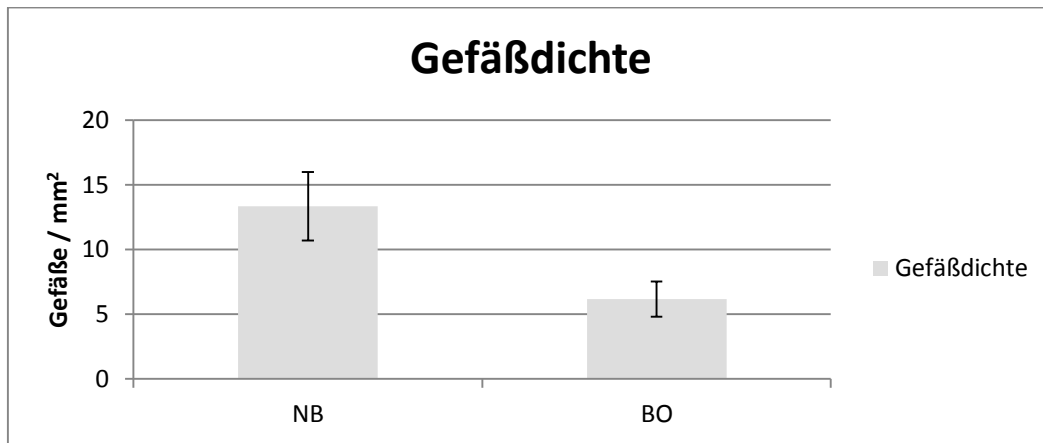


Diagramm 5:

Gefäßdichte in NB- und BOBiopsien

Mit Hilfe der TRAP-Färbung wurde sowohl die Gesamtmenge der mehrkernigen Riesenzellen als auch speziell die Menge der Biomaterial assoziierten TRAP-positiven und TRAP-negativen mehrkernigen Riesenzellen erhoben (siehe Diagramm 6).

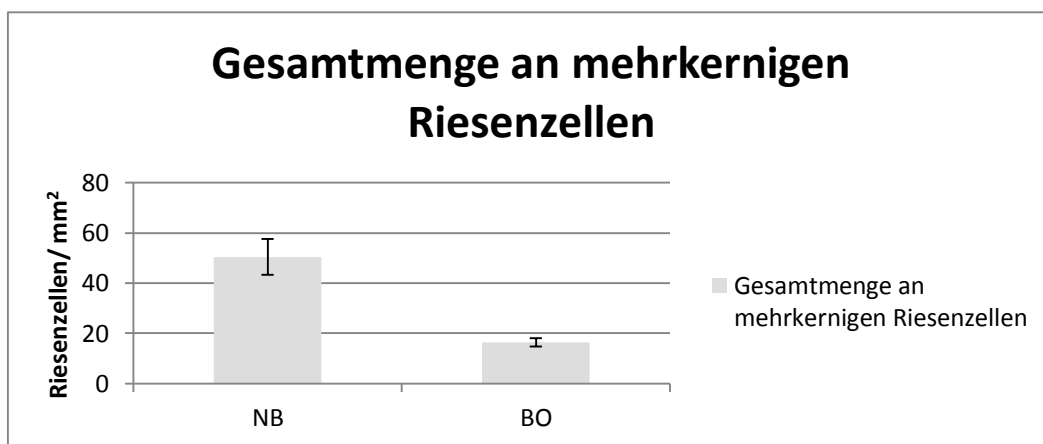


Diagramm 6:

Gesamtmenge an mehrkernigen Riesenzellen in NB- und BO-Biopsien

Dabei zeigen die NB-Biopsien mit durchschnittlich 50.40 ± 7.16 Zellen pro mm^2 sowohl bei der Gesamtmenge als auch bei der Menge an Biomaterial assoziierten TRAP-positiven mehrkernigen Riesenzellen (durchschnittlich 30.23 ± 5.41 Zellen pro mm^2) eine deutliche Überlegenheit. In Biopsien der Augmentationen von BO konnten dem gegenüber durchschnittlich 16.37 ± 1.72 mehrkernige Riesenzellen pro mm^2 gezählt

werden, davon 5.09 ± 1.45 TRAP-positive mehrkernige Riesenzellen pro mm^2 (siehe Diagramm 7).

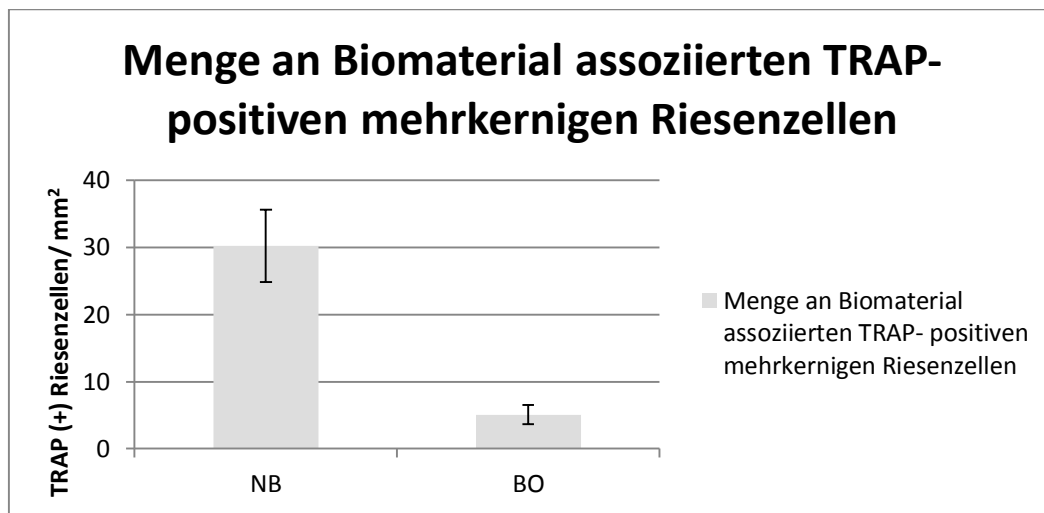


Diagramm 7:

Menge an Biomaterial assoziierten TRAP-positiven mehrkernigen Riesenzellen in NB- und BO-Biopsien

Die Menge an Biomaterial assoziierten TRAP-negativen mehrkernigen Riesenzellen lag bei NB-Augmentaten bei 15.97 ± 2.28 Zellen pro mm^2 und bei BO-Augmentaten bei 8.45 ± 3.04 Zellen pro mm^2 (siehe Diagramm 8).

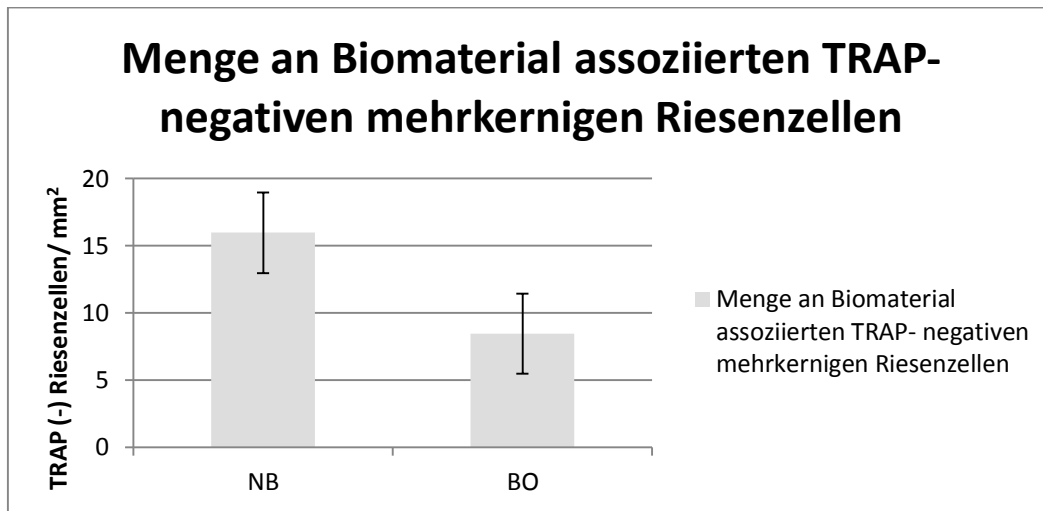


Diagramm 8:

Menge an Biomaterial assoziierten TRAP-negativen mehrkernigen Riesenzellen in NB- und BO-Biopsien

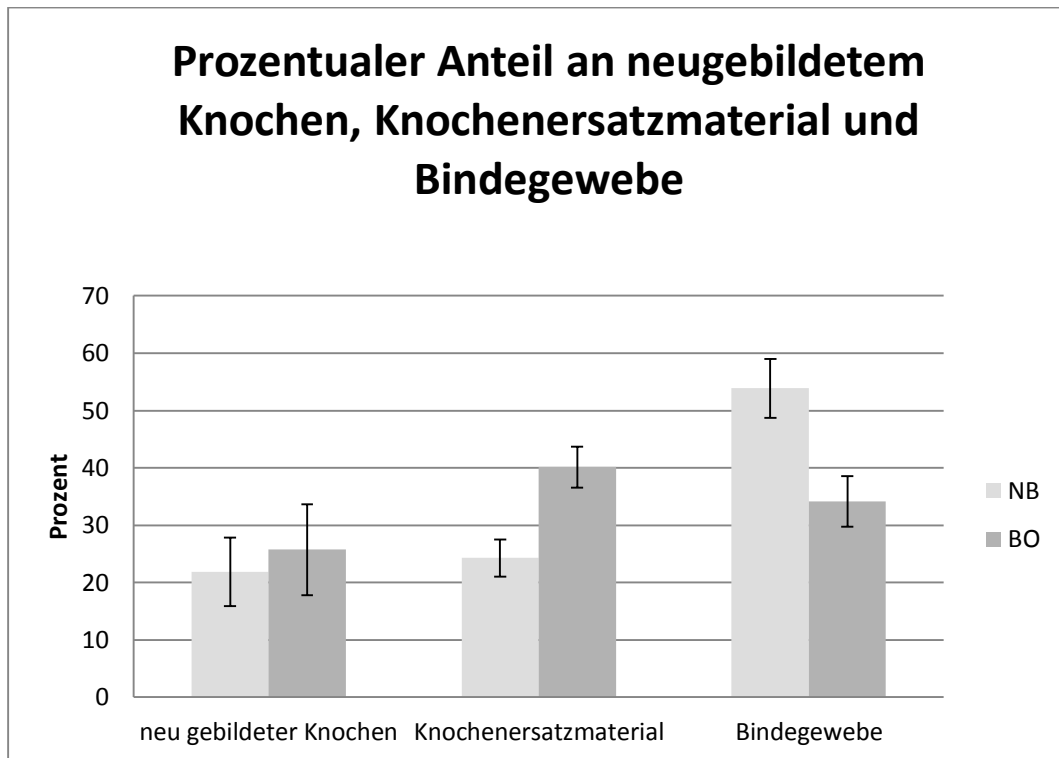
3.2.2.3. Vergleichende histomorphometrische Analyse von Nanobone® und Bio-Oss®

Ein Vergleich der histomorphometrischen Ergebnisse der Knochenneubildung zeigt einen prozentualen Anteil von 21.85 % neu gebildetem Knochen in NB-Biopsien und 25.73 % in BO-Biopsien. Die statistische Analyse zeigt für diese beiden Werte keinen signifikanten Unterschied.

Hingegen ist der Anteil von Knochenersatzmaterial mit 40.13 % in BO-Biopsien signifikant höher als in NB-Biopsien mit 24.28 %. ($p < 0.01$)

Korrelierend dazu zeigt sich in NB-Biopsien ein signifikant höherer Anteil an Bindegewebe verglichen mit BO-Biopsien (NB: 53.87 %, BO: 34.14 %; $p < 0.001$)

Des Weiteren ergibt die statistische Untersuchung eine signifikante Mehrheit von verbliebenem Knochenersatzmaterial (40.13 %) im Vergleich zu neu gebildetem Knochen (25.73 %) innerhalb der BO-Gruppe ($p < 0.05$) (siehe Diagramm 9).

**Diagramm 9:**

Graphische Gegenüberstellung des prozentualen Anteils an neugebildetem Knochen, Knochenersatzmaterial und Bindegewebe in NB- und BO-Biopsien

Betrachtet man die histomorphometrischen Ergebnisse für die Gesamtzahl der mehrkernigen Riesenzellen, der biomaterialassoziierten TRAP- positiven und TRAP- negativen mehrkernigen Riesenzellen, bestätigt sich der durch die deskriptive Histologie gewonnene Eindruck. Während in NB-Biopsien eine durchschnittliche Gesamtzahl von 50.4 mehrkernigen Riesenzellen pro Quadratmillimeter gezählt werden konnten, wovon 30.23 TRAP-positive biomaterialassoziierten mehrkernigen Riesenzellen waren, ergeben sich bei BO-Biopsien nur durchschnittlich 16.37 mehrkernige Riesenzellen pro Quadratmillimeter, wovon 5.09 als TRAP- positive biomaterialassoziierte mehrkernige Riesenzellen identifiziert werden konnten. Ein Vergleich der Gesamtmenge an mehrkernigen Riesenzellen ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0.001$). Ebenfalls signifikant zeigte sich der Unterschied von biomaterialassoziierten TRAP-positiven mehrkernigen Riesenzellen ($p < 0.001$) wie auch biomaterialassoziiertes TRAP-negativer mehrkerniger Riesenzellen ($p < 0.05$) (siehe Diagramm10).

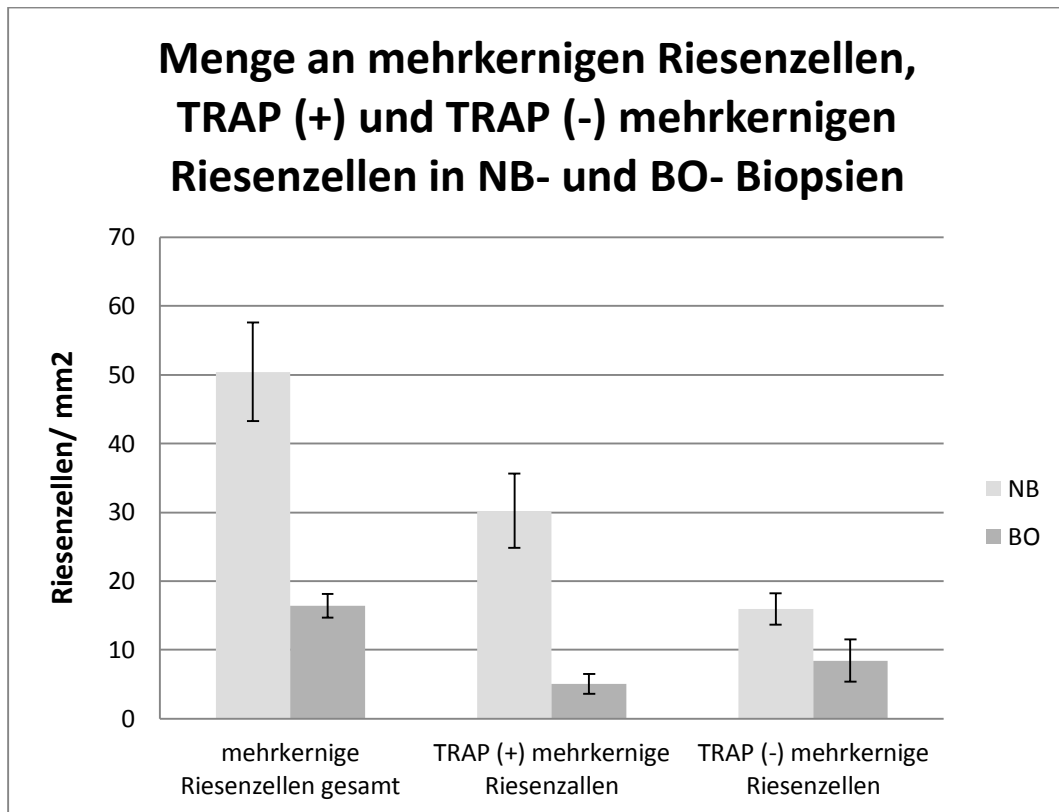
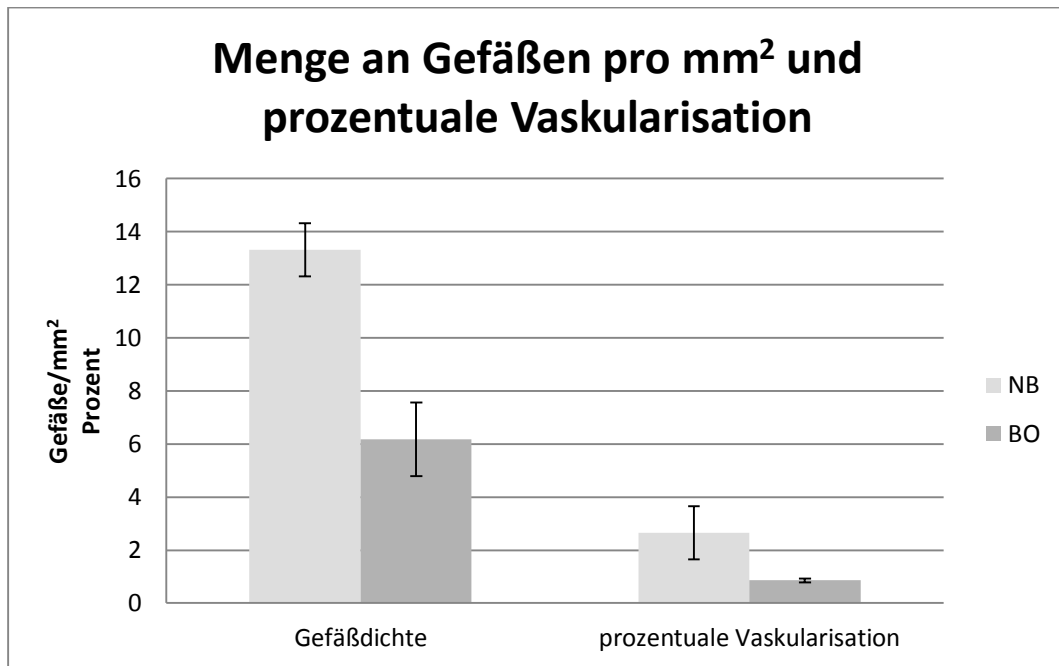


Diagramm 10:

Graphische Gegenüberstellung der Menge an mehrkernigen Riesenzellen, TRAP-positiven und – negativen mehrkernigen Riesenzellen in NB- und BO-Biopsien

Mit einer durchschnittlichen prozentualen Vaskularisation von 2.66 % und einer Gefäßdichte von durchschnittlich 13.32 Gefäßen pro Quadratmillimeter zeigte das Knochenersatzmaterial NB signifikant höhere Werte für die Vaskularisation und die Neoangiogenese ($p < 0.001$). Dem gegenüber stehen für das Knochenersatzmaterial BO Werte für die prozentuale Vaskularisation von 0.86 % und 6.17 Gefäße pro Quadratmillimeter für die Gefäßdichte.

