

Aus der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Norbert R. Kübler

**Eine histomorphometrische Metaanalyse über verschiedene  
Augmentationsmaterialien bei der Sinusbodenelevation**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Melani Simonovska

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: PD Dr. Dr. J. Handschel

Korreferent: PD Dr. Dr. G. Giers

**Für meine Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Der externe Sinuslift.....	3
1.3	Augmentationsmaterialien.....	6
1.3.1	Osteogenese.....	7
1.3.2	Osteoinduktion.....	7
1.3.3	Osteokonduktion.....	8
1.3.4	Osseointegration.....	8
1.4	autogener Knochen (autograft).....	10
1.5	allogenes Knochenmaterial (allograft).....	13
1.6	xenogenes Knochenmaterial (xenograft).....	15
1.7	alloplastisches Knochenersatzmaterial (alloplast).....	16
1.7.1	Hydroxylapatit.....	18
1.7.2	$\beta$ -Tricalciumphosphat.....	18
1.7.3	Kalziumkarbonate.....	19
1.7.4	Glaskeramiken.....	19
1.8	Ziel der Arbeit.....	19
2	Material und Methode.....	20
3	Ergebnisse.....	28
4	Diskussion.....	35
5	Zusammenfassung.....	41
6	Literaturverzeichnis.....	43

7 Anhang .....	57
7.1 Verzeichnis der Tabellen .....	57
7.2 Verzeichnis der Abbildungen.....	57
7.3 Verzeichnis der Abkürzungen.....	58
8 Danksagung.....	59
9 Lebenslauf.....	60
10Publikation.....	61

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Die Insertion von Implantaten im posterioren Oberkieferalveolarfortsatzbereich gestaltet sich zum Einen aufgrund der Ausdehnung der Kieferhöhle und zum Anderen wegen der schlechten Knochenqualität oft schwierig. Durch die Einführung der Methode der Sinusbodenelevation und -augmentation, die erstmals 1980 von Boyne und James beschrieben wurde, eröffnete sich eine neue Möglichkeit, trotz anatomisch primär ungünstiger Voraussetzungen Implantate zu inserieren. Der so genannte Sinuslift ist heutzutage ein standardisiertes Operationsverfahren, das sich in den letzten 15 Jahren als Routineeingriff zur knöchernen Augmentation des atrophischen Oberkiefers vor der Insertion enossaler Implantate zur prothetischen Rehabilitation etabliert hat. Wo anfangs hauptsächlich mit autogenem Knochen, entweder von extra- oder intraoral gewonnen, gearbeitet wurde, gibt es heute bereits eine Fülle von verschiedenen Knochenersatzmaterialien und Kombinationsmöglichkeiten. Die Konsenskonferenz aus dem Jahr 1996 zeigte, dass viele Teilnehmer trotzdem glaubten, dass autogene Spenden am effektivsten seien (1).

Aufgrund der Bandbreite an Materialien, von denen manche bereits sehr gut untersucht und bewährt sind, ist es interessant ob autogener Knochen, der als Goldstandard bei der Augmentation gilt, seine Position immer noch behaupten kann oder ob es mittlerweile gleichwertige oder sogar bessere Materialien gibt, um fehlenden Knochen bei einer Sinusbodenelevation zu ersetzen. Um diese Frage wissenschaftlich korrekt zu beantworten, muss man sich nach den Kriterien der sogenannten „evidence-based medicine“ richten. Bei der Recherche für die vorliegende Arbeit fiel auf, dass sehr viele Studien und Berichte einen eher niedrigen Evidenzgrad aufwiesen und somit nur sehr wenig valide sind.

Die evidenzbasierte Medizin (EbM, engl. evidence-based medicine „auf Beweismaterial gestützte Heilkunde“) stellt einen Zweig der Medizin dar und fordert den gewissenhaften, ausdrücklichen und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Sie bezieht sich auf die Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen. Ihr Ziel ist es, die Qualität der veröffentlichten medizinischen Daten zu bewerten und damit auch zu verbessern (2).