Dieser quantitative Vergleich konnte ebenfalls die histologischen Erkenntnisse der erhöhten Zell- und Gewebsaktivität im NB-Augmentat untermauern und scheint mit dem signifikant höheren Anteil an Bindegewebe sowie dem durch zellulären Abbau signifikant geringeren Anteil an Biomaterials zu korrelieren (siehe Diagramm 11).

**Diagramm 11:**

Graphische Gegenüberstellung der Menge an Gefäßen pro mm² und der prozentualen Vaskularisation in NB- und BO-Biopsien

Die histomorphometrischen Ergebnisse unterstreichen die Eindrücke der deskriptiven Histologie, wonach BO-Granulate in neu geformten Knochen eingeschlossen werden, wohingegen NB-Partikel vom Organismus abgebaut und durch Bindegewebe und neu gebildeten Knochen ersetzt werden. Durch das weitgehende Fehlen einer Fremdkörperreaktion bei BO-Granulaten sind sowohl die Zahl der mehrkernigen Riesenzellen als auch die Vaskularisation und die Gefäßdichte signifikant geringer. Demzufolge ist auch der Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial signifikant höher und der Anteil an Bindegewebe signifikant niedriger.

3.3. Klinische und radiologische Ergebnisse

In der vorliegenden klinischen Studie erhielt ein Patientenkollektiv von 8 Patienten mit Tumoranamnese eine beidseitige Augmentation des subantralen Raumes im split-mouth-Design mit BO und NB. Drei Patienten konnten aus verschiedenen Gründen nicht an der Follow-up Untersuchung teilnehmen.

Somit verblieben 5 Patienten mit insgesamt 18 Implantaten im augmentierten Bereich für die Nachuntersuchung nach zwei Jahren.

Die Beurteilung der Implantate erfolgte nach den von Neukam (2000) festgelegten Erfolgskriterien für Implantate (siehe 2.8 Tabelle 20).

Die Verteilung der Implantate zwischen Regionen augmentiert mit BO und NB war 1:1, mit jeweils 9 Implantaten.

Insgesamt überdauerten 17 Implantate den zweijährigen Untersuchungszeitraum, was eine Überlebensrate von 94.4 % bedeutet. Ein Implantat, welches in einen mit Nanobone augmentierten Bereich inseriert wurde ging verloren. Dadurch ergab sich eine Überlebensrate für diese Implantatgruppe von 88.9 %. Die Überlebensrate für Implantate inseriert in mit BO augmentierten Regionen war bei 100 %, da kein Implantat verloren ging (siehe Tabelle 21).

Das verloren gegangene Implantat wurde bei einem Patienten mit natürlicher Restbezaahnung inseriert. In der routinemäßigen Nachuntersuchung wurde radiologisch und klinisch eine periimplantäre Entzündung mit einhergehender pathologischer Sondierungstiefe und Knochenabbau festgestellt. Daraufhin wurde das Implantat im Rahmen der Periimplantitistherapie durch Kürettage mechanisch gereinigt und eine Laserbehandlung durchgeführt. Die Therapie zeigte keinen Erfolg und so wurde das Implantat mit einem Trepanbohrer entfernt um eine Ausbreitung der Entzündung und eine Schädigung des Lagerknochens zu verhindern. Aufgrund der restlichen Implantate und der natürlichen Zähne war eine suffiziente Abstützung der Suprakonstruktion nach wie vor gegeben und eine weitere Implantation nicht zwingend nötig. Die Prothese wurde angepasst und es zeigte sich keinerlei Verschlechterung oder Beeinträchtigung des Kauvermögens, der Artikulation oder Ästhetik.

An keinem der zum Nachuntersuchungszeitpunkt sich in situ befindenden Implantate, weder in mit Nanobone noch mit BO augmentierten Bereichen, beklagten die Patienten subjektive Störungen wie Fremdkörpergefühl, Dysästhesie oder Schmerz. Auch konnten bei der klinischen Untersuchung keine periimplantären Infektionen, putride Sekretion

oder Lockerung der Implantate festgestellt werden. Die radiologische Auswertung von Orthopantogrammen oder Computertomographien zwei Jahre nach Implantatinsertion zeigte an keinem der sich in situ befindenden Implantate eine periimplantäre Osteolyse oder einen horizontalen Knochenabbau über die erste Implantatwindung hinaus (siehe Tabelle 23).

Von den weiteren 28 Implantaten die zusätzlich in nichtaugmentierte Regionen in Ober- und Unterkiefer inseriert wurden waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch 26 Implantate in situ und stabil. Zwei Implantate welche bei Patientin 1 im Bereich des rekonstruierten Unterkiefers inseriert wurden gingen verloren.

Alle Patienten konnten nach der Implantation mit einem herausnehmbaren Zahnersatz versorgt werden, der eine gründliche Inspektion der oralen Mukosa bei den regelmäßigen Tumornachsorgeuntersuchungen erlaubt.

Bei den Nachsorgeuntersuchungen äußerten die Patienten eine erhebliche Zunahme ihrer Lebensqualität, da sich sowohl ihre Aussprache, als auch ihr Kauvermögen stark verbesserte. Keine Anzeichen einer Fremdkörperreaktion oder Wechselwirkung mit Tumortherapie oder Dauermedikation konnte festgestellt werden. Lediglich ein Patient äußerte Unbehagen mit seinem Zahnersatz wenige Wochen nach dessen Anfertigung. Jedoch beschränkten sich diese Beschwerden auf die Suprakonstruktion und die Implantate zeigten keine Auffälligkeiten. Daraufhin wurde die Ausdehnung und Funktion der Prothese untersucht und eine Druckstellenentlastung durchgeführt.

3. Ergebnisse

Patient	Anzahl und Lokalisation der Implantate im OK:	Anzahl und Lokalisation der Implantate im UK:	Anzahl Implantate in BO Augmentat	Anzahl Implantate in NB Augmentat	Anzahl verloreener Implantate gesamt	Anzahl verloreener Implantate im BO Augmentat	Anzahl verloreener Implantate im NB Augmentat
1	6: 13,15,16,23,25,26	2: 31,41	2	2	2	0	0
2	6: 13,15,16,21,23,26	4: 33,32,43,42,	1	1	0	0	0
3	6: 13,15,16,23,25,26	0	2	2	Nachuntersuchung verweigert	Nachuntersuchung verweigert	Nachuntersuchung verweigert
4	6: 13,14,16,23,24,26	4: 33,32,43,42	1	1	verstorben	verstorben	verstorben
5	6: 11,15,16,24,25,26	4: 31,32,41,42	2	2	0	0	0
6	6: 14,15,16,24,25,26	2: 31,32	2	2	1	0	1
7	Keine Implantation im OK erwünscht	4: 31,33,41,43	0	0	0	0	0
8	6: 13,15,17,23,25,26	0	2	2	0	0	0
total	42	20	12	12	3	0	1

UK: Unterkiefer

OK: Oberkiefer

Tabelle 23:

Übersicht über Implantation und Implantatverlust

3. Ergebnisse

Patient	Implantatverlust gesamt	Implantatverlust im BO Augmentat	Implantatverlust im NB Augmentat
1	2	0	0
2	0	0	0
3	Nachuntersuchung verweigert	Nachuntersuchung verweigert	Nachuntersuchung verweigert
4	verstorben	verstorben	verstorben
5	0	0	0
6	1	0	1
7	0	0	0
8	0	0	0
total	3	0	1

Tabelle 24:

Implantatverlust im augmentierten Bereich 2 Jahre nach Insertion

3. Ergebnisse

Patient	persistierende subjektive Beschwerde	periimplantäre Infektion	Implantatmobilität	periimplantäre Oseolyse
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	Nachuntersuchung verweigert	Nachuntersuchung verweigert	Nachuntersuchung verweigert	Nachuntersuchung verweigert
4	verstorben	verstorben	verstorben	verstorben
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	Keine Impl. im OK erwünscht	-	-	-
8	-	-	-	-
total	0	0	0	0

+ vorhanden

- nicht vorhanden

Tabelle 25:

Ergebnisse der klinischen und radiologischen Nachuntersuchung der Implantate nach 2 Jahren

3.4. Fallbeschreibung

Nachfolgend erfolgt eine Beschreibung eines exemplarischen Falles.

Patient 1:

Patient 1 stellte sich im Februar 2005 erstmals in der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt mit einer weißlichen Mundschleimhautveränderung an der marginalen Gingiva in Regio 35-43 und dem vorderen Mundboden vor. Die Veränderung zeigte sich leicht erhaben, diffus begrenzt, und stark ulzerierend (siehe Bild 15 und 16). In der betreffenden Region trug der Patient einen festsitzenden Zahnersatz. Bei der Befundung des angefertigten Orthopanthogramms (siehe Abbildung 17) zeigte sich eine deutliche Aufhellung, im Sinne einer Osteolyse in Regio 33-43. Es wurde eine Probeexcision zur histopathologischen Untersuchung entnommen sowie weitere bildgebende Diagnostik angefordert.



Abbildung 15:

Intraorale Fotoaufnahme der marginalen Gingiva zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.



Abbildung 16:

Intraorale Fotoaufnahme des vorderen Mundbodens zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

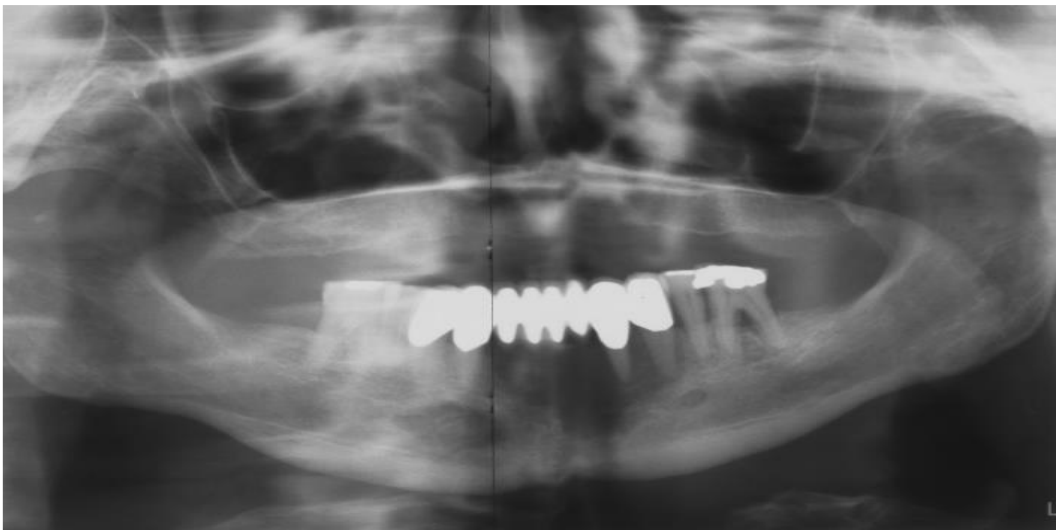


Abbildung 17:

Orthopantogramm zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

Der histopathologische Befund erhärtete den Anfangsverdacht eines Plattenepithelkarzinoms. Daraufhin wurde der Fall der Patientin in der interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert und ein Therapiekonzept erarbeitet.

Die Therapie bestand zunächst aus intraarterieller Chemotherapie mit Cisplatin um die Tumorausdehnung vor der chirurgischen Resektion zu vermindern. Im Anschluss daran wurde in Intubationsnarkose der Tumor chirurgisch vollständig entfernt. Es wurde zu

allen Seiten ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm eingehalten und mit histologischen Schnellschnitten die Tumorfreiheit des benachbarten Gewebes abgesichert. Durch Injektion des Tracers ^{99m}Tc -Albumin-Nanokolloid konnten die Wächterlymphknoten ermittelt und für die histologische Untersuchung entnommen werden. Bei der anschließenden histologischen Untersuchung zeigten sich die Lymphknoten tumorinfiltriert und folglich wurde bei dem Patient nach der chirurgische Tumoresektion eine modifiziert radikale supraomohyoidale neck dissection durchgeführt. Die entnommenen Lymphknoten des Halses wiesen bei der histologischen Untersuchung keine Anzeichen für Malignität auf und so wurde der Tumor gemäß der TNM- Klassifikation mit T2N0R0 beschrieben. Eine postoperative Radio- oder Chemotherapie wurde aufgrund der vollständigen Tumorentfernung und der Tumorfreiheit der Lymphknoten nicht durchgeführt.

Um den für die radikale Tumoresektion nötigen Sicherheitsabstand einzuhalten, war es nötig, die noch vorhandenen Zähne im Unterkiefer zu extrahieren und eine Unterkieferresection durchzuführen. Der entstandene Defekt wurde zunächst mittels Plattenosteosynthese und einem Pectoralis major Transplantat und anschließend mit einem gefäßgestielten Fibulatransplantat und einem Spalthauttransplantat rekonstruiert (Siehe Abbildung 18).

Im Oberkiefer war der Patient bereits seit mehreren Jahren zahnlos und mit einer schleimhautgetragenen Prothese versorgt. Als Folge des früheren Zahnverlustes war das Knochenangebot im Oberkieferseitenzahnbereich bereits deutlich reduziert. Um den Patient im Anschluss an die Tumorentfernung mit einem suffizienten Zahnersatz zu versorgen wurde im Oberkiefer im Oktober 2007 im Rahmen der vorliegenden split-mouth Studie eine Sinusbodenaugmentation mit den Knochenersatzmaterialien NB und BO durchgeführt. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt 32 Monate tumorfrei und in regelmäßiger Tumornachkontrolle. 6 Monate nach Augmentation wurden 6 Implantate im Oberkiefer (Regio 13, 15, 16, 23, 25, 26) und 2 Implantate im Unterkiefer (Regio 31, 41) gesetzt.

Nach sechsmonatiger Einheilphase wurden die Implantate freigelegt und mit einem Heilungsabutment versorgt. Weitere 3 Wochen später wurden die Implantate abgeformt und sowohl im Ober- als auch im Unterkiefer eine implantatgetragene herausnehmbare Prothese angefertigt.

Zum Zeitpunkt der klinischen und radiologischen Nachuntersuchung 2 Jahre nach Implantation sind alle Implantate im Bereich des augmentierten Oberkiefers in situ und

3. Ergebnisse

stabil. Es konnten keine Zeichen einer periimplantären Entzündung oder Osteolyse an diesen Implantaten festgestellt werden. Die beiden im rekonstruierten Unterkiefer inserierten Implantate gingen im ersten Jahr nach der Implantation verloren (siehe Abbildung 18). Der Patient ist mit dem Zahnersatz zufrieden und nimmt regelmäßig an den Tumornachuntersuchungen teil. Er äußerte bei der Nachuntersuchung der Implantate einen Anstieg der Lebensqualität durch eine Verbesserung des Kauverhaltens, der Aussprache und der Ästhetik.



Abbildung 18:

Orthopantogramm zum Zeitpunkt der Implantatfreilegung

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methodik

Zwar gibt es in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde verschiedene Verfahren und Techniken zur Versorgung des zahnlosen oder teilbezahnten, stark atrophierten Oberkiefers, jedoch hat sich die Sinusbodenaugmentation mit nachfolgender Implantation als fester Bestandteil in der oralen Rehabilitation etabliert (Koeck und Ackermann 2005).

Hierbei wird das lokale Knochenangebot durch Einbringen körpereigenen Knochens oder Knochenersatzmaterials erhöht. Nach Darstellung der Kieferhöhlenmembran, durch Anlegen eines Knochendeckels (nach Lindorf), wird diese schonend aus dem Recessus alveolaris gelöst und der gewonnene Hohlraum mit einem zuvor gewählten Material augmentiert. Durch das gewonnene Knochenvolumen ist es nun möglich Implantate zu inserieren.

Es besteht im Allgemeinen Konsens darüber, dass ein Knochenangebot von weniger als 8 mm in vertikaler und 5 mm in transversaler Ausdehnung nicht ausreicht, um eine Implantation ohne vorangehende Augmentation durchzuführen (Neukam und Buser 1996).

Uneinigkeit besteht in der internationalen Literatur hinsichtlich der Frage nach dem optimalen Augmentationsmaterial und dem Zeitpunkt der Implantation nach Sinusbodenaugmentation.

Bezüglich des Zeitpunktes der Implantation variieren die beschriebenen Protokolle von einer Implantation simultan mit der Kieferhöhlenaugmentation bis zu einer Einheilphase des Augmentats von 6 Monaten (Koeck und Ackermann 2005). Dabei spielt das lokale Knochenangebot eine wesentliche Rolle. Ist es möglich die Implantate im noch vorhandenen Restkochen primärstabil zu verankern und so eine gesicherte Osseointegration zu ermöglichen, wird für die einzeitige Augmentation und Implantation eine vergleichbare Erfolgsrate wie für das zweizeitige Vorgehen beschrieben (del Fabbro *et al.* 2008).