Im Praxisalltag versteht man sie im engeren Sinne als eine Vorgehensweise medizinischen Handelns, individuelle Patienten auf der Basis der besten zur Verfügung stehenden Daten zu versorgen. Dies umfasst die systematische Recherche nach der relevanten Evidenz in der medizinischen Literatur für ein konkretes klinisches Problem, die kritische Beurteilung der Validität der Evidenz, die Bewertung der Größe des beobachteten Effekts sowie die Anwendung dieser Evidenz auf den konkreten Patienten mit Hilfe der klinischen Erfahrung und der Vorstellungen der Patienten.

Externe Evidenz lässt sich nach Validitätskriterien hierarchisch ordnen. Hierzu gibt es einige Klassifikationssysteme wie beispielsweise das Klassifikationssystem des Centre for Evidence-based Medicine in Oxford, die Einteilung von SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) oder das GRADE System. Letzteres wurde seit dem Jahr 2000 von einer internationalen Arbeitsgruppe mit dem Namen „GRADE Working Group“ (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) etabliert um die unterschiedlichen Klassifikationssysteme zu vereinheitlichen. Das neue GRADE System zur Bewertung der Evidenz und Formulierung von Empfehlungen gewinnt inzwischen international an Bedeutung.

In der Bewertung der externen Evidenz ergibt sich somit unter Berücksichtigung medizinischer, technischer und statistischer Methoden folgende Rangfolge der erkenntnistheoretischen Qualität von Information in absteigender Reihenfolge (3):

Tabelle 1: Evidenzstufen

Stufe	Evidenztyp
Ia	Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien
Ib	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien
Ic	Nicht randomisierte/nicht kontrollierte Interventionsstudien (wenn gut angelegt, sonst Grad IV)
IIa	Meta-Analyse von Kohortenstudien
IIb	Kohortenstudien
IIIa	Meta-Analyse von Fall-Kontroll-Studien
IIIb	Fall-Kontroll-Studien
IV	Nicht-analytische Studien (Querschnittsstudien, Fallbeschreibungen etc.) sowie Berichte/Meinungen von Expertenkreisen bzw. Konsensus-Konferenzen, in denen keine Härtegrade ausgesprochen werden, und/oder Erfahrung anerkannter Autoritäten

## 1.2 Der externe Sinuslift

1977 präsentierte Tatum (4) eine Methode um den Boden der Kieferhöhle zu augmentieren, welche von Boyne und James im Jahr 1980 (5) modifiziert wurde. Der externe Sinuslift ist heute eine gut erprobte und vorhersagbare Methode, um Knochen im posterioren Bereich der Maxilla zu gewinnen, und gehört mittlerweile zum Standardrepertoire eines Implantologen.

Eine ungenügende Knochendicke in der hinteren Region des Oberkiefers kann eine sofortige Implantatinsertion unmöglich machen (6). Diese kann durch Verlust der Oberkieferseitenzähne (Inaktivitätsatrophie), einem Knochenabbau infolge entzündlicher Faktoren wie z.B. parodontaler Läsionen sowie einer starken Pneumatisation der Kieferhöhle bedingt sein. Der Kieferknochen im Bereich des Sinus wird also sowohl von kaudal als auch von kranial resorbiert. Knochen, der keinen Belastungen ausgesetzt wird, wird atrophisch (7).

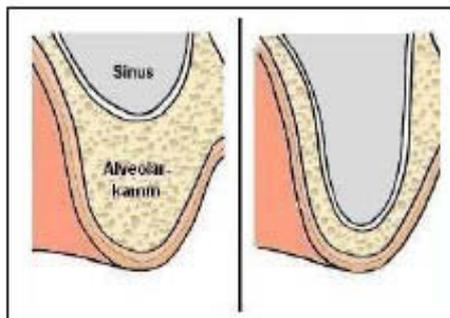
Bei einer ausgedehnten Kieferhöhle mit tiefen Rezessi ist die Knochendicke im ungünstigsten Fall nur noch auf die Kortikalis reduziert. In dieser Situation wäre eine