Bei der Wahl des Augmentationsmaterials wird im Allgemeinen die Transplantation körpereigenen Knochens als Goldstandard angesehen (Theler *et al.* 2011). Jedoch zeigt eine systematische Übersichtsarbeit, dass die Erfolgsraten von Implantaten, die in mit

Knochenersatzmaterial augmentierten Kieferhöhlen inseriert wurden, mindestens ebenbürtig, wenn nicht überlegen sind (del Fabbro *et al.* 2008). Zur Wahl stehen neben autologen Knochenspenden derzeit eine Vielzahl allogener, xenogener und alloplastischer Knochenersatzmaterialien, die allesamt als osteokonduktive Leitstruktur für das Einwachsen von körpereigenem Knochen dienen. Jedoch lassen all diese Materialien die osteoinduktive und osteogene Eigenschaft des autologen Knochentransplantates vermissen (Damien und Parsons 1991). Es ist davon auszugehen, dass die gute Vaskularisierung der Kieferhöhlenregion sowie der physiologische Reiz durch die Nasenatmung ausschlaggebend dafür sind, dass es trotz der Defizite der nicht autologen Knochenersatzmaterialien zu einer raschen und ausreichenden Knochenneubildung im Bereich der augmentierten Kieferhöhle kommt (Stern und Green 2012).

Die in der vorliegenden Studie durchgeführte histologische und histomorphometrische Analyse des Augmentationsbettes ermöglicht es, die genauen zellulären Vorgänge nach der Insertion des Knochenersatzmaterials zu analysieren. Im Gegensatz zur Histomorphometrie kann mit Hilfe der histologischen Untersuchung eine rein qualitative, beschreibende morphologische Analyse erfolgen. In verschiedenen Färbungen der Gewebsschnitte werden unterschiedliche Zellen und Gewebe angefärbt und können so nachgewiesen werden (Lüllmann-Rauch 2006).

Die histomorphometrische Untersuchung basiert auf der Quantifizierung der histologischen Ergebnisse. Mit Hilfe einer Digitalkamera und einem Personalcomputer mit einer passenden Software können verschiedene Messungen an den Schnittbildern vorgenommen werden. In der vorliegenden Studie wurde so die Restknochenhöhe des Alveolarfortsatzes, die Anzahl an Gefäßen und mehrkernigen Riesenzellen, sowie die Menge an neu gebildetem Knochen, Bindegewebe und verbliebenem Knochenersatzmaterial bestimmt. Die histomorphometrische Untersuchung ermöglicht eine Quantifizierung der histologischen Ergebnisse, eine detaillierte Analyse der verschiedenen Zellen und Gewebe sowie eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse (Rottmann 2010).

Die bei der klinischen und radiologischen Nachuntersuchung der Implantate gemessenen Parameter sind von diagnostischer Bedeutung für die Bestimmung des Implantaterfolges

sowie für das Erkennen einer periimplantären Entzündung und somit von entscheidender Bedeutung einen frühzeitigen Implantatverlust zu vermeiden. Dem Patienten kann zudem bei der Untersuchung die Entstehung und die Zusammenhänge verschiedener Einflussfaktoren auf den Implantaterfolg vermittelt werden.

Zur klinischen und radiologischen Untersuchung der Implantate wurden die Patienten zwei Jahre nach der Implantatinsertion zur Nachuntersuchung einbestellt.

Zunächst erfolgte eine Befragung der Patienten nach subjektiven Beschwerden, Schmerzen, Fremdkörpergefühl oder Dysästhesien. Dies diente zum einen dem Ausschluss von Nervverletzungen und neurologischen Störungen und gab zum anderen einen ersten Eindruck von der Zufriedenheit und Akzeptanz des implantatgetragenen Zahnersatzes seitens der Patienten.

Nervverletzungen im Zuge der Implantation werden in der Literatur mit Werten zwischen 8.5 und 14.9 % beschrieben. Jedoch ist, bedingt durch die anatomische Situation die Gefahr einer Nervschädigung bei der Implantation im Oberkieferseitenzahnbereich vergleichbar gering (Palma-Carrió *et al.* 2011).

Die Perimukositis bzw. Periimplantitis ist eine durch eine bakterielle Kontamination verursachte entzündliche Erkrankung des periimplantären Hart- bzw. Weichgewebes. Die Prävalenz der Periimplantitis wird in klinischen Studien mit Werten von 6.6 bis 12.4 % der inserierten Implantate beschrieben (Roos-Jansåker *et al.* 2006, Fransson *et al.* 2005). Bei der Entstehung einer Perimukositis, die einer Periimplantitis verbunden mit periimplantärem Knochenabbau vorausgeht, wird eine positive Korrelation zu Plaqueakkumulation in verschiedenen Tierstudien als auch beim Mensch beschrieben (Pontoriero *et al.* 1994, Berglundh *et al.* 1992, Zitzmann *et al.* 2001). Neben der Mundhygiene bestimmen regionale Faktoren, wie die prothetische Versorgung der Implantate und systemische Faktoren, wie Diabetes melitus oder Interleukin-1-Polymorphismus den Fortschritt der Gewebsdestruktion und somit das Fortschreiten der Perimukositis/ -implantitis (Zitzmann *et al.* 2004).

Durch Periimplantitis verursachte Implantatverluste sind sogenannte „Spätverluste“, da die Implantate nach bereits erfolgter Osseointegration und funktioneller Belastung verloren gehen (Listgarten 1997, Esposito *et al.* 1998). Im Gegensatz dazu unterscheidet man Implantatverluste, die innerhalb der Osseointegrationsphase der Implantate in den

ersten Wochen und Monaten nach deren Insertion verloren gehen. Diese sogenannten „frühen Implantatverluste“ sind auf Komplikationen während der Einheilphase und das Ausbleiben der Osseointegration zurückzuführen.

Durch koloniebildende Bakterien, die an das aus Komponenten des Speichels und der Sulkusflüssigkeit bestehende Pellikel binden, entsteht insbesondere submukös ein Biofilm, der für die häusliche Mundhygiene nicht zugänglich ist. Durch die Plaqueakkumulation wird eine Entzündungsreaktion in Gang gesetzt, die zur Ausbildung eines entzündlichen Zellinfiltrates und zur Reduktion des Kollagenfaseranteils im periimplantären Weichgewebe führt.

Durch die Zerstörung der Kollagenfasern und folglich der Weichgewebsmanschette ist die Integrität des Implantates zur Mundhöhle nicht mehr gewährleistet und die Kontamination des Implantates und des Implantatbettes mit Bakterien der Mundhöhle schreitet fort. Nachfolgend kommt es zum Abbau des periimplantären Knochens, der die Grenze zwischen Perimukositis und Periimplantitis markiert (Zitzmann *et al.* 2006).

Der Knochenverlust geht zunächst schüsselförmig in vertikaler Richtung um das Implantat von Statten. Im weiteren Stadium wird der Knochen auch in horizontaler Richtung abgebaut, was im fortgeschrittenem Stadium zu Implantatmobilität und Implantatverlust führt (Zitzmann *et al.* 2006).

Erste Anzeichen für eine Perimukositis können eine Rötung oder Schwellung der marginalen Gingiva, eine erhöhte Blutungsneigung oder pathologische Sondierungstiefen sein (Lekholm *et al.* 1986). Jedoch muss in Betracht gezogen werden, dass eine erhöhte Reizblutung ebenso wie erhöhte Sondierungstiefen nicht zwingend auf eine Entzündung des Weichgewebes zurückzuführen sind. Ebenso kann ein zu hoher Sondierungsdruck für eine Verletzung der Weichgewebsmanschette verantwortlich sein (Koeck und Ackermann 2005).

Parameter, die auf das Vorhandensein einer Periimplantitis schließen lassen, sind das Vorhandensein klinisch sichtbarer Entzündungszeichen sowie röntgenologisch sichtbare periimplantäre Knochendestruktion.

Bei der Diagnosestellung einer Perimukositis /-implantitis spielt von den klinischen Parametern die in dieser Studie bei der Nachuntersuchung erhoben wurden, besonders das Vorhandensein putrider Sekretion eine entscheidende Rolle.

Als Zeichen einer fortschreitenden Destruktion entleert sich Exsudat spontan oder provoziert durch Sondierung marginal oder über eine Fistelung. Das Sekret besteht im Wesentlichen aus den an der Immunabwehr beteiligten polymorphkernigen Granulozyten.

Folglich ist bei Austritt von Pus bei der Sondierung des Implantates von einer akuten Entzündung, die bereits zu Gewebedestruktion geführt hat, auszugehen.

Die Diagnostik einer manifesten Periimplantitis, die sich durch den Abbau von periimplantärem Knochen auszeichnet, kann im Vergleich zur Diagnose der Perimukositis nur röntgenologisch erfolgen. Aus diesem Grund wurde bei der Nachuntersuchung der Implantate neben einer klinischen auch eine röntgenologische Diagnostik durchgeführt.

Im Rahmen der Tumornachuntersuchung angefertigte Computertomographien oder für die Nachuntersuchung angefertigte Orthopanthogramme wurden zur Beurteilung des periimplantären Knochenniveaus und der Identifikation einer möglichen periimplantären Osteolyse herangezogen.

Dabei ist zu beachten, dass knöcherne Defekte nicht zwingend durch Entzündungen, sondern auch durch das operative Trauma oder Belastungsphänomene entstehen können und dann als stationär angesehen werden (Borchard *et al.* 2005).

Aus diesem Grund ist ein Vergleich der röntgenologischen Daten mit früheren Aufnahmen zwingend nötig. Nur so kann eine Aussage über die mögliche Progression des Knochenabbaus getroffen werden.

Die Anfertigung einer dreidimensionalen Aufnahme ausschließlich zur Implantatnachuntersuchung ist aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung nur in Ausnahmefällen indiziert. Standardmäßig wird die Analyse des Knochenabbaus mittels OPG- oder Einzelaufnahmen durchgeführt, wobei diese ausschließlich zweidimensionalen Aufnahmen zur Darstellung kleinerer Knochenveränderungen und der Knochendichte nur bedingt in der Lage sind.

Das Zurückgreifen auf bereits angefertigte Computertomographien zur radiologischen Analyse des knöchernen Implantatlayers in der vorliegenden Studie erhöht somit nicht nur die Aussagekraft der radiologischen Untersuchung, sondern reduziert zudem die Strahlenbelastung der Patienten.

In der internationalen Literatur werden zahlreiche Parameter und Indices zur Beurteilung des Implantaterfolges herangezogen. Eine genaue Evaluierung des Zustandes des periimplantären Weich- und Hartgewebes kann klinisch durch Plaquebestimmung oder Sondierung, aber auch radiologisch durch Bestimmung des Knochenniveaus erfolgen. Des Weiteren ist es nötig, die Funktionsfähigkeit und die prothetische Wertigkeit des Implantates genauestens zu evaluieren. Nicht zuletzt spielt die Zufriedenheit des Patienten mit Funktion und Ästhetik des implantatgetragenen Zahnersatzes eine bedeutende Rolle um den Erfolg eines Implantates zu bestimmen.

Tabelle 24 gibt einen Überblick über in der internationalen Literatur häufig erhobene Erfolgskriterien.

Autoren	Erfolgskriterien für enossale dentale Implantate
Albrektsson-Kriterien (Albrektsson <i>et al.</i> 1986)	<ul style="list-style-type: none"> • Nach 5 Jahren Belastung sollte die Überlebensrate der Implantate mindestens 85 %, nach 10 Jahren mindestens 80 % betragen. • Das Implantat ist in situ. • Das individuell unverbloekte Implantat ist klinisch fest. • Das Röntgenbild zeigt keine durchgehende periimplantäre Transluzenz. • Der vertikale Knochenabbau ist kleiner als 0.2 mm pro Jahr nach dem 1. Jahr der Liegedauer • Es bestehen keine bleibenden und/oder irreversiblen Symptome wie Schmerz, Infektion, Neuropathie, Parästhesie oder Verletzung des Mandibularkanals.
Jahn-d'Hoedt-Kriterien (d'Hoedt <i>et al.</i> 1992)	<ul style="list-style-type: none"> • Das Implantat ist in situ. • Die Sulkustiefe mesial, distal, bukkal und oral darf jeweils nicht mehr als 4 mm bei 2 aufeinander folgenden Kontrollen betragen. • Die klinische Beweglichkeit darf den Lockerungsgrad I nicht übersteigen • Das Implantat darf keinen zweiseitig durchgehenden Spalt mit einer Breite größer als 0.5 mm im Röntgenbild aufweisen. • Der anguläre Knochendefekt darf nicht mehr als $\frac{3}{10}$ des konstruktiv enossalen Implantatabschnitts betragen. • Die subjektive Bewertung des Implantats nach dem deutschen Schulnotensystem durch den Patienten darf nicht schlechter als 3 sein.
Buser-Kriterien (Buser <i>et al.</i> 1990)	<ul style="list-style-type: none"> • Das Implantat ist in situ. • Es bestehen keine persistierenden Beschwerden wie Schmerz, Fremdkörpergefühl und/oder Dysästhesie.

	<ul style="list-style-type: none"> • Es besteht keine periimplantare Infektion mit putrider Sekretion. • Es ist keine Mobilität des Implantats nachweisbar. • Es findet sich keine persistierende periimplantäre Radiotransluzenz.
<p>NIH-Kriterien (Schnitman und Shulman 1980)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Das Implantat ist in situ. • Die Mobilität beträgt weniger als 1 mm in jede Richtung. • Eine röntgenologische periimplantare Transluzenz ist nicht größer als $\frac{1}{3}$ der vertikalen Implantatlänge. • Eine evtl.vorhandene Gingivitis ist der Therapie zugänglich. • Es bestehen <ul style="list-style-type: none"> ○ keine Symptome für Infektion, ○ keine Verletzung benachbarter Zähne, ○ keine Parästhesie oder Anästhesie, ○ keine Verletzung des Mandibularkanals, der Kieferhöhle oder des Nasenbodens. • Nach 5 Jahren Belastung sollte die Überlebensrate der Implantate mindestens 75 % betragen.
<p>Naert/ Snauwaert Kriterien (Naert <i>et al.</i> 1992, Snauwaert <i>et al.</i> 2000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Das Implantat ist in situ. • Der Periotestwert ist kleiner als +8. • Es findet sich keine periimplantare Radiotransluzenz. • Es liegen keine implantatinduzierten Schmerzen, Infektionen oder Parästhesien vor. • Es findet sich keine Implantatfraktur. • Das Implantat muss zum prothetischen Ersatz herangezogen worden sein.

Tabelle 26:

Übersicht über häufig angewendete Kriterien zur Beurteilung des Implantaterfolges

In der vorliegenden Studie wurde bewusst auf Parameter verzichtet, welche die Ästhetik des Weichgewebsabschlusses am Implantat oder den detaillierten Entzündungsgrad des periimplantären Weichgewebes in den Vordergrund stellen.

Bei dem in der vorliegenden Studie behandelten speziellen Patientenkollektiv von Tumorpatienten, das durch eine Reihe resektiver Eingriffe im Bereich des Alveolarknochens und der Mundschleimhaut bereits eine gewisse Vorbelastung mitbringt, wurden sowohl klinische als auch radiologische Parameter erhoben, welche die Grunderwartungen an die Implantatversorgung evaluieren (siehe Tabelle 20).

Klinische Parameter	Radiologische Parameter
Keine persistierenden subjektiven Beschwerden wie Schmerz, Fremdkörpergefühl oder Dysästhesie	Keine periimplantäre Osteolyse
Keine periimplantäre Infektion mit putrider Sekretion	
Keine Mobilität des Implantats	

Vgl. Tabelle 23:

Erfolgskriterien nach Neukam (2000)

Das Ziel der durchgeführten Therapie bestand in einer raschen oralen Rehabilitierung der Patienten, welche durch Ihre Erkrankung bereits eine deutliche Einschränkung der Lebenserwartung und Lebensqualität hinnehmen müssen. Die Verbesserung der Mastikation, Phonetik, Ästhetik, aber vor allem des Tragekomforts des Zahnersatzes stand bei der Therapie im Vordergrund.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde erstmals das Integrations- und Abbauverhalten sowie der Metabolismus des HA-basierenden Knochenersatzmaterials NB und des bovinen Knochenersatzmaterials BO bei Sinusbodenaugmentation bei früheren Tumorpatienten untersucht. In einer Studie im Split-mouth design wurden die Gewebereaktion, die Knochenneubildung sowie die mögliche Abbaubarkeit beider Materialien histologisch und histomorphometrisch analysiert. Diese Untersuchungen sind nötig um die Verwendung von Knochenersatzmaterialien unter den besonderen Umständen bei ehemaligen Tumorpatienten zu untersuchen und zu verbessern.

Des Weiteren wurden die anschließend inserierten dentalen Implantate über einen Zeitraum von 2 Jahren klinisch nachuntersucht, um einen möglichen Einfluss der Knochenersatzmaterialien auf den Erfolg der Implantate zu evaluieren.

Mit Hilfe der histologischen Untersuchung der gewonnen Biopsien ist es möglich, das Integrationsverhalten der verwendeten Augmentationsmaterialien, sowie die daran beteiligten Zellen und Gewebe zu bestimmen.

Durch die quantitative histomorphometrische Analyse wird ein Vergleich beider Knochenersatzmaterialien hinsichtlich des Anteils von neugebildetem Knochen, verbliebenem Knochenersatzmaterial und Bindegewebe möglich. Des Weiteren können mittels dieser Untersuchung die prozentuale Vaskularisation, die Gefäßdichte und die Anzahl mehrkerniger Riesenzellen erhoben werden.

Die histologische Auswertung der Biopsien, die 6 Monate nach der Sinusbodenaugmentation mit NB entnommen wurden, zeigt die störungsfreie Einheilung des Biomaterials. Die Partikel sind umgeben von Bindegewebe und neu gebildetem Knochen, welcher sich spaltfrei an das Knochenersatzmaterial anlagert und in allen Teilen der Biopsien nachgewiesen werden kann. Die im Bindegewebe und auf der Oberfläche der Biomaterial-Partikel zahlreich enthaltenen mehrkernigen, sowohl TRAP-positiven als auch TRAP-negativen Riesenzellen stammen aus dem umliegenden Gewebe und können als Anzeichen für eine Fremdkörperreaktion innerhalb des Implantationsbettes interpretiert werden. Diese Zellen sind eng mit den Biomaterialpartikeln assoziiert und gruppieren sich auf deren Oberfläche. Durch diese

anhaltende Fremdkörperreaktion sind auch die hohe Zellaktivität und der hohe Bindegewebsanteil zu erklären

Die Quantifizierung der histologischen Auswertung mit Hilfe der histomorphometrischen Analyse zeigt einen mittleren prozentualen Anteil der Biopsien an neu gebildetem Knochen von $21.85 \pm 5.96 \%$ sowie einen mittleren prozentualen Anteil an Bindegewebe von $53.87 \pm 5.12 \%$ und $24.28 \pm 3.26 \%$ verbliebenem Knochenersatzmaterial.

Der im Vergleich zur BO-Gruppe signifikant niedrigere Anteil an verbliebenem Biomaterial (BO: $40.13 \pm 3.53 \%$) scheint auf die signifikant höhere Präsenz von mehrkernigen Riesenzellen zurückzuführen zu sein. Sowohl die Gesamtmenge der mehrkernigen Riesenzellen als auch die Zahl der biomaterialassoziierten TRAP-positiven mehrkernigen Riesenzellen ist mit 50.40 ± 7.16 bzw. 30.23 ± 5.41 Zellen pro mm^2 signifikant größer als innerhalb der BO-Gruppe. Es ist bekannt dass TRAP-positiv mehrkernige Riesenzellen, auch „osteoclast-like cells“ genannt, dazu in der Lage sind, Keramik/HA-basierte Knochenersatzmaterialien abzubauen (Anderson 2000, Lu *et al.* 2002, Hayman und Alison 2008). Durch diesen zellulären Abbau wird die Auflösung des Biomaterials in humider Umgebung unterstützt und beschleunigt.

Einhergehend mit der Fremdkörperreaktion kommt es innerhalb des Implantationsbettes zur Ausbildung und Einsprossung neuer Gefäße aus dem umliegenden Gewebe. Die histomorphometrische Analyse ergab eine prozentuale Vaskularisation von $2.66 \pm 0.78 \%$ innerhalb der entnommenen Proben und eine Gefäßdichte von 13.32 ± 2.64 Gefäßen pro mm^2 . Die durch die lokale Entzündungsantwort auf das eingebrachte Biomaterial gesteigerte Durchblutung bewirkt eine suffiziente Blutversorgung, welche ohne Zweifel für die Knochenregeneration nötig ist (Götz *et al.* 2012).

Ebenfalls scheint die Durchblutung, wie auch die Neoangiogenese, innerhalb des Implantatbettes mit dem signifikant höheren Anteil an einwachsendem Bindegewebe ($53.87 \pm 5.12 \%$) zu korrelieren und deutet auf einen engen Zusammenhang zwischen dem stetigen zellulären Biomaterialabbau und der Bildung neuen Binde- und Knochengewebes hin.

Die histologische Analyse der Biopsien der mit dem bovinem Knochenersatzmaterial BO augmentierten Bereiche zeigt die Eingliederung der Partikel in das umliegende Gewebe und die Apposition neu gebildeten Knochens auf deren Oberfläche. Die Knochenneubildung ist in allen Teilen der Biopsien zu finden und scheint vom umliegenden nativen Knochen auszugehen. Die Partikel sind mosaikartig in vitalen

Knochen eingebettet und nur wenige mehrkernige Riesenzellen sind auf der Oberfläche der Partikel auszumachen. Es sind keine Anzeichen für eine Fremdkörperreaktion zu erkennen.

In der histomorphometrischen Untersuchung der BO-Biopsien zeigt sich ein mittlerer prozentualer Anteil an neu gebildetem Knochen von 25.73 ± 7.94 %, sowie 34.14 ± 4.45 % Bindegewebe und 40.13 ± 3.53 % verbliebenem Knochenersatzmaterial. Hinsichtlich des neu gebildeten Knochens zeigt sich ein geringfügig höherer Anteil verglichen mit dem Wert der NB-Gruppe, welcher aber nicht signifikant ist.

Jedoch zeigt sich, dass der Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial signifikant größer ist als in den mit NB augmentierten Proben (BO: 40.13 ± 3.53 % vs. NB: 24.28 ± 3.26 %). Im Einklang dazu steht die signifikante Mehrzahl an mehrkernigen Riesenzellen als auch biomaterialassoziierten TRAP-positiven mehrkernigen Riesenzellen in den NB-Biopsien (50.40 ± 7.16 bzw. 30.23 ± 5.41 Zellen pro mm^2). Die Korrelation zwischen einem höheren Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial und der weitest gehenden Abwesenheit dieser abbauenden „osteoclast-like“ Zellen führt zu der Vermutung, dass BO innerhalb des körpereigenen Gewebes nicht als Fremdmaterial angesehen und deshalb nicht abgebaut wird.

Durch das Fehlen einer lokalen Entzündungsantwort ist auch die geringere metabolische Zellaktivität sowie die mit 0.86 ± 0.07 % signifikant geringere prozentuale Vaskularisation zu erklären. Folglich ist auch die Dichte der Gefäße mit 6.17 ± 1.38 Gefäßen pro mm^2 signifikant geringer als in der NB-Gruppe. Die geringere metabolische Aktivität sowie die geringere Neoangiogenese innerhalb des Augmentationsbettes erklären auch den signifikant geringeren Anteil an Bindegewebe (34.14 ± 4.45 %).

Die in der vorliegenden Studie präsentierten Ergebnisse einer ähnlichen Knochenneubildung beider untersuchter Knochenersatzmaterialien bestätigen die Vermutung, dass der Abbau des Biomaterials nicht zwingend nötig für die Knochenneubildung ist. Hingegen scheinen die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen, dass der Abbau eines synthetischen Biomaterials durch eine lokale Entzündungsreaktion hervorgerufen wird und mit einer Kombination aus Neoangiogenese, Bindegewebs- und Knochenneubildung einhergeht.

In der internationalen Literatur aus dem Bereich der Biomaterial-/Knochenersatzmaterial-Forschung liegt ein Schwerpunkt der Untersuchungen auf der Knochenformation und

dem Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial 6 Monate nach der Biomaterialimplantation. So wurde auch in der vorliegenden Studie ein Schwerpunkt auf die histomorphometrische Bestimmung der Neubildung von Knochen und Bindegewebe und den Abbau des Knochenersatzmaterials gelegt.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass das HA-basierte Knochenersatzmaterial NB eine suffiziente Knochenneubildung induziert und einem zellulären Abbau unterliegt, der dazu führt, dass der Anteil an Knochenersatzmaterial im augmentierten Bereich 6 Monate nach der Augmentation weniger als 25 % beträgt. Das bovine Knochenersatzmaterial BO erzeugte ebenfalls eine zufriedenstellende Knochenneubildung. Im Gegensatz dazu konnte aber auch ein signifikant höherer Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial festgestellt werden.

In einer Untersuchung im Vorlauf dieser Studie wurde die Gewebsreaktion auf das verwendete Knochenersatzmaterial NB in einer *in vivo* Studie in Wistar Ratten bestimmt (Ghanaati *et al.* 2010b). In einem Zeitraum von 6 Monaten wurde der Einfluss des Siliziumgel-Abbaus auf die Vaskularisation und das Abbauverhalten histologisch und histomorphometrisch untersucht. Es zeigte sich bereits 10 Tage nach der Implantation ein Höhepunkt der Vaskularisation innerhalb des Implantatbettes. Innerhalb der folgenden 90 Tage unterlag das Knochenersatzmaterial einem signifikanten Abbau durch TRAP-positive und TRAP-negative mehrkernige Riesenzellen, Makrophagen und Lymphozyten.

In einer klinischen Studie von Stübinger *et al.* (2009) wurde das Knochenersatzmaterial NB zur Augmentation des subantralen Raumes verwendet und 6 Monate nach dessen Implantation untersucht. Ähnlich dem Protokoll der vorliegenden Studie wurden Trepanbohrungen entnommen, histologisch aufbereitet und untersucht. Es wurde neu gebildeter Knochen mit typisch trabeculärer Struktur in allen Teilen der untersuchten Biopsien nachgewiesen. Des Weiteren zeigte sich, dass die NB-Partikel in zell- und gefäßreiches Bindegewebe integriert wurden und sowohl TRAP-positive als auch TRAP-negative mehrkernige Riesenzellen den zellulären Abbau des Knochenersatzmaterials initiierten und unterhielten.

Ghanaati *et al.* (2012c) verglichen in einer weiteren klinischen Studie die Knochenneubildung nach Sinusbodenaugmentation mit NB sowie dessen Umbau nach einem Zeitraum von 3 und 6 Monaten. Die histologischen und histomorphometrischen Ergebnisse ergaben eine Knochenneubildungsrate 3 und 6 Monate nach der Implantation von 24.89 +/- 10.22 % nach 3 Monaten und 31.29 +/- 2.29 % nach 6 Monaten. Der

Unterschied dieser Werte zeigte sich als nicht signifikant. Hinsichtlich des Abbaus des Knochenersatzmaterials zeigte sich eine signifikante Verringerung des Anteils von 29.29 +/- 12.25 % nach 3 Monaten zu 16.74 +/- 1.72 % nach 6 Monaten. Zudem konnten TRAP-positive und TRAP-negative mehrkernige Riesenzellen beobachtet werden, welche vom umgebenden Bindegewebe in das Augmentat einwuchsen.

In einer ähnlichen Untersuchung verglichen Canullo und Delavia (2009) Sinusbodenaugmentationen mit NB nach 3 und 6 Monaten. Der Autor bestimmte einen Anteil von neugebildetem Knochen von 8.0 +/- 3.34 % 3 Monate nach Augmentation, wohingegen 6 Monate nach Augmentation bereits 48 +/- 4.63 % neu gebildeter Knochen vorhanden war. Es wurde ein Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial von 45 +/- 5.10 % nach 3 Monaten gegenüber 28 +/- 5.33 % nach 3 Monaten festgestellt.

In der vorliegenden Studie konnte eine Knochenneubildung von ca. 19 % erreicht werden. Ein Abweichen der hier präsentierten Ergebnisse von der Literatur kann mit den speziellen Umständen der ehemaligen Tumorpatienten erklärt werden, da deren Organismus in seiner Reaktions- und Regenerationsfähigkeit beeinflusst ist (Hunter und Jolly 2013).

Das auf demineralisiertem Rinderknochen basierende Knochenersatzmaterial BO ist eines der am besten untersuchten und dokumentierten Biomaterialien in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Wenngleich Uneinigkeit bezüglich des Abbauverhaltens von BO im humanen Organismus besteht, konnte in zahlreichen Tier- und klinischen Studien die Fähigkeit des Biomaterials gezeigt werden, als biokompatible Leitstruktur die Bildung körpereigenen Knochens zu fördern (Jensen *et al.* 1996, Yildirim *et al.* 2000).

Die histomorphometrischen Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen mit einem Anteil von neugebildetem Knochen von ca. 25 % die hervorragende Eignung des Biomaterials als osteokonduktives Augmentationsmaterial. Des Weiteren wurden nur wenige mehrkernige Riesenzellen, sowie ein mit 40 % im Vergleich zu NB signifikant höherer Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial nachgewiesen.

In einer tierexperimentellen Untersuchung des Knochenersatzmaterials konnten auf der Oberfläche der BO-Partikel mehrkernige Riesenzellen festgestellt werden, allerdings ohne Resorptionslacunen oder eine quantitative Reduzierung des Knochenersatzmaterials zu bewirken. Das Biomaterial wurde von neugebildetem Knochen eingeschlossen, ohne dass jedoch das Biomaterial ersetzt wurde. Der Autor vermutet, dass die beobachteten mehrkernigen Riesenzellen mehr die Funktion von Makrophagen, wie z.B. zur Reinigung

und Vorbereitung der Oberfläche für die Apposition von Knochen haben, als das Biomaterial wirklich abzubauen (Jensen *et al.* 1996).

Yildirim *et al.* (2000) untersuchten in einer klinischen Studie Biopsien nach Sinusbodenaugmentation mit BO histologisch und histomorphometrisch. Es konnte ein durchschnittlicher Anteil an Knochenersatzmaterial von 29.7 % 7 Monate nach dessen Implantation festgestellt werden. Es zeigten sich keine Anzeichen osteoklastischer Aktivität, was den Autor zu der Schlussfolgerung kommen ließ, dass eine sehr geringe und langsame Resorption von BO zu vermuten ist, diese aber nicht bewiesen werden konnte.

In einer weiteren klinischen Untersuchung nach Sinusbodenaugmentation mit BO verglichen Hallmann *et al.* (2001) Biopsien, die 6 Monate und 3 Jahre nach der Augmentation entnommen wurden. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg an lamellärem Knochen von 21.2 +/- 24.5 % nach 6 Monaten zu 50.7 +/- 22.8 % nach 3 Jahren. In Korrelation dazu stieg der Kontakt zwischen BO-Partikeln und Knochen von durchschnittlich 28.8 +/- 19.9 % nach 6 Monaten auf 54.5 +/- 28.8 % nach 3 Jahren. Beide Parameter unterstreichen die Fähigkeit des Biomaterials die Knochenneubildung zu fördern. Der durchschnittliche Anteil von BO-Partikeln betrug 14.5 +/- 10.3 % nach 6 Monaten und 12.4 +/- 8.7 % nach 3 Jahren. Es zeigte sich keine signifikante Reduktion des Biomaterials innerhalb des Beobachtungszeitraums. Zudem war die durchschnittliche Größe der Partikel nach 6 Monaten und 3 Jahren identisch. In den Untersuchungen konnten keine Anzeichen eines Resorptionsvorgangs festgestellt werden, lediglich in wenigen Regionen war ein Anrauen der Oberfläche zu erkennen.

Pettinicchio *et al.* (2012) verglichen in einer klinischen Studie das histologische und histomorphometrische Verhalten dreier Knochenersatzmaterialien, darunter das bovine BO, welche in den subantralen Raum augmentiert wurden. Die BO-Partikel waren umgeben von Knochen, zeigten keine Spalten an der Schnittstelle von Knochen und Biomaterialpartikel und eine Knochenneubildung von 38 +/- 2.1 % 6 Monate nach Augmentation. Der durchschnittliche Anteil an Knochenersatzmaterial war 29 +/- 1.8 %. Ähnlich den Ergebnissen in oben beschriebenen Studien zeigten sich nur in einigen wenigen Regionen der Biopsien mehrkernige Riesenzellen.

In einer histologischen und histomorphometrischen Langzeituntersuchung verglichen Sartori *et al.* (2003) das Verhalten des Knochenersatzmaterials BO 8 Monate, 2 und 10 Jahre nach Sinusbodenaugmentation. Es konnte ein Anstieg der Menge an neu gebildeten Knochen von 29.8 +/- 2.6 % nach 8 Monaten auf 69.7 +/- 2.7 % nach 2 Jahren und 86.7

+/- 2.8 % nach 10 Jahren festgestellt werden. Im Gegensatz zum Großteil der in der Literatur veröffentlichten Daten zeigte das Biomaterial in dieser Untersuchung über den beobachteten Zeitraum einen Abbau von 70.2 % nach 8 Monaten zu 30.2 % nach 2 Jahren und 13.3 % nach 10 Jahren. Im Zusammenhang mit diesen Daten beschreiben die Autoren das Material als resorbierbares Knochenersatzmaterial.

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse für beide untersuchten Biomaterialien können durch die aufgeführten Untersuchungen aus der internationalen Literatur bestätigt werden. Die hier präsentierten Werte für Knochenneubildung (NB: 21.85 ± 5.96 %; BO: 25.73 ± 7.94 %), Anteil an Bindegewebe (NB: 53.87 ± 5.12 %; BO: 34.14 ± 4.45 %) und Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial (NB: 24.28 ± 3.26 %; BO: 40.13 ± 3.53 %) stehen im Einklang der in anderen Untersuchungen erzielten Werte.

Beide Materialien eignen sich, eine suffiziente Leitstruktur für den Einwuchs körpereigenen Knochens in das Augmentationsgebiet zu ermöglichen. Im Unterschied zum synthetisch hergestellten Knochenersatzmaterial NB induziert das xenogene Knochenersatzmaterial nur eine sehr mild ausgeprägte Entzündungsreaktion, wodurch der Bindegewebsanteil sowie die Gefäßeinsprossung deutlich geringer sind. Da zudem nur wenige mehrkernige Riesenzellen in das BO-Augmentationsgebiet gelockt werden ist der Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial deutlich größer.

Neben der histologischen und histomorphometrischen Untersuchung der aus den Augmentationsstellen entnommenen Biopsien wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich die klinische und radiologische Performance der im augmentierten Oberkiefer Seitenzahnbereich inserierten Implantate untersucht.

Nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 2 Jahren wurden insgesamt 18 Implantate bei 5 ehemaligen Tumorpatienten nachuntersucht. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren 17 der 18 inserierten Implantate in situ. Betrachtet man alle im augmentierten Oberkieferseitenzahnbereich inserierten Implantate, ergibt sich eine kumulative Implantatüberlebensrate von 94.4 %.

Insgesamt wurden je 9 Implantate in beide Augmentationsmaterialien inseriert. Im mit NB augmentierten Bereich ging eines der 9 inserierten Implantate verloren, was zu einer Überlebensrate der Implantate von 88.9 % führt. In Regionen die mit BO augmentiert

wurden, waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung alle Implantate in situ. Somit ergibt sich eine Überlebensrate von 100 %. Sowohl die kumulative Erfolgsrate der Implantate in beiden Gruppen (94.4 %), als auch die separaten Erfolgsraten der NB- und BO-Gruppe (88.9 % und 100 %) liegen im Bereich derer, die von verschiedenen Autoren für Implantate nach Sinusbodenaugmentation beschrieben worden sind.