Implantatinsertion unmöglich, da ein Mindestknochenangebot von sechs bis acht Millimetern in der vertikalen erforderlich ist (8) (9) (1) (10). Durch die Augmentation des Sinusbodens mit Knochen bzw. Knochenersatzmaterialien, kann man genug Knochen generieren um eine ausreichende Verankerung der Implantate zu gewährleisten. Bislang sind schon einige Augmentationsmaterialien beim Sinuslift zum Einsatz gekommen so wie autogener Knochen (5) (11) (4), demineralisierter gefriergetrockneter Knochen (DFDBA) (12) (13), Hydroxylapatit (14),  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) (15), anorganischer deproteinierter boviner Knochen (16) und Kombinationen dieser und anderer (17).

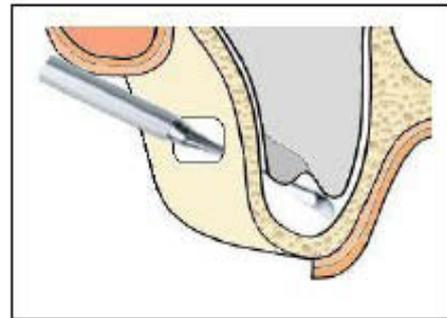
Bei der klassischen lateralen (oder externen) Sinusbodenaugmentation wird mit einer diamantierten Fräse oder dem Piezo-Skalpell ein Fenster in die faziale Kieferhöhlenwand gebohrt, wobei die Kieferhöhlenschleimhaut (die sog. Schneider'sche Membran) nicht perforiert werden sollte. Die Kieferhöhlenschleimhaut wird vorsichtig mittels Elevatorien durch das Fenster hindurch vom Knochen abgelöst und das Knochenfenster gleichzeitig nach antral eingeklappt. In dem so entstandenen Hohlraum wird nun Knochen oder Knochenersatzmaterial eingefüllt und vorsichtig in Richtung Kieferhöhle kondensiert. Abschließend wird die Schleimhaut wieder readaptiert. In aller Regel folgt eine Wartezeit von ca. 6 Monaten, in der das eingebrachte Material einheilt und knöchern integriert wird. Durch diese Prozedur erhält man ein stabiles Lager für eine Implantatinsertion. In einigen Fällen kann die Implantation zeitgleich mit der Augmentation erfolgen (Kammhöhe  $\geq 4$ mm) (1).

Präoperativ sollten akute und chronische Kieferhöhlenerkrankungen abgeklärt und therapiert werden um das Risiko eines Misserfolges zu minimieren.

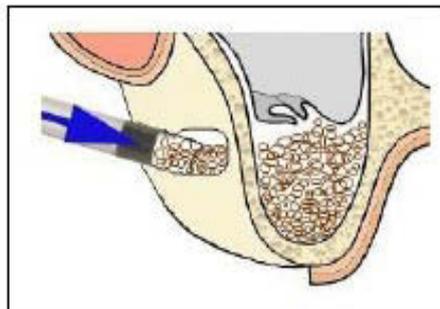
Abbildung 1: Vorgehensweise beim externen Sinuslift



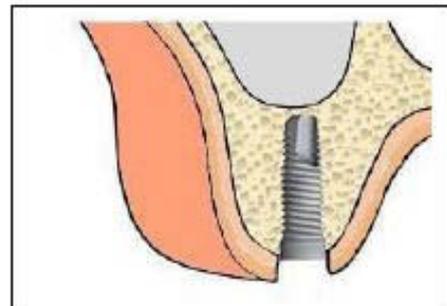
links: ein hoher Alveolarkamm, der genug Platz für eine Implantation bietet; rechts: zu geringes Knochenangebot aufgrund eines tiefen Sinus



Durch das Knochenfenster hindurch wird die Schneider'sche Membran vorsichtig mit einem Elevatorium angehoben.



Das Knochenersatzmaterial wird in den geschaffenen Hohlraum zwischen Knochen und Schneider'scher Membran eingefüllt.