In einem systematischen Review von 59 klinischen Studien bezifferten del Fabbro *et al.* (2008) die Überlebensrate von Implantaten nach Sinusbodenaugmentation mit durchschnittlich 93.62 %. Eine Aufschlüsselung der Überlebensraten nach dem verwendeten Augmentationsmaterial ergab Überlebensraten zwischen 88.9 % und 96.1 %. Dabei ergab die Auswertung der Studien, in welchen 100 % Knochenersatzmaterial als Augmentationsmaterial verwendet wurde eine Überlebensrate von 96.1 %. In Studien mit Augmentation mit einer Mischung aus Knochenersatzmaterial und autologem Knochen ergab sich eine Überlebensrate von 94.7 %, wohingegen Studien mit ausschließlich autologem Augmentat eine etwas geringere Überlebensrate erzielen konnten.

Betrachtet man die Patientenkollektive in Studien mit Sinusbodenaugmentation, ist nach ausgiebiger Recherche der internationalen Literatur bis dato keine Untersuchung mit einem Patientenkollektiv von ehemaligen Tumorpatienten veröffentlicht worden. In der vorliegenden Studie wurde erstmals die Überlebensrate von Implantaten, die nach Sinusbodenaugmentation bei ehemaligen Tumorpatienten inseriert wurden, untersucht. Durch die Überlebensraten der Implantate in beiden Gruppen von 88.9 % (NB) und 100 % (BO) konnte gezeigt werden, dass mit beiden Knochenersatzmaterialien auch bei diesem speziellen Patientenkollektiv ein suffizientes Knochenlager für die Insertion dentaler Implantate geschaffen werden kann. Trotz des relativ kleinen Patientenkollektivs kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die vorangegangene Tumorbehandlung (intraarterielle Chemotherapie und resektive chirurgische Entfernung) sowie die andauernde Medikation der Patienten keine Kontraindikation für eine Sinusbodenaugmentation mit Knochenersatzmaterialien und nachfolgender Implantation darstellt. Wenngleich die Evidenz der vorliegenden Studie für den Einsatz von Knochenersatzmaterial zur Sinusbodenaugmentation bei bestrahltem Knochen nicht ausreichend ist, da lediglich ein Patient postoperativ bestrahlt wurde.

In der Vergangenheit wurden in einer Reihe von Vergleichsstudien verschiedener Autoren die Abhängigkeit des Implantaterfolges von Bestrahlung (Granström 2005, Mancha de la Plata *et al.* 2012, Yerit *et al.* 2006, Werkmeister *et al.* 1999), Chemotherapie

(Kovacs 2001) und der Augmentation des Implantatbettes (Buddula *et al.* 2011, Yeerit *et al.* 2006, Werkmeister *et al.* 1999) evaluiert.

In einer retrospektiven Untersuchung von Granström (2005) wurde die Überlebensrate von 631 Implantaten die in bestrahlten Knochen inseriert wurden nachuntersucht. Es konnte eine höhere Verlustrate nach vorangegangener Bestrahlung gezeigt werden. Die meisten Implantatverluste waren bei Implantaten im Frontzahnbereich und im Unterkiefer festzustellen. Demgegenüber zeigten Implantate im Oberkiefer eine geringere Verlustrate. Keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate hatten Geschlecht, Alter, Nikotinkonsum sowie Tumorart und –Ausdehnung.

Vergleichbare Ergebnissen einer niedrigeren Erfolgsrate von dentalen Implantaten nach vorangegangener Bestrahlung zeigen Untersuchungen von Mancha de la Plata *et al.* (2012), Yerit *et al.* (2006) und Werkmeister *et al.* (1999).

Hingegen stellten Buddula *et al.* (2011) keinen signifikanten Unterschied zwischen der Überlebensrate von Implantaten in natürlichem Knochen und augmentiertem Knochen bei Tumorpatienten nach Bestrahlung fest

Kovacs (2001) untersuchte einen möglichen Einfluss von präoperativer intraarterieller Chemotherapy mit Cis- oder Carboplatin auf den Erfolg dentaler Implantate. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Implantatüberlebensrate zwischen Patienten mit und ohne intraarterieller Chemotherapy nachgewiesen werden.

Werkmeister *et al.* (1999) untersuchten neben dem Einfluss von Bestrahlung auch die Bedeutung einer präimplantologischen Augmentation des Implantatbettes auf den Implantaterfolg. Drei Jahre nach der Insertion der Implantate in unbestrahlten Knochen, bestrahlten Knochen und unbestrahlten augmentierten Knochen, zeigte sich eine deutliche Variation der Verlustraten in den drei Gruppen von 14.7 % zu 26.7 % und 31.2 %. Eine ähnliche Untersuchung von Yerit *et al.* (2006) zeigte Verlustraten von 5 % in unbestrahltem Knochen, 28 % in bestrahltem Knochen und 46 % in augmentierten Regionen. Jedoch wurden in beiden Untersuchungen überwiegend größere Augmentationen mit Knochenblöcken oder gefäßgestielten Transplantaten unternommen.

Die von Werkmeister *et al.* (1999) und Yerit *et al.* (2006) beschriebenen erhöhten Verlustraten (31.2 % und 46 %) von Implantaten, die in augmentierten Bereichen inseriert wurden, konnten in der vorliegenden Studie mit Verlustraten von 11.1 % (NB) und 0 % (BO) zumindest für den Einsatz zur Sinusbodenaugmentation teilweise widerlegt werden. Sowohl das Knochenersatzmaterial Nanobone mit synthetischem, als auch das

Knochenersatzmaterial Bio-Oss mit biologischem Ursprung eignen sich, um im Rahmen der oralen Rehabilitation von Tumorpatienten das reduzierte Knochenangebot im Oberkieferseitenzahnbereich durch Sinusbodenaugmentation zu erhöhen und eine suffiziente Implantatversorgung zu ermöglichen.

Aus den Ergebnissen der klinischen Nachuntersuchung lässt sich schließen, dass das in der vorliegenden Studie umgesetzte Therapiekonzept als eine erfolgreiche Möglichkeit bezeichnet werden kann, Tumorpatienten mit funktionstüchtigem Zahnersatz zu versorgen. Vor allem, wenn in Betracht gezogen wird, dass den Patienten ein zusätzlicher Eingriff zur Knochenentnahme erspart werden konnte.

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse machen aufgrund des speziellen Patientenkollektivs von ehemaligen Tumorpatienten eine besondere Betrachtung nötig. Ein Punkt, welcher dabei besonders zu berücksichtigen ist, ist der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten. Das Regenerationspotential sowie der Knochenmetabolismus des menschlichen Organismus können durch eine Vielzahl von Erkrankungen und Medikamente, wie z. Bsp. Tumorerkrankungen oder Bisphosphonattherapie, reduziert sein. Um bei der Augmentation Komplikationen zu vermeiden und ein vorhersehbares, hochqualitatives Ergebnis zu erreichen, ist es von essentieller Bedeutung, die Gewebsreaktion auf das verwendete Knochenersatzmaterial genau zu kennen. Dabei stellen die Kenntnis der beteiligten Zellen sowie das genaue Verständnis ihres Beitrags zur materialspezifischen Gewebsreaktion eine Grundvoraussetzung dar.

Es wird angenommen, dass die in dieser Arbeit nachgewiesenen mehrkernigen Riesenzellen, ähnlich den Makrophagen, phagozytierende Zellen sind und die Fähigkeit besitzen, lytische Enzyme freizusetzen (Anderson 2000). Obwohl die verschiedenen Unterformen dieses Zelltyps noch nicht vollständig entschlüsselt sind, lässt die vermehrte Präsenz dieser Zellen in Granulationsgewebe und der erhöhte Entzündungsgrad darauf schließen, dass die im Implantationsbett gefundenen TRAP-positiven und TRAP-negativen mehrkernigen Riesenzellen als „Fremdkörperriesenzellen“ am Biomaterialabbau beteiligt sind. Somit spiegelt die Präsenz dieser Zellen den Versuch des Organismus wieder, das eingebrachte Knochenersatzmaterial abzubauen.

Folglich kann auch der sich im Implantationsbett abspielende Prozess als eine Entzündungsreaktion beschrieben werden, in welcher der Organismus versucht, den eingebrachten „Fremdkörper“ zu entfernen.

Im Falle des Knochenersatzmaterials BO, welches einen natürlichen Ursprung besitzt, waren weit weniger mehrkernige Riesenzellen festzustellen. Dieses Ergebnis ist wohl vorrangig damit zu erklären, dass sowohl die Struktur, als auch die chemische Zusammensetzung dieses Knochenersatzmaterials die des autologen Knochens imitiert. Dem gegenüber unterscheidet sich das vollsynthetische Knochenersatzmaterial NB hinsichtlich seiner physiko-chemischen Struktur deutlich von der anorganischen Knochenmatrix und ruft deshalb eine weit stärker ausgeprägte Fremdkörperreaktion hervor.

Die Ergebnisse für das Knochenersatzmaterial NB der vorliegenden Untersuchung stehen im Einklang mit Gewebsreaktion auf NB in drei verschiedenen Implantationsmodellen: Bei subkutaner Implantation in Ratten (Ghanaati *et al.* 2010b), bei Implantation in Muskelgewebe bei Ziegen (Ghanaati *et al.* 2013b), sowie bei Sinusbodenaugmentation bei gesunden Menschen (Stübinger *et al.* 2009, Ghanaati *et al.* 2012c). Eine weitere *in vivo* Studie zeigte eine mononucleäre Zellantwort auf eine bovine, also biologische Kollagenmembran (Ghanaati *et al.* 2011a, Ghanaati 2012a), wohingegen eine Gewebsreaktion mit mehrkernigen Riesenzellen bei der Implantation von synthetischen silk fibroin-based micro-nets (Ghanaati *et al.* 2010c) zu beobachten war.

Des Weiteren konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die physiko-chemische Struktur der implantierten Biomaterialien einen wesentlichen Einfluss auf die Vaskularisation des Implantationsbettes hat. So induzierte NB eine signifikant höhere Vaskularisation verglichen mit der im Implantationsbett von BO. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der Organismus bei einer Implantation von NB ein wesentlich stärker ausgeprägtes Gefäßnetz benötigt um den Biomaterialabbau zu ermöglichen.

Im Gegensatz dazu induzierte die Implantation von BO eine wesentlich geringer ausgeprägte Vaskularisation, die damit zu erklären sein kann, dass die Notwendigkeit des Biomaterialabbaus in diesem Fall wesentlich geringer ist. Somit lässt sich im Fall des Knochenersatzmaterials BO von einer erhöhten Biokompatibilität sprechen.

Ein gut vaskularisiertes Bindegewebe bietet einen optimalen Transportweg für die Bereitstellung von mononukleären Zellen wie z.Bsp. Zellen der Monozyten-/Makrophagen-Linie und andere Entzündungszellen, wie Lymphozyten oder Granulozyten in das Implantationsbett. Im Falle einer Implantation von NB scheint der Biomaterialabbau durch mononucleäre Zellen nicht ausreichend, wodurch es nötig wird, dass sich Makrophagen zu mehrkernigen Riesenzellen assoziieren um das Knochenersatzmaterial abzubauen (Anderson *et al.* 2008). Ähnlich wie Makrophagen sind mehrkernige Riesenzellen Modulatoren der Gewebsreaktion und in der Lage, VEGF (vascular endothelial growth factor) (Ghanaati *et al.* 2010b, Ghanaati *et al.* 2010a, Ghanaati *et al.* 2011b) zu bilden, welcher eine entscheidende Rolle in der Angiogenese spielt und damit für die Gefäßaussprossung in Wundgebiete verantwortlich ist (Ferrara *et al.* 2005). Die vermehrte Bildung eines Granulationsgewebes im Implantationsbett in Verbindung mit der höheren Degradation von NB sorgt zudem dafür, dass ein, im Vergleich zur BO Gruppe, erhöhter Anteil von Bindegewebe im Implantationsbett festzustellen ist. Dieses Bindegewebe scheint dem Organismus bei der Regeneration als „Füllstoff“ für die beim Biomaterialabbau entstandenen Hohlräume zu dienen. Im Implantationsbett von BO ist aufgrund des vergleichsweise geringen Abbaus auch nur ein geringerer Anteil an Bindegewebe zu finden. All diese Unterschiede in der Gewebsreaktion zeigen deutlich die Unterschiede zwischen synthetischen und biologischen Knochenersatzmaterialien.

Aufgrund ihres Vorkommens in knöcherner Umgebung können die mehrkernigen Riesenzellen im Implantationsbett als Osteoklasten bezeichnet werden. Sie erfüllen die Kriterien der osteoklastenähnlichen Zellen, da sie über mehrere Kerne verfügen und auf der Oberfläche der Knochenersatzmaterial Granulate anzutreffen sind.

Der neu gebildete Knochen war in den Biopsien beider Knochenersatzmaterialien homogen im Implantationsbett verteilt und erstreckte sich vom Residualknochen bis in die apikalen Bereiche der Biopsien. Da der neugebildete Knochen in direktem Kontakt zum Knochenersatzmaterial zu finden und nicht im umliegenden Bindegewebe verteilt war, können beiden Materialien osteokonduktive Fähigkeiten zugesprochen werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Menge an neu gebildetem Knochen zwischen den NB- und BO-Biopsien festgestellt werden (NB: 21.85 ± 5.96 %; BO: 25.73 ± 7.94 %), wenngleich sowohl Gewebsreaktion, als auch Vaskularisation und Anteil an Bindegewebe signifikante Unterschiede aufwiesen. Aufgrund dieser Erkenntnisse kann

gefolgert werden, dass die Menge an neu gebildetem Knochen nach Sinusaugmentation unabhängig von den zuvor erwähnten Parametern, wie z.Bsp. der Menge an mehrkernigen Riesenzellen, Bindegewebe und neu gebildeten Gefäßen ist. Folglich scheint auch die Knochenneubildung unabhängig von der Menge an verbliebenem Knochenersatzmaterial zu sein, solange dieses als stabilisierende Leitstruktur für die Knochenneubildung dient.

Die Ergebnisse der histomorphometrischen Analyse werfen die Frage auf, in wie fern die Menge an neu gebildetem Knochen nach Sinusbodenaugmentation eine verlässliche Größe für die Eignung eines Knochenersatzmaterials für die Sinusbodenaugmentation darstellt. Klinische Studien, welche die Knochenneubildung nach Augmentation der Kieferhöhle mit den beiden Knochenersatzmaterialien NB und BO in einem gesunden Patientenkollektiv untersucht haben, zeigen vergleichbare Werte wie in der vorliegenden Arbeit (Ghanaati *et al.* 2012c, Sartori *et al.* 2003, Yildirim *et al.* 2000). In einer Studie, welche die Knochenneubildung 3 und 6 Monate nach der Augmentation mit NB untersucht, konnten Werte von 31.29 ± 2.29 % nach 6 Monaten gezeigt werden (Ghanaati *et al.* 2012c). In zwei ähnlichen Studien wurde BO in den subantralen Raum eingebracht und eine Knochenneubildung von 29.8 ± 2.6 % und 14.7 ± 5.0 % nach 8 bzw. 9 Monaten festgestellt (Sartori *et al.* 2003, Yildirim *et al.* 2000). Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Knochenneubildung relativ unabhängig vom verwendeten Knochenersatzmaterial auf einen Wert zwischen 15 und 40 % 6-12 Monate nach der Augmentation limitiert scheint. Beide hier untersuchten Knochenersatzmaterialien erzielten in den besonderen Verhältnissen von Tumorpatienten eine Knochenneubildung die in diesem Rahmen liegt und somit vergleichbar mit der von gesunden Patienten ist (Ghanaati *et al.* 2012c, Sartori *et al.* 2003, Yildirim *et al.* 2000).

Basierend auf diesen Erkenntnissen sowie den Ergebnissen aus vorangegangenen klinischen Studien über das Knochenersatzmaterial NB (Stübinger *et al.* 2009, Ghanaati *et al.* 2012c) kann für NB die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Gewebsreaktion innerhalb der augmentierten Kieferhöhle auf einer Wechselwirkung aus Knochen- und Weichgewebsreaktion mit dem Knochenersatzmaterial beruht. Der initiale Weichgewebseinwuchs in das Implantationsbett nimmt seinen Ursprung von der Schneiderschen Membran, welche die apikalen Anteile des eingebrachten Augmentats bedeckt und wird durch das Einwandern von Makrophagen, Lymphozyten, Fibroblasten und Komponenten der Extrazellulärmatrix in den Intergranularraum moduliert.

Im Gegensatz dazu scheint die Knochenneubildung seinen Ursprung nicht vom Weichgewebe, sondern vom Residualknochen des Sinusbodens zu nehmen. Folglich läuft nach dem Einbringen des Knochenersatzmaterials parallel die Penetration von Weichgewebe aus den apikalen Teilen des Implantationsbetts, als auch eine Neubildung von Knochen ausgehend vom kristallinen Residualknochen ab. Der Weichgewebeeinwuchs bewirkt dabei die Bereitstellung von Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen, welche maßgeblich für den Biomaterialabbau verantwortlich sind, wohingegen der Residualknochen als Reservoir für knochenbildende Zellen dient. Der Grad an Knochenneubildung ist schließlich das Resultat der konkurrierenden Weich- und Hartgewebsregeneration.

In der internationalen Literatur finden sich Untersuchungen, die die Gewebsreaktion auf verschiedene Knochenersatzmaterialien untersuchen, welche sich hinsichtlich ihrer Herkunft und physiko-chemischen Struktur unterscheiden (Ghanaati *et al.* 2012b, Ghanaati *et al.* 2010a, Sartori *et al.* 2003, Yildirim *et al.* 2000). Es zeigt sich, dass abhängig von Zusammensetzung, Form, Porosität und Morphologie der Granulate eine unterschiedlich stark ausgeprägte Gewebsantwort durch ein- und mehrkernige Riesenzellen ausgelöst wird. Des Weiteren variieren ebenfalls der Grad an Vaskularisation und Bindegewebsbildung im Implantationsbett.

Neben der histologischen und histomorphometrischen Untersuchung der Gewebsreaktion auf die Knochenersatzmaterialien NB und BO wurden zudem die nach der Augmentation inserierten Implantate über einen Zeitraum von zwei Jahre klinisch und radiologisch evaluiert.

Die Nachuntersuchung zeigte den Verlust eines Implantates, welches in einem mit NB augmentiertem Bereich inseriert wurde. Daraus ergibt sich eine Implantatüberlebensrate nach 2 Jahren von 88,9 % für die NB Gruppe und 100 % für die BO Gruppe.

Ohne diese Ergebnisse zu überinterpretieren, so scheint es doch möglich, dentale Implantate in Verbindung mit Sinusbodenaugmentation zur oralen Rehabilitation von Tumorpatienten, welche unter einem eingeschränkten Angebot an Weichgewebe und einer verminderten Regenerationsfähigkeit leiden, zu nutzen. Gerade für dieses Patientenkollektiv mit einer verkürzten Lebenserwartung (Jemal *et al.* 2010) und einer aufgrund resektiver chirurgischer Eingriffe verminderten Lebensqualität, ist es von

großer Bedeutung eine suffiziente Mastikation und Artikulation wieder herzustellen. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass sich für die präimplantologische Augmentation sowohl xenogene (BO) als auch synthetische (NB) Knochenersatzmaterialien eignen.

Selbstverständlich sollte die Indikation für den Einsatz von Knochenersatzmaterialien im Allgemeinen und bei dem vorliegenden Patientengut im Speziellen individuell genau geprüft werden. Auch sind Knochenersatzmaterialien, gleich welchen Ursprungs, keineswegs ein gleichwertiger Ersatz für autologe Knochentransplantate, auf welche vor allem bei größeren Defekten oder Kontinuitätswiederherstellung nicht verzichtet werden kann.

Jedoch sollte das Ergebnis der vorliegenden Studie mit einem relativ kleinen Patientenkollektiv nicht überinterpretiert werden. Für die Zukunft sind weitere Studien über den Einsatz von synthetischen und biologischen Knochenersatzmaterialien zur Augmentation bei Tumorpatienten nötig. Des Weiteren muss zwingend erwähnt werden, dass die Indikation für die Augmentation mit Knochenersatzmaterialien bei Tumorpatienten noch enger gestellt werden muss, als es bei gesunden Patienten ohnehin schon nötig ist. Für die Regeneration von großen knöchernen Defekten, wie z. Bsp. nach Kieferteilresektionen, bleibt die autologe Knochentransplantation nach wie vor das Mittel der Wahl zur Defektregeneration.

5. Aussicht

Wenngleich die beiden untersuchten Biomaterialien Bio-Oss[®] und Nanobone[®] mit ihren unterschiedlichen Ursprüngen absolut zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der histologischen und klinischen Ergebnisse erzielen, bedürfen einige Punkte, die besonders für das Patientenkollektiv von ehemaligen Tumorpatienten wichtig sind, weiterer Untersuchungen.

Betrachtet man die reduzierte immunologische Fähigkeit von ehemaligen Tumorpatienten, sollte in Betracht gezogen werden, ob es angebracht ist, ein Biomaterial zu implantieren, welches erwiesenermaßen eine zusätzliche Fremdkörperreaktion im ohnehin schon belasteten Organismus hervorruft.

Auf der anderen Seite ist es fraglich, inwieweit das Vorhandensein eines Biomaterials, welches als permanenter Füllstoff im Organismus verbleibt, diesen und den Stoffwechsel in der Empfängerregion beeinträchtigt.

Ein weiterer nennenswerter Aspekt ist, ob die beschriebene rasche Abbaubarkeit des synthetischen Knochenersatzmaterials NB möglicherweise die Osseointegration und somit die Stabilität dentaler Implantate negativ beeinflusst.

Die in dieser klinischen Studie erstmals untersuchte Sinusbodenaugmentation mit nicht-autologen Knochenersatzmaterialien bei ehemaligen Tumorpatienten erzielt zufriedenstellende histologische und klinische Resultate, welche vergleichbar mit denen eines gesunden Patientenkollektivs sind. Diese Erkenntnisse sind vielversprechend, da so möglicherweise auf zusätzliche chirurgische Eingriffe zur Knochenentnahme verzichtet werden kann.

Trotzdem bleibt zu sagen, dass nicht alle ehemaligen Tumorpatienten mit Hilfe synthetischer oder xenogener Knochenersatzmaterialien rehabilitiert werden können. Vielmehr bleibt der autologe Knochen nach wie vor das Maß der Dinge hinsichtlich seiner osteoinduktiven Fähigkeit. Der Einsatz synthetischer oder xenogener Knochenersatzmaterialien sollte stets unter strenger Prüfung der Indikation und der patientenspezifischen Faktoren erfolgen.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Promotion wurde erstmals die Gewebsreaktion ehemaliger Tumorpatienten auf das synthetische Knochenersatzmaterial Nanobone® (NB) und das xenogene Knochenerstazmaterial Bio-Oss® (BO) untersucht. In einem Patientenkollektiv von acht Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Mund- und Halsbereich, die im Vorfeld der Studie erfolgreich therapiert wurden, wurden in einer split-mouth design Studie die beiden Knochenersatzmaterialien zur Sinusbodenaugmentation verwendet und nach sechsmonatiger Einheilphase histologisch und histomorphometrisch untersucht. Um den Einfluss der beiden Augmentationsmaterialien auf den Erfolg und das Überleben der Implantate zu evaluieren, wurden zudem die Implantate nach einem Zeitraum von zwei Jahren klinisch und radiologisch nachuntersucht.

Die histologische Untersuchung zeigte eine gute Integration des Knochenersatzmaterials NB in das umliegende Gewebe, sowie eine Knochenneubildung ausgehend vom ortständigen Alveolarknochen. Die Knochenersatzmaterialpartikel zeigten sich umschlossen von Binde- und Knorpelgewebe und auf ihrer Oberfläche von zahlreichen mehrkernigen Riesenzellen besiedelt.

In der histologischen Untersuchung der Schnittbilder der BO-Augmentate zeigte sich die unmittelbare Integration der Knochenersatzmaterialpartikel durch neu gebildeten Knochen, sowie lediglich wenige oberflächenassoziierte mehrkernige Riesenzellen und somit keine Anzeichen für eine Fremdkörperreaktion.

Die histomorphometrische Analyse des NB-Augmentats ergab eine Knochenneubildung von 21.85 % sowie eine Bindegewebsneubildung von 53.87 %. Der Anteil an verbliebenem Knochenersatzmaterial betrug 24.28 %. Dem gegenüber steht bei der BO-Gruppe eine Knochenneubildung von 25.73 %, eine Bindegewebsneubildung von 34.14 % und eine Menge an verbliebenem Knochenersatzmaterial von 40.13 %. Der direkte Vergleich der beiden Knochenersatzmaterialien zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Knochenneubildung, jedoch eine signifikant größere Menge an neu gebildetem Bindegewebe und verbliebenem Knochenersatzmaterial. Ein Vergleich der Gesamtmenge an mehrkernigen Riesenzellen ergab ebenfalls einen signifikanten höheren Wert in der NB-Gruppe, verglichen mit der BO-Gruppe (50.4 vs. 16.37 mehrkernige Riesenzellen pro Quadratmillimeter). Auch die Vaskularisation und die Gefäßneubildung waren in der NB-Gruppe signifikant höher.

Die klinische und radiologische Nachuntersuchung der Implantate zwei Jahre nach deren Insertion zeigte das Überleben von 17 der 18 im Augmentationsgebiet inserierten Implantate. Lediglich ein Implantat aus der NB-Gruppe ging aufgrund von Periimplantitis verloren.

An keinem der zum Nachuntersuchungszeitpunkt sich in situ befindenden Implantate war eine subjektive Störungen, periimplantäre Infektion, putride Sekretion, Lockerung oder ein horizontaler Knochenabbau über die erste Implantatwindung hinaus festzustellen. Zudem äußerten die Patienten eine erhebliche Zunahme ihrer Lebensqualität, da sich sowohl ihre Aussprache, als auch ihr Kauvermögen stark verbesserte.

Im speziellen Patientenkollektiv von ehemaligen Tumorpatienten konnte in der vorliegenden Studie mit beiden Knochenersatzmaterialien eine ausreichende Knochenneubildung erzielt werden, um eine sichere und stabile Osseointegration der dentalen Implantate zu gewähren.

Dabei können die Knochenneubildungsraten beider Knochenersatzmaterialien, trotz der Belastung durch die Tumorerkrankung, mit denen in vergleichbaren Studien bei gesunden Patienten verglichen werden.

Jedoch zeigten die histologischen und histomorphometrischen Ergebnisse unterschiedliche zelluläre Vorgänge im Rahmen der Integration des Knochenersatzmaterials. Das synthetische NB wird in einer Art Fremdkörperreaktion, einhergehend mit einer ausgeprägten Vaskularisation und Bindegewebsneubildung, vom Organismus durch mehrkernige Riesenzellen abgebaut. Das biologische BO hingegen wird kaum abgebaut, sondern von neu gebildetem Knochen umschlossen und löst somit keine Entzündungsreaktion aus.

Es konnte gezeigt werden, dass auch bei ehemaligen Tumorpatienten, Sinusbodenaugmentationen mit biologischen und synthetischen Knochenersatzmaterialien erfolgreich durchgeführt werden können.

7. Summary

In the present study the material-specific cellular tissue response of patients with head and neck cancer to a synthetic bone substitute NanoBone[®] (NB) and a xenogenic bovine based bone substitute material Bio-Oss[®] (BO) after implantation into the sinus cavity was assessed for the first time.

Especially patients suffering from head and neck cancer, due to their reduced life expectation, need to be rehabilitated to improve their already impaired quality of life.

In a split-mouth trial eight patients with tumor resection due to oral cancer and severely resorbed maxillary bone received augmentation of the subantral space. After a healing period of six month, dental implants were inserted in the augmented region simultaneously with extraction of bone biopsies for histological and histomorphometrical analysis.

Aim of the study was, to assess the biomaterial integration in the host organism as well as a possible induction of an inflammatory response in the specific conditions of former head and neck cancer patients. Further, the new bone and connective tissue formation, the amount of remaining bone substitute, vascularization and migration of multinucleated giant cells in the augmented region was determined histomorphometrically. The influence of the biomaterial integration on the implant survival was evaluated by clinical and radiographic follow-up investigation two years after implantation.

Histologically, both, NB and BO particles were well integrated in the host tissue and surrounded by newly formed bone and connective tissue. The histomorphometric analysis revealed a non-significant difference of new bone formation in the NB- and the BO-group (NB: 21.85 % vs. BO: 25.73 %), while the difference in the amount of newly formed connective tissue (NB: 53.87 % vs. BO: 34.14 %) and remaining bone substitute material (NB: 24.28 % vs. BO: 40.13 %) was statistically significant. Further, as well vascularization as amount of multinucleated giant cells were significantly higher in the NB- than in the BO-group.

The clinical follow-up investigation showed survival of 17 of 18 implants placed in the augmented region. Only one implant from the NB-group was lost due to peri-implantitis. None of the implants presented peri-implant infection, mobility or progressed bone loss. All patients mentioned improvement in life quality, articulation and mastication.

7. Summary

The present study showed, in the specific patient collective of former tumor patients, that both bone substitute materials are able to form a sufficient implantation bed for placement of dental implants. The rates of new bone formation are in accordance to comparable studies with a healthy patient collective.

However, the histological and histomorphometrical analysis showed different cellular reactions within the integration of the bone substitute material. The synthetic NB is degraded by multinucleated giant cells and replaced by new bone and connective tissue in a kind of foreign body reaction, combined with a distinctive vascularization.

In contrast, the biologic BO is not degraded, but surrounded by newly formed bone and does not induce an inflammatory or foreign body reaction in the host tissue.

Within its limits, the present study showed, that also in former head and neck cancer patients, sinus augmentation with synthetic or xenogenic bone substitutes can be performed successfully in order to achieve implant based oral rehabilitation .

8. Literaturverzeichnis

- Abshagen, K.; Schrodi, I.; Gerber, T.; Vollmar, B. (2009): In vivo analysis of biocompatibility and vascularization of the synthetic bone grafting substitute NanoBone. In: *J Biomed Mater Res A* 91 (2), S. 557–566.
- Aescht, E.; van Boom, F.; Büchl-Zimmermann, S.; Burmester, A.; Dänhardt-Pfeiffer, S.; Desel, C. et al. (2010): Romeis Mikroskopische Technik. In: *Mikroskopische Technik*.
- Albrektsson, T.; Zarb, G.; Worthington, P.; Ericson, R. (1986): The long-term efficiency of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. In: *Int J Oral Maxillofac Implants* 1:11
- Anderson, J. (2000): Multinucleated giant cells. In: *Curr. Opin. Hematol* 7 (1), S. 40–47.
- Anderson, J.; Rodriguez, A.; Chang, D. (2008): Foreign body reaction to biomaterials. In: *Semin. Immunol* 20 (2), S. 86–100.
- Anderson, M.; Dhert, W.; Bruijn, J. de; Dalmeijer, R.; Leenders, H.; van Blitterswijk, C.; Verbout, A. (1999): Critical size defect in the goat's os ilium. A model to evaluate bone grafts and substitutes. In: *Clin. Orthop. Relat. Res* (364), S. 231–239.
- Andreiotelli, M.; Wenz, H.; Kohal, R. (2009): Are ceramic implants a viable alternative to titanium implants? A systematic literature review. In: *Clin Oral Implants Res* 20 Suppl 4, S. 32–47.
- Araújo, M.; Lindhe, J. (2005): Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. In: *J. Clin. Periodontol* 32 (2), S. 212–218.
- Att, W.; Bernhart, J.; Strub, J. R. (2009): Fixed rehabilitation of the edentulous maxilla: possibilities and clinical outcome. In: *J. Oral Maxillofac. Surg* 67 (11 Suppl), S. 60–73.
- Atwood, D.; Coy, W. (1971): Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges. In: *J Prosthet Dent* 26 (3), S. 280–295.

- Bak, M.; Jacobson, A.; Buchbinder, D.; Urken, M. (2010): Contemporary reconstruction of the mandible. In: *Oral Oncol* 46 (2), S. 71–76.
- Becker, W.; Dahlin, C.; Lekholm, U.; Bergstrom, C.; van Steenberghe, D.; Higuchi, K.; Becker, B. E. (1999): Five-year evaluation of implants placed at extraction and with dehiscences and fenestration defects augmented with ePTFE membranes: results from a prospective multicenter study. In: *Clin Implant Dent Relat Res* 1 (1), S. 27–32.
- Belser, U.; Mericske-Stern, R.; Bernard, J.; Taylor, T. (2000): Prosthetic management of the partially dentate patient with fixed implant restorations. In: *Clin Oral Implants Res* 11 Suppl 1, S. 126–145.
- Benke, D.; Olah, A.; Möhler, H. (2001): Protein-chemical analysis of Bio-Oss bone substitute and evidence on its carbonate content. In: *Biomaterials* 22 (9), S. 1005–1012.
- Berglundh, T.; Lindhe, J.; Marinello, C.; Ericsson, I.; Liljenberg, B. (1992): Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. In: *Clin Oral Implants Res* 3 (1), S. 1–8.
- Berglundh, T.; Persson, L.; Klinge, B. (2002): A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. In: *J. Clin. Periodontol* 29 Suppl 3, S. 197–212; discussion 232–3.
- Block, M.; Kent, J. (1997): Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. In: *J. Oral Maxillofac. Surg* 55 (11), S. 1281–1286.
- Boëck-Neto, R.; Gabrielli, M.; Lia, R.; Marcantonio, E.; Shibli, J. (2002): Histomorphometrical analysis of bone formed after maxillary sinus floor augmentation by grafting with a combination of autogenous bone and demineralized freeze-dried bone allograft or hydroxyapatite. In: *J. Periodontol* 73 (3), S. 266–270.
- Borchard, R.; Diedrich, P.; Haunfelder, D.; Heidemann, D. (2005): Parodontologie. 4. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer (Praxis der Zahnheilkunde / begr. von D. Haunfelder Hrsg. von P. Diedrich., 4).

- Bothe, R., Beaton, L., Davenport, H. (1940): Reaction of bone to multiple metallic implants. In: *Surg Gynecol Obstet*; 71:598-602
- Boyne, P.; James, R. (1980): Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. In: *J Oral Surg* 38 (8), S. 613–616.
- Brånemark, P.; Adell, R.; Breine, U.; Hansson, B.; Lindström, J.; Ohlsson, A. (1969): Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. In: *Scand J Plast Reconstr Surg* 3 (2), S. 81–100.
- Brånemark, P. I. (1977): Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw experience from a 10-year period. A description of a new procedure to rehabilitation of the edentulous patient and a clinical report of 235 jaws in 211 consecutive cases treated during 1965-1975 with installation of 1618 titanium fixtures supporting permanently bone anchored bridges. Stockholm: Almqvist & Wiksell.
- Buddula, A.; Assad, D.; Salinas, T.; Garces, Y. (2011): Survival of dental implants in native and grafted bone in irradiated head and neck cancer patients: a retrospective analysis. In: *Indian J Dent Res* 22 (5), S. 644–648.
- Buser, D.; Weber, H.; Lang, N. (1990): Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. In: *Clin Oral Implants Res* 1 (1), S. 33–40.
- Canullo, L.; Dellavia, C. (2009): Sinus lift using a nanocrystalline hydroxyapatite silica gel in severely resorbed maxillae: histological preliminary study. In: *Clin Implant Dent Relat Res* 11 Suppl 1, S. e7-13.
- Canullo, L.; Dellavia, C.; Heinemann, F. (2012): Maxillary sinus floor augmentation using a nano-crystalline hydroxyapatite silica gel: Case series and 3-month preliminary histological results. In: *Ann. Anat* 194 (2), S. 174–178.
- Cawood, J.; Howell, R. (1988): A classification of the edentulous jaws. In: *Int J Oral Maxillofac Surg* 17 (4), S. 232–236.
- Cawood, J.; Howell, R. (1991): Reconstructive preprosthetic surgery. I. Anatomical considerations. In: *Int J Oral Maxillofac Surg* 20 (2), S. 75–82.