Nachdem das Augmentationsmaterial verknöchert ist, ist es nun möglich ein Implantat einzubringen.

## 1.3 Augmentationsmaterialien

Abhängig von der Herkunft des Materials kann bei biologischem Ursprung von Knochenmaterialien und bei synthetischer Herstellung von Knochenersatzmaterialien gesprochen werden. Bei der Insertion des Materials ändert sich folglich auch die Nomenklatur, da bei biologischen Materialien eine *Transplantation* und bei synthetischen eine *Implantation* durchgeführt wird. Ein Transplantat ist also immer biologischen, ein Implantat dagegen synthetischen Ursprungs (18).

Man unterscheidet terminologisch autogene Transplantate (autografts), genetisch differente, humane Transplantate (allografts), bezüglich der Spezies differente Transplantate (xenografts) und artifizielle, biokompatible Transplantate (alloplasts).

Tabelle 2: Nomenklatur der Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien (19) (20) (21) (22) (18) (23) (24)

Nomenklatur der Insertion	Nomenklatur		Materialherkunft	Art des Materials
	alt	neu		
Transplantation von Knochen-material	autolog	autogen	gleiches Individuum	Knochen
	isolog	syngen	Spender und Empfänger sind genetisch identisch (eineieiige Zwillinge)	Knochen
	homolog	allogen	gleiche Spezies (keine genetische Übereinstimmung) (Mensch zu Mensch)	Knochen aus Knochenbanken (DFDBA, FDBA)
	heterolog	xenogen	verschiedene Spezies (Tier zu Mensch)	Knochen, Kollagen tierischen Ursprungs Hydroxylapatit
Implantation von Knochenersatz-material	alloplastisch	alloplastisch	synthetisch hergestellte Fremdmaterialien (anorganisch, biokeramisch, u.a.)	z.B. Kalziumphosphate, Kalziumkarbonate, Biogläser, Polymere, HA, $\beta$ -TCP

Der Mechanismus einer erfolgreichen Knochentransplantation ist verbunden mit vier Prozessen: der *Osteogenese*, der *Osteoinduktion*, *Osteokonduktion* und der *Osseointegration* (11) (25) (26) (27).

Nach Kent und Block (11) sollte das ideale Augmentationsmaterial osteokonduktiv, osteoinduktiv sowie volumenstabil sein.

### **1.3.1 Osteogenese**

Die Osteogenese bezeichnet die Neubildung, Formation und Entwicklung von Knochen durch im Transplantat überlebende osteogene Zellen, die die Knochenentwicklung aktivieren bzw. das Knochenwachstum beschleunigen.

### **1.3.2 Osteoinduktion**

Die Definition von Albrektsson und Johansson (25) beschreibt die Osteoinduktion als „einen Prozess, bei dem die Osteogenese induziert wird“. Sie kommt bei allen Knochenheilungsprozessen vor und stellt sogar den Hauptmechanismus bei der Knochenregeneration dar. Sie beinhaltet einen Vorgang bei dem undifferenzierte mesenchymale Zellen stimuliert werden und zu der Formation von Osteoprogenitorzellen und schließlich zu differenzierten Knochenzellen, also Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten, führt. Beispielsweise werden aus dem gespendeten Knochen extrazelluläre Flüssigkeit, nichtkollagene Proteine und Wachstumsfaktoren freigesetzt, die die Reparatur des Knochens aktivieren (28). Osteoinduktive Transplantate können also die Knochenregeneration provozieren und sogar bewirken, dass Knochen in Bereichen wächst, wo er üblicherweise nicht zu finden wäre (z.B. ektop in Muskulatur oder Fettgewebe) (29).