- Chiapasco, M.; Colletti, G.; Romeo, E.; Zaniboni, M.; Brusati, R. (2008): Long-term results of mandibular reconstruction with autogenous bone grafts and oral implants after tumor resection. In: *Clin Oral Implants Res* 19 (10), S. 1074–1080.
- Cognetti, D.; Weber, R.; Lai, S. (2008): Head and neck cancer: an evolving treatment paradigm. In: *Cancer* 113 (7 Suppl), S. 1911–1932.
- Cooper, L. (2009): The current and future treatment of edentulism. In: *J Prosthodont* 18 (2), S. 116–122.
- Cornell, C. (1999): Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts. In: *Orthop. Clin. North Am* 30 (4), S. 591–598.
- da Silva, S.; Ferlito, A.; Takes, R.; Brakenhoff, R.; Valentin, M.; Woolgar, J. et al. (2011): Advances and applications of oral cancer basic research. In: *Oral Oncol* 47 (9), S. 783–791.
- Daelemans, P.; Hermans, M.; Godet, F.; Malevez, C. (1997): Autologous bone graft to augment the maxillary sinus in conjunction with immediate endosseous implants: a retrospective study up to 5 years. In: *Int J Periodontics Restorative Dent* 17 (1), S. 27–39.
- Damien, C.; Parsons, J. (1991): Bone graft and bone graft substitutes: a review of current technology and applications. In: *J Appl Biomater* 2 (3), S. 187–208.
- De Lisser, H.; Christofidou-Solomidou, M.; Strieter, R.; Burdick, M.; Robinson, C.; Wexler, R. et al. (1997): Involvement of endothelial PECAM-1/CD31 in angiogenesis. In: *Am. J. Pathol* 151 (3), S. 671–677.
- Del Fabbro, M.; Rosano, G.; Taschieri, S. (2008): Implant survival rates after maxillary sinus augmentation. In: *Eur. J. Oral Sci* 116 (6), S. 497–506.
- den Hartog, L.; Slater, J.; Vissink, A.; Meijer, H.; Raghoobar, G. (2008): Treatment outcome of immediate, early and conventional single-tooth implants in the aesthetic zone: a systematic review to survival, bone level, soft-tissue, aesthetics and patient satisfaction. In: *J. Clin. Periodontol* 35 (12), S. 1073–1086.
- DGZMK. Stand der Implantologie in der Zahnheilkunde, Wissenschaftliche Stellungnahme Stand 2005. *DZZ* 8 2005; 60:415-416

- Dietze, S.; Bayerlein, T.; Proff, P.; Hoffmann, A.; Gedrange, T. (2006): The ultrastructure and processing properties of Straumann Bone Ceramic and NanoBone. In: *Folia Morphol. (Warsz)* 65 (1), S. 63–65.
- Duda, M.; Pajak, J. (2004): The issue of bioresorption of the Bio-Oss xenogeneic bone substitute in bone defects. In: *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 59 (1), S. 269–277.
- Ehmke, B, Flemmig, TF. Knochen und Knochenersatzmaterialien zur parodontalen Regeneration. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten (DGZMK). 1998.
- Esposito, M.; Hirsch, J.; Lekholm, U.; Thomsen, P. (1998): Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. In: *Eur. J. Oral Sci* 106 (1), S. 527–551.
- Esposito, M.; Hirsch, J.; Lekholm, U.; Thomsen, P. (1998): Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. In: *Eur. J. Oral Sci* 106 (3), S. 721–764.
- Esposito, M.; Murray-Curtis, L.; Grusovin, M.; Coulthard, P.; Worthington, H. (2007): Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. In: *Cochrane Database Syst Rev* (4), S. CD003815.
- Esposito, M.; Grusovin, M.; Felice, P.; Karatzopoulos, G.; Worthington, H.; Coulthard, P. (2009): Interventions for replacing missing teeth: horizontal and vertical bone augmentation techniques for dental implant treatment. In: *Cochrane Database Syst Rev* (4), S. CD003607.
- Ewers, R. (2005): Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: a clinical report of long-term results. In: *J. Oral Maxillofac. Surg* 63 (12), S. 1712–1723.
- Ferrara, N. (2005): The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. In: *EXS* (94), S. 209–231.
- Fransson, C.; Lekholm, U.; Jemt, T.; Berglundh, T. (2005): Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. In: *Clin Oral Implants Res* 16 (4), S. 440–446.

- Friedlaender, G.; Horowitz, M. (1992): Immune responses to osteochondral allografts: nature and significance. In: *Orthopedics* 15 (10), S. 1171–1175.
- Gaetti-Jardim, E.; Santiago-Junior, J.; Goiato, M.; Pellizer, E.; Magro-Filho, O.; Jardim Junior, E. (2011): Dental implants in patients with osteoporosis: a clinical reality? In: *J Craniofac Surg* 22 (3), S. 1111–1113.
- Galindo-Moreno, P.; Padiál-Molina, M.; Fernández-Barbero, J.; Mesa, F.; Rodríguez-Martínez, D.; O'Valle, F. (2010): Optimal microvessel density from composite graft of autogenous maxillary cortical bone and anorganic bovine bone in sinus augmentation: influence of clinical variables. In: *Clin Oral Implants Res* 21 (2), S. 221–227.
- Gerber, T., Holzhueter, G., Knoblich, B., Doerfling, P., Bienengraeber, V., Henkel, K. (2000): Development of bioactive sol–gel material template for in vitro and in vivo synthesis of bone material. In: *J. Sol–Gel Sci. Technol.* 19 441–5
- Gerber, T., Traykova, T., Henkel, K., Bienengraeber, V. (2003): Development and in vivo test of sol–gel derived bone grafting materials In: *J. Sol–Gel Sci. Technol.* 26 1173–8
- Gerike, W.; Bienengräber, V.; Henkel, K.; Bayerlein, T.; Proff, P.; Gedrange, T.; Gerber, T. (2006): The manufacture of synthetic non-sintered and degradable bone grafting substitutes. In: *Folia Morphol. (Warsz)* 65 (1), S. 54–55.
- Ghanaati, S. (2012a): Non-cross-linked porcine-based collagen I-III membranes do not require high vascularization rates for their integration within the implantation bed: a paradigm shift. In: *Acta Biomater* 8 (8), S. 3061–3072.
- Ghanaati, S.; Barbeck, M.; Detsch, R.; Deisinger, U.; Hilbig, U.; Rausch, V. et al. (2012b): The chemical composition of synthetic bone substitutes influences tissue reactions in vivo: histological and histomorphometrical analysis of the cellular inflammatory response to hydroxyapatite, beta-tricalcium phosphate and biphasic calcium phosphate ceramics. In: *Biomed Mater* 7 (1), S. 15005.
- Ghanaati, S.; Barbeck, M.; Orth, C.; Willershausen, I.; Thimm, B. W.; Hoffmann, C. et al. (2010a): Influence of β -tricalcium phosphate granule size and morphology on tissue reaction in vivo. In: *Acta Biomater* 6 (12), S. 4476–4487.

- Ghanaati, S.; Barbeck, M.; Willershausen, I.; Thimm, B.; Stuebinger, S.; Korzinskas, T. et al. (2012c): Nanocrystalline Hydroxyapatite Bone Substitute Leads to Sufficient Bone Tissue Formation Already after 3 Months: Histological and Histomorphometrical Analysis 3 and 6 Months following Human Sinus Cavity Augmentation. In: *Clin Implant Dent Relat Res*.
- Ghanaati, S.; Lorenz, J.; Obreja, K.; Choukroun, J.; Landes, C.; Sader, R. (2013a): Nanocrystalline hydroxyapatite-based material contributes to implant stability already after three month: A Clinical and radiological 3 year follow- up investigation. In: *J Oral Implantol*.
- Ghanaati, S.; Orth, C.; Barbeck, M.; Willershausen, I.; Thimm, B. W.; Booms, P. et al. (2010b): Histological and histomorphometrical analysis of a silica matrix embedded nanocrystalline hydroxyapatite bone substitute using the subcutaneous implantation model in Wistar rats. In: *Biomed Mater* 5 (3), S. 35005.
- Ghanaati, S.; Orth, C.; Unger, R. E.; Barbeck, M.; Webber, M. J.; Motta, A. et al. (2010c): Fine-tuning scaffolds for tissue regeneration: effects of formic acid processing on tissue reaction to silk fibroin. In: *J Tissue Eng Regen Med* 4 (6), S. 464–472.
- Ghanaati, S.; Schlee, M.; Webber, M. J.; Willershausen, I.; Barbeck, M.; Balic, E. et al. (2011a): Evaluation of the tissue reaction to a new bilayered collagen matrix in vivo and its translation to the clinic. In: *Biomed Mater* 6 (1), S. 15010.
- Ghanaati, S.; Udeabor, S.; Barbeck, M.; Willershausen, I.; Kuenzel, O.; Sader, R.; Kirkpatrick, C. J. (2013b): Implantation of silicon dioxide-based nanocrystalline hydroxyapatite and pure phase beta-tricalciumphosphate bone substitute granules in caprine muscle tissue does not induce new bone formation. In: *Head Face Med* 9, S. 1.
- Ghanaati, S.; Unger, R.; Webber, M.; Barbeck, M.; Orth, C.; Kirkpatrick, J. et al. (2011b): Scaffold vascularization in vivo driven by primary human osteoblasts in concert with host inflammatory cells. In: *Biomaterials* 32 (32), S. 8150–8160.
- Gil, Z.; Fliss, D. (2009): Contemporary management of head and neck cancers. In: *Isr. Med. Assoc. J* 11 (5), S. 296–300.

- Götz, W.; Reichert, C.; Canullo, L.; Jäger, A.; Heinemann, F. (2012): Coupling of osteogenesis and angiogenesis in bone substitute healing - a brief overview. In: *Ann. Anat* 194 (2), S. 171–173.
- Granström, G. (2005): Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. In: *J. Oral Maxillofac. Surg* 63 (5), S. 579–585.
- Gupta, A.; Dhanraj, M.; Sivagami, G. (2010): Status of surface treatment in endosseous implant: a literary overview. In: *Indian J Dent Res* 21 (3), S. 433–438.
- Hallman, M.; Lundgren, S.; Sennerby, L. (2001): Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. In: *Clin Implant Dent Relat Res* 3 (2), S. 87–96.
- Hatano, N.; Shimizu, Y.; Ooya, K. (2004): A clinical long-term radiographic evaluation of graft height changes after maxillary sinus floor augmentation with a 2:1 autogenous bone/xenograft mixture and simultaneous placement of dental implants. In: *Clin Oral Implants Res* 15 (3), S. 339–345.
- Hayman, A. (2008): Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy. In: *Autoimmunity* 41 (3), S. 218–223.
- Hunter, K.; Jolly, S. (2013): Clinical review of physical activity and functional considerations in head and neck cancer patients. In: *Support Care Cancer* 21 (5), S. 1475–1479.
- Iturriaga, M.; Ruiz, C. (2004): Maxillary sinus reconstruction with calvarium bone grafts and endosseous implants. In: *J. Oral Maxillofac. Surg* 62 (3), S. 344–347.
- Jacobsson, M.; Tjellström, A.; Thomsen, P.; Albrektsson, T.; Turesson, I. (1988): Integration of titanium implants in irradiated bone. Histologic and clinical study. In: *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol* 97 (4 Pt 1), S. 337–340.
- Jahn, M.; d’Hoedt, B. (1992): Zur Definition des Erfolges bei dentalen Implantaten. *Z Zahnärztl Implantol* 8:221–226
- Jaquiéry, C.; Rohner, D.; Kunz, C.; Bucher, P.; Peters, F.; Schenk, R.; Hammer, B. (2004): Reconstruction of maxillary and mandibular defects using prefabricated

- microvascular fibular grafts and osseointegrated dental implants -- a prospective study. In: *Clin Oral Implants Res* 15 (5), S. 598–606.
- Jemal, A.; Siegel, R.; Xu, J.; Ward, E. (2010): Cancer statistics, 2010. In: *CA Cancer J Clin* 60 (5), S. 277–300.
- Jensen, S.; Aaboe, M.; Pinholt, E.; Hjørting-Hansen, E.; Melsen, F.; Ruyter, I. (1996): Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. In: *Int J Oral Maxillofac Implants* 11 (1), S. 55–66.
- Jensen, S.; Brogini, N.; Hjørting-Hansen, E.; Schenk, R.; Buser, D. (2006): Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. In: *Clin Oral Implants Res* 17 (3), S. 237–243.
- Jones, A.; Cochran, D. (2006): Consequences of implant design. In: *Dent. Clin. North Am* 50 (3), S. 339-60, v.
- Kieswetter, K.; Schwartz, Z.; Hummert, T.; Cochran, D.; Simpson, J.; Dean, D.; Boyan, B. (1996): Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells. In: *J. Biomed. Mater. Res* 32 (1), S. 55–63.
- Klein, C.; Driessen, A.; de Groot, K. (1984): Relationship between the degradation behaviour of calcium phosphate ceramics and their physical-chemical characteristics and ultrastructural geometry. In: *Biomaterials* 5 157–60
- Koeck, B; Ackermann, K. (2005): Implantologie. Studienausg. der 2. Aufl. 2004. München: Elsevier, Urban & Fischer (Praxis der Zahnheilkunde, 13).
- Koutsonikos, A. (1998): Implants: success and failure--a literature review. In: *Ann R Australas Coll Dent Surg* 14, S. 75–80.
- Kovács, A. (2001): Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. In: *Int J Oral Maxillofac Surg* 30 (2), S. 144–147.
- La Mancha Plata, M.; Gías, L.; Díez, P.; Muñoz-Guerra, M.; González-García, R.; Lee, G. et al. (2012): Osseointegrated implant rehabilitation of irradiated oral cancer patients. In: *J. Oral Maxillofac. Surg* 70 (5), S. 1052–1063.

- Lane, J. (1995): Bone graft substitutes. In: *West. J. Med* 163 (6), S. 565–566.
- Langstaff, S.; Sayer, M.; Smith, T.; Pugh, S. (2001): Resorbable bioceramics based on stabilized calcium phosphates. Part II: evaluation of biological response. In: *Biomaterials* 22 (2), S. 135–150.
- Le Geros, R. (2002): Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. In: *Clin Orthop Relat Res* 395 81–98
- Lekholm, U.; Adell, R.; Lindhe, J.; Brånemark, P.; Eriksson, B.; Rockler, B. et al. (1986): Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. (II) A cross-sectional retrospective study. In: *Int J Oral Maxillofac Surg* 15 (1), S. 53–61.
- Leonardis, D. de; Pecora, G. (1999): Augmentation of the maxillary sinus with calcium sulfate: one-year clinical report from a prospective longitudinal study. In: *Int J Oral Maxillofac Implants* 14 (6), S. 869–878.
- Liao, F.; Ali, J.; Greene, T.; Muller, W. (1997): Soluble domain 1 of platelet-endothelial cell adhesion molecule (PECAM) is sufficient to block transendothelial migration in vitro and in vivo. In: *J. Exp. Med* 185 (7), S. 1349–1357.
- Listgarten, M. (1997): Clinical trials of endosseous implants: issues in analysis and interpretation. In: *Ann. Periodontol* 2 (1), S. 299–313.
- Lojda, Z.; Gutmann, E. (1976): Histochemistry of some acid hydrolases in striated muscles of the rat. In: *Histochemistry* 49 (4), S. 337–342.
- Lorenzoni, M.; Pertl, C.; Wegscheider, W.; Keil, C.; Penkner, K.; Polansky, R.; Bratschko, R. (2000): Retrospective analysis of Frialit-2 implants in the augmented sinus. In: *Int J Periodontics Restorative Dent* 20 (3), S. 255–267.
- Lu, J.; Descamps, M.; Dejou, J.; Koubi, G.; Hardouin, P.; Lemaitre, J.; Proust, J.-P. (2002): The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. In: *J. Biomed. Mater. Res* 63 (4), S. 408–412.
- Lüllmann-Rauch, R. (2006): Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen. 2., komplett überarb. Stuttgart; Thieme.
- Lutzky, V.; Carnevale, R.; Alvarez, M.; Maffia, P.; Zittermann, S.; Podhajcer, O. et al. (2006): Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) recycles and induces

- cell growth inhibition on human tumor cell lines. In: *J. Cell. Biochem* 98 (5), S. 1334–1350.
- Lyons, A.; James, R.; Collyer, J. (2005): Free vascularised iliac crest graft: an audit of 26 consecutive cases. In: *Br J Oral Maxillofac Surg* 43 (3), S. 210–214.
- Mardinger, O.; Manor, I.; Mijiritsky, E.; Hirshberg, A. (2007): Maxillary sinus augmentation in the presence of antral pseudocyst: a clinical approach. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103 (2), S. 180–184.
- Marković, A.; Calasan, D.; Colić, S.; Stojčev-Stajčić, L.; Janjić, B.; Mišić, T. (2011): Implant stability in posterior maxilla: bone-condensing versus bone-drilling: a clinical study. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112 (5), S. 557–563.
- Martin, C.; Winet, H.; Bao, J. (1996): Acidity near eroding polylactide-polyglycolide in vitro and in vivo in rabbit tibial bone chambers. In: *Biomaterials* 17(24):2373–80.
- McAllister, B.; Haghghat, K. (2007): Bone augmentation techniques. In: *J. Periodontol* 78 (3), S. 377–396.
- Mellonig, J. (2000): Human histologic evaluation of a bovine-derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. In: *Int J Periodontics Restorative Dent* 20 (1), S. 19–29.
- Mellonig, J.; Nevins, M. (1995): Guided bone regeneration of bone defects associated with implants: an evidence-based outcome assessment. In: *Int J Periodontics Restorative Dent* 15 (2), S. 168–185.
- Misch, C.; Dietsh, F. (1993): Bone-grafting materials in implant dentistry. In: *Implant Dent* 2 (3), S. 158–167.
- Mordenfeld, A.; Hallman, M.; Johansson, C.; Albrektsson, T. (2010): Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone. In: *Clin Oral Implants Res* 21 (9), S. 961–970.