Eine bedeutsame Rolle spielen bei der Osteoinduktion auch die Bone Morphogenetic Proteins (BMPs). Die BMPs sind im organischen Anteil der Knochenmatrix enthalten und gehören zu der Transforming Growth Factor (TGF)- $\beta$ -Familie (26). Sie sind ein

Bestandteil des TGF- $\beta$ -Signalsystems, eines der grundlegenden Signalsysteme für die Kommunikation zwischen Zellen. Diese löslichen Glykoproteine haben die Fähigkeit als Wachstumsfaktoren die Knochenbildung anzuregen, indem sie die pluripotenten Stammzellen aktivieren. Sie werden natürlicherweise als Antwort auf ein Trauma oder beim Knochenremodeling freigesetzt. Es sind mittlerweile 15 verschiedene BMPs bekannt von denen BMP-2 und BMP-7 besonders von Interesse sind.

### **1.3.3 Osteokonduktion**

Die Osteokonduktion geschieht auf der Basis bereits vorhandener Knochenstrukturen. Einsprossende Gefäße aus dem angrenzenden Knochenlager benutzen das Transplantat als Leitstruktur. Der neugebildete Knochen lagert sich dem transplantierten Knochenhartgewebe auf oder ersetzt das degradierbare Material.

### **1.3.4 Osseointegration**

Dieser Begriff wurde erstmals von Brånemark und Albrektsson im Jahr 1981 beschrieben (30). Sie wird als direkter unter dem Lichtmikroskop nachweisbarer Kontakt von Knochen und Implantat definiert. Histologisch gesehen ist sie die direkte Verankerung eines Implantates durch anwachsendes Knochengewebe ohne fibröse Zwischenschicht. Die Osseointegration ist nicht als isolierter Prozess zu sehen, sie hängt vielmehr von der vorhergehenden Osteoinduktion und Osteokonduktion ab.

Diese Prozesse können am besten durch histologische Untersuchungen dokumentiert werden. So weit bekannt, gibt es nur eine geringe Anzahl von randomisierten klinischen Studien, um verschiedene Augmentationsmaterialien in Bezug auf die oben genannten histologischen Kriterien miteinander zu vergleichen. Deshalb sind die verfügbaren Studien meistens entweder Fallberichte (case reports), Fallserien (case series) oder retrospektive Studien.

Auf dem Markt konkurrieren sehr viele verschiedene Biomaterialien miteinander, weswegen das übergroße Angebot an Augmentationsmaterialien für den Anwender fast irreführend ist. Um angesichts der Vielfalt an unterschiedlichen Substanzen und Substanzkombinationen zur Effektivität Aussagen treffen zu können, wäre eine Klassifikation der Materialien wünschenswert. Aufgrund der Heterogenitäten ist eine Gruppierung z.B. nach der chemischen Zusammensetzung, dem Wirkmechanismus oder den Indikationsbereichen nicht sinnvoll. Daher verbleibt lediglich eine grobe Einteilung, die an den Ausgangsverbindungen und dem Herstellungsverfahren orientiert ist (31).

*Tabelle 3: Gruppierung der Knochenersatzstoffe (31) (32) (33), Herstellerinformationen*

<b>Biomaterialien/Knochenersatzstoffe</b>				
<b>biologisch, organisch</b>	<b>biologisch, anorganisch</b>	<b>synthetisch, anorganisch</b>	<b>synthetisch, organisch</b>	<b>Komposite</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mineralisierte Knochenmatrix</li> <li>• demineralisierte Knochenmatrix</li> <li>• extrahierte Knochenwachstumsfaktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natürliche anorganische Knochenmatrix (bovin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalzium-phosphatkeramiken</li> <li>• Hydroxyl-apatitkeramiken</li> <li>• Korallen, Algen</li> <li>• Biogläser, Glaskeramiken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• organische Polymere und deren Kombinationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenkeramikverbände</li> <li>• Mischungen aus den ersten Gruppen</li> </ul>

Die klinisch angewandten biologischen Knochenmatrizes haben ähnliche makro- und mikroporöse Strukturen wie die menschliche Spongiosa. Durch weitmaschige Poren wird das Einwachsen neuer Knochenformationen gefördert und im zeitlichen Verlauf bauen Osteoblasten und Osteoklasten das Material um (physiologisches Remodeling). Bei allen Knochenersatzmaterialien hat die Partikelgröße des Materials Einfluss auf die Integration in das Gewebe (Remodeling). Zu kleine Partikel (<120 µm) werden phagozytiert, d.h. verstoffwechselt und bieten deshalb nicht lange genug eine Platzhalter- oder Leitstruktur für die physiologisch nachwachsenden Gewebeanteile.

Die Größe der Partikel variiert je nach Hersteller zwischen 250 bis 2000  $\mu\text{m}$  (34), Herstellerinformationen). Das Oberflächenrelief dieser Partikel entscheidet über den knöchernen Einbau (bony ongrowth) wohingegen ihre innere Struktur den knöchernen Durchbau (bony ingrowth) des eingesetzten Materials bestimmt. Nur poröse Substrate können dieses gut gewährleisten. Hier entsteht jedoch ein Konflikt zwischen Porosität und der Mindeststabilität, die es vom Knochenersatzmaterial zu bieten gilt. Bezüglich der Dimensionierung (Porengröße, Porenkonnektivität) stellt die natürliche Knochenpongiosa eine Idealstruktur dar, an der sich die Entwicklungen und Verbesserungen der Materialien ausrichten (32).

Das Remodeling des Knochen substitutes wird durch viele Faktoren beeinflusst, z.B. durch die Qualität des Empfängerlagers und lokale mechanische Faktoren (mechanische Belastung oder Ruhe). Im besten Fall erfolgt die Resorption parallel zu den Remodelierungsvorgängen des Knochengewebes in gleicher Geschwindigkeit.

Knochenersatzmaterialien werden in Deutschland (und auch weltweit) von verschiedenen Herstellern in variablen Texturen, Größen und Formen angeboten. Es gibt Materialien in Pulverform, als Granulat, als Gel, schwammförmig oder im Block.

## **1.4 autogener Knochen (autograft)**

Der autogene Knochen wird gegenwärtig als Goldstandard zur Transplantation und Augmentation in der Mundhöhle und dem Kieferhöhlenboden betrachtet (20) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41). Autogener (auch autologer, eigener) Knochen wird dem Patienten an einer Stelle des Körpers entnommen um ihn an eine andere Stelle zu verpflanzen. Das bedeutet Spender und Empfänger sind hierbei identisch.

Wegen seiner osteogenetischen, osteoinduktiven und osteokonduktiven Potenz ist autogener Knochen das ideale Transplantatmaterial. Es ist am ehesten erfolgversprechend für die Knochenneubildung.

Bei autogenen Transplantaten findet eine aktive Knochenneubildung durch transplantierte Zellen nur dann statt, wenn das transplantierte Material induktive Proteine enthält, die eine Differenzierung von ortsständigen mesenchymalen Zellen in Knochenzellen bewirken. Diese bereits oben erwähnten induktiven Proteine (BMPs) sind von hoher Relevanz und in autogenem frischem Knochen enthalten. Die Einheilung des Knochens verläuft in mehreren Phasen. Dabei wird der Transplantatknochen anfangs von Osteoklasten resorbiert und nachfolgend von Osteoblasten sukzessive wieder aufgebaut. Es entsteht Geflechtknochen, welcher in der Reifungsphase in lamellären Knochen umgewandelt wird. Diese Einbauvorgänge bedingen einen Volumenverlust des Transplantates, weswegen stets ein anfänglicher Überschuss bei der Transplantation anzustreben ist. Eine weitere Resorption findet außerdem bei einer funktionellen Nichtbelastung des neuen Knochens statt. So kann dieser Knochen in den folgenden zwei bis fünf Jahren wieder zu 40% bis 100% resorbiert werden. Um dem entgegenzuwirken, sollte eine geplante Implantation nicht zu lange aufgeschoben werden. Den biologischen Vorteilen und der osteoinduktiven Funktion des autogenen Knochens stehen aber die limitierte, quantitative Verfügbarkeit und aufwendige Entnahme gegenüber.

Man kann bei den Transplantaten zwischen avaskulären und vaskulären Transplantaten unterscheiden, wobei hier lediglich auf die avaskulären eingegangen wird. Die Gewinnung