- Naert, I.; Quirynen, M.; van Steenberghe, D.; Darius, P. (1992): A six-year prosthodontic study of 509 consecutively inserted implants for the treatment of partial edentulism. In: *J Prosthet Dent* 67 (2), S. 236–245.
- Nakamura, K.; Kanno, T.; Milleding, P.; Ortengren, U. (2010): Zirconia as a dental implant abutment material: a systematic review. In: *Int J Prosthodont* 23 (4), S. 299–309.
- Neukam F.; DGZMK. Lebenserwartung von Implantaten und Implantatlager, Wissenschaftliche Stellungnahme Stand 2000. *DZZ* 55 (00)
- Neukam, F., Buser, D. (1996): Implantate bei unzureichendem Knochenangebot. In Koeck B, Wagner W: *Implantologie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1996, 177-218
- Norton, M.; Odell, E.; Thompson, I.; Cook, R. (2003): Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: a human histologic study. In: *Clin Oral Implants Res* 14 (6), S. 775–783.
- Ong, J.; Carnes, D.; Cardenas, H.; Cavin, R. (1997): Surface roughness of titanium on bone morphogenetic protein-2 treated osteoblast cells in vitro. In: *Implant Dent* 6 (1), S. 19–24.
- Palma-Carrió, C.; Balaguer-Martínez, J.; Peñarrocha-Oltra, D.; Peñarrocha-Diago, M. (2011): Irritative and sensory disturbances in oral implantology. Literature review. In: *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 16 (7), S. e1043-6.
- Pettinicchio, M.; Traini, T.; Murmura, G.; Caputi, S.; Degidi, M.; Mangano, C.; Piattelli, A. (2012): Histologic and histomorphometric results of three bone graft substitutes after sinus augmentation in humans. In: *Clin Oral Investig* 16 (1), S. 45–53.
- Pilliar, R. (1998): Overview of surface variability of metallic endosseous dental implants: textured and porous surface-structured designs. In: *Implant Dent* 7 (4), S. 305–314.
- Pinter, E.; Barreuther, M.; Lu, T.; Imhof, B.; Madri, J. (1997): Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1/CD31) tyrosine phosphorylation state changes during vasculogenesis in the murine conceptus. In: *Am. J. Pathol* 150 (5), S. 1523–1530.

- Pontoriero, R.; Tonelli, M.; Carnevale, G.; Mombelli, A.; Nyman, S.; Lang, N. (1994): Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. In: *Clin Oral Implants Res* 5 (4), S. 254–259.
- Precheur, H. (2007): Bone graft materials. In: *Dent. Clin. North Am* 51 (3), S. 729-46, viii.
- Predecki, P.; Stephan, J.; Auslaender, B.; Mooney, V.; Kirkland, K. (1972): Kinetics of bone growth into cylindrical channels in aluminum oxide and titanium. In: *J. Biomed. Mater. Res* 6 (5), S. 375–400.
- Quirynen, M.; Soete, M.; van Steenberghe, D. (2002): Infectious risks for oral implants: a review of the literature. In: *Clin Oral Implants Res* 13 (1), S. 1–19.
- Reichart, P. (2002): Curriculum zahnärztliche Chirurgie. Berlin, Chicago: Quintessenz.
- Retzepi, M.; Donos, N. (2010): Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications. In: *Clin Oral Implants Res* 21 (6), S. 567–576.
- Revell, P. A. (1983): Histomorphometry of bone. In: *J Clin Pathol* 36, 1323-1331
- Roos-Jansåker, A.-M.; Lindahl, C.; Renvert, H.; Renvert, S. (2006): Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. In: *J. Clin. Periodontol* 33 (4), S. 290–295.
- Rothamel, D.; Schwarz, F.; Herten, M.; Ferrari, D.; Mischkowski, R.; Sager, M.; Becker, J. (2009): Vertical ridge augmentation using xenogenous bone blocks: a histomorphometric study in dogs. In: *Int J Oral Maxillofac Implants* 24 (2), S. 243–250.
- Rottmann, D. (2010): Histomorphometrische Untersuchung zur Hartgewebsneubildung nach Sinusliftoperationen mit dem xenogenen Knochenersatzmaterial Bio-Oss. München: GRIN Verlag GmbH.
- Rumpel, E.; Wolf, E.; Kauschke, E.; Bienengräber, V.; Bayerlein, T.; Gedrange, T.; Proff, P. (2006): The biodegradation of hydroxyapatite bone graft substitutes in vivo. In: *Folia Morphol. (Warsz)* 65 (1), S. 43–48.
- Sant, S.; Jagtap, A. (2009): Alveolar distraction osteogenesis: revive and restore the native bone. In: *J Prosthodont* 18 (8), S. 694–697.

- Sartori, S.; Silvestri, M.; Forni, F.; Icaro Cornaglia, A.; Tesei, P.; Cattaneo, V. (2003): Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. In: *Clin Oral Implants Res* 14 (3), S. 369–372.
- Schlegel, A.; Donath, K. (1998): BIO-OSS--a resorbable bone substitute? In: *J Long Term Eff Med Implants* 8 (3-4), S. 201–209.
- Schlegel, K., Schultze-Mosgau, S., Wiltfang, J.; (2002): Implantologie in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. In: *HNO* · 50:699–718 DOI 10.1007/s00106-002-0672-2
- Schnitman, P.; Shulman, L.; (1980): Dental implants. Benefit and risk. Proceedings of an NIH Harvard Consensus Development Conference 1978. National Institute of Health (NIH) Harvard Consensus Development Conference. NIH, US Department of Health and Human Services Bethesda, pp 81–1531
- Schoen, P.; Raghoobar, G.; Bouma, J.; Reintsema, H.; Burlage, F.; Roodenburg, J.; Vissink, A. (2008): Prosthodontic rehabilitation of oral function in head-neck cancer patients with dental implants placed simultaneously during ablative tumour surgery: an assessment of treatment outcomes and quality of life. In: *Int J Oral Maxillofac Surg* 37 (1), S. 8–16.
- Schwartz-Arad, D.; Levin, L.; Sigal, L. (2005): Surgical success of intraoral autogenous block onlay bone grafting for alveolar ridge augmentation. In: *Implant Dent* 14 (2), S. 131–138.
- Smeets, R., Kolk, A. (2010): Osteokonduktive und -induktive Knochenersatzmaterialien. In: *ZMK* (27) 6/2010, S. 328-340
- Smiler, D.; Johnson, P.; Lozada, J.; Misch, C.; Rosenlicht, J.; Tatum, O.; Wagner, J. (1992): Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. In: *Dent. Clin. North Am* 36 (1), S. 151-86; discussion 187-8.
- Snauwaert, K.; Duyck, J.; van Steenberghe, D.; Quirynen, M.; Naert, I. (2000): Time dependent failure rate and marginal bone loss of implant supported prostheses: a 15-year follow-up study. In: *Clin Oral Investig* 4 (1), S. 13–20.

- Solar, P.; Aro, G.; Ulm, C.; Bernhart, T. (1998): Die Auswirkungen des Zahnverlustes auf die Anatomie der Maxilla. In: *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 108 (9), S. 871–878.
- Spallek, H.; Deschner, J. (1995): Glossar der Grundbegriffe für die Praxis. Knochentransplantation und Implantation. In: *Parodontol.*; 4: 331-336.
- Stadlinger, B.; Pourmand, P.; Locher, M.; Schulz, M. (2012): Systematic review of animal models for the study of implant integration, assessing the influence of material, surface and design. In: *J. Clin. Periodontol* 39 Suppl 12, S. 28–36.
- Stavropoulos, A.; Karring, T. (2010): Guided tissue regeneration combined with a deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss) in the treatment of intrabony periodontal defects: 6-year results from a randomized-controlled clinical trial. In: *J. Clin. Periodontol* 37 (2), S. 200–210.
- Stellingsma, C.; Vissink, A.; Meijer, H.; Kuiper, C.; Raghoobar, G. (2004): Implantology and the severely resorbed edentulous mandible. In: *Crit. Rev. Oral Biol. Med* 15 (4), S. 240–248.
- Stern, A.; Green, J. (2012): Sinus lift procedures: an overview of current techniques. In: *Dent. Clin. North Am* 56 (1), S. 219-33, x.
- Stricker, A.; Voss, P.; Gutwald, R.; Schramm, A.; Schmelzeisen, R. (2003): Maxillary sinus floor augmentation with autogenous bone grafts to enable placement of SLA-surfaced implants: preliminary results after 15-40 months. In: *Clin Oral Implants Res* 14 (2), S. 207–212.
- Stübinger, S.; Ghanaati, S.; Orth, C.; Hilbig, U.; Saldamli, B.; Biesterfeld, S. et al. (2009): Maxillary sinus grafting with a nano-structured biomaterial: preliminary clinical and histological results. In: *Eur Surg Res* 42 (3), S. 143–149.
- Subramani, K.; Jung, R.; Molenberg, A.; Hammerle, C. (2009): Biofilm on dental implants: a review of the literature. In: *Int J Oral Maxillofac Implants* 24 (4), S. 616–626.
- Tallgren, A. (1972): The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. In: *J Prosthet Dent* 27 (2), S. 120–132.

- Tang, D.; Chen, Y.; Newman, P.; Shi, L.; Gao, X.; Diglio, C.; Homn, K. (1993): Identification of PECAM-1 in solid tumor cells and its potential involvement in tumor cell adhesion to endothelium. In: *J. Biol. Chem* 268 (30), S. 22883–22894.
- Tatum, O. (1977): Maxillary sinus grafting for endosseous implants. Presented at the Annual Meeting of the Alabama Implant Study Group. Birmingham, AL April 1977
- Tawil, G.; Mawla, M. (2001): Sinus floor elevation using a bovine bone mineral (Bio-Oss) with or without the concomitant use of a bilayered collagen barrier (Bio-Gide): a clinical report of immediate and delayed implant placement. In: *Int J Oral Maxillofac Implants* 16 (5), S. 713–721.
- Taylor, J.; Cuff, S.; Leger, J.; Morra, A.; Anderson, G. (2002): In vitro osteoclast resorption of bone substitute biomaterials used for implant site augmentation: a pilot study. In: *Int J Oral Maxillofac Implants* 17 (3), S. 321–330.
- Theler, J. (2011): Bone tissue substitutes and replacements. In: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19 (4), S. 317–322.
- 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. In: *J. Periodontol* 78 (5), S. 955–961.
- Valentini, P.; Abensur, D. (1997): Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone (Bio-Oss): a clinical study of 20 patients. In: *Int J Periodontics Restorative Dent* 17 (3), S. 232–241.
- Valentini P, Abensur DJ.; (2003): Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: A clinical report of long-term results. In: *Int J Oral Maxillofac Implants*;18:556-60.
- van den Bergh, J.; Bruggenkate, C. ten; Krekeler, G.; Tuinzing, D. (2000): Maxillary sinus floor elevation and grafting with human demineralized freeze dried bone. In: *Clin Oral Implants Res* 11 (5), S. 487–493.
- Vandeweghe, S.; Bruyn, H. de (2011): The effect of smoking on early bone remodeling on surface modified Southern Implants®. In: *Clin Implant Dent Relat Res* 13 (3), S. 206–214.

- Vissink, A.; Jansma, J.; Spijkervet, F.; Burlage, F.; Coppes, R. (2003): Oral sequelae of head and neck radiotherapy. In: *Crit. Rev. Oral Biol. Med* 14 (3), S. 199–212.
- Wakimoto, M.; Matsumura, T.; Ueno, T.; Mizukawa, N.; Yanagi, Y.; Iida, S. (2011): Bone quality and quantity of the anterior maxillary trabecular bone in dental implant sites. In: *Clinical oral implants research*.
- Wang, H.; Ormianer, Z.; Palti, A.; Perel, M.; Trisi, P.; Sammartino, G. (2006): Consensus conference on immediate loading: the single tooth and partial edentulous areas. In: *Implant Dent* 15 (4), S. 324–333.
- Werkmeister, R.; Szulczewski, D.; Walteros-Benz, P.; Joos, U. (1999): Rehabilitation with dental implants of oral cancer patients. In: *J Craniomaxillofac Surg* 27 (1), S. 38–41.
- Wittekind C. (2003): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6th ed. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer; 2003.
- World Health Organization-WHO; (2013): International classification of diseases (ICD-10); <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
- Yerit, K.; Posch, M.; Seemann, M.; Hainich, S.; Dörtbudak, O.; Turhani, D. et al. (2006): Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. In: *Clin Oral Implants Res* 17 (3), S. 337–344.
- Yildirim, M.; Spiekermann, H.; Biesterfeld, S.; Edelhoff, D. (2000): Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood. A histologic and histomorphometric study in humans. In: *Clin Oral Implants Res* 11 (3), S. 217–229.
- Younger, E.; Chapman, M. (1989): Morbidity at bone graft donor sites. In: *J Orthop Trauma*; 3:192-5.
- Zitzmann, N.; Berglundh, T.; Ericsson, I.; Lindhe, J. (2004): Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis. In: *J. Clin. Periodontol* 31 (10), S. 845–849.
- Zitzmann, N.; Berglundh, T.; Marinello, C.; Lindhe, J. (2001): Experimental peri-implant mucositis in man. In: *J. Clin. Periodontol* 28 (6), S. 517–523.

Zitzmann N., Walter C., Berglundh T.; (2006): Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Periimplantitis – eine Übersicht. In: *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 61 (2006)

9. Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Diagramme

Tabellen

Tabelle 1:.....	11
Tabelle 2:.....	15
Tabelle 3:.....	19
Tabelle 4:.....	20
Tabelle 5:.....	22
Tabelle 6:.....	26
Tabelle 7:.....	34
Tabelle 8:.....	38
Tabelle 9:.....	39
Tabelle 10:.....	42
Tabelle 11:.....	43
Tabelle 12:.....	46
Tabelle 13:.....	56
Tabelle 14:.....	58
Tabelle 15:.....	59
Tabelle 16:.....	61
Tabelle 17:.....	63
Tabelle 18:.....	65
Tabelle 19:.....	67
Tabelle 20:.....	69
Tabelle 21:.....	69
Tabelle 22:.....	74
Tabelle 23:.....	97
Tabelle 24:.....	98
Tabelle 25:.....	99
Tabelle 26:.....	111

Abbildungen

Abbildung 1: 11
Abbildung 2: 48
Abbildung 3: 49
Abbildung 4: 51
Abbildung 5: 52
Abbildung 6: 76
Abbildung 7: 77
Abbildung 8: 78
Abbildung 9: 79
Abbildung 10: 80
Abbildung 11: 81
Abbildung 12: 82
Abbildung 13: 83
Abbildung 14: 84
Abbildung 15: 100
Abbildung 16: 101
Abbildung 17: 101
Abbildung 18: 103

Diagramme

Diagramm 1: 39
Diagramm 2: 86
Diagramm 3: 87
Diagramm 4: 88
Diagramm 5: 89
Diagramm 6: 89
Diagramm 7: 90
Diagramm 8: 91
Diagramm 9: 92
Diagramm 10: 93
Diagramm 11: 94

10. Danksagung

Für die gute Betreuung und die Bereitstellung der Promotion möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. med. habil. Robert Sader, Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer und Plastische Gesichtschirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main herzlich danken.

Zudem möchte ich Herrn Prof. Dr. H.-M. Kvasnicka für die Übernahme des Zweitgutachtens danken.

Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Shahram Ghanaati für die hervorragende Betreuung während der Durchführung der Studie, der Anfertigung der Publikation und der Promotion, sowie Herrn Mike Barbeck für seine Hilfe bei der histologischen Auswertung aussprechen.

Ein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch meiner Familie für die mentale Unterstützung während des kompletten Studiums, der Promotion und meiner bisherigen beruflichen Laufbahn.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

.....

Name Jonas Lorenz

Schulbildung

.....

1992 - 1997 Grundschule Hacklberg, Passau
1997 - 2006 Auersperg Gymnasium, Passau
Abschluss: allg. Hochschulreife

Studium

.....

Oktober 2006 Beginn des Studiums der Zahnmedizin an
der Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt
März 2009 Ende des vorklinischen Studienabschnitts
mit Bestehen der zahnärztlichen
Vorprüfung (Note: 2)
Dezember 2011 Abschluss des Studiums der Zahnmedizin
(Note: 1)

Berufliche Laufbahn

.....

Oktober 2010 – Dezember 2011
Hilfswissenschaftlicher Mitarbeiter der
Poliklinik für zahnärztlichen Chirurgie
und Implantologie, Direktor: Prof. Dr.
Nentwig

11. Lebenslauf

Juni 2011 – Dezember 2013	Hilfswissenschaftlicher Mitarbeiter des Repair Labs der Pathologie der Universitätsmedizin Mainz
Juni 2012 – Dezember 2013	Allgemeinzahnärztliche Praxis Dr. Alterauge, Dortmund
Januar 2014 – dato	Weiterbildung zum Oralchirurg, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. Sader

Frankfurt am Main, 01.03.2014

(Jonas Lorenz)

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Histologische, histomorphometrische und klinische Vergleichsanalyse eines synthetischen und eines xenogenen Knochenersatzmaterials zur Sinusbodenaugmentation bei ehemaligen Tumorpatienten

in der Klinik für Mund- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie unter Betreuung und Anleitung von Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. med. habil Robert Sader mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Shahram Ghanaati ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Ghanaati S, Barbeck M, Lorenz J, Stuebinger S, Seitz O, Landes C, Kovács A, Kirkpatrick C, Sader R. Synthetic bone substitute material comparable with xenogeneic material for bone tissue regeneration in oral cancer patients: First and preliminary histological, histomorphometrical and clinical results. Ann Maxillofac Surg 2013;3:126-38.

Frankfurt am Main, 01.03.2014

(Jonas Lorenz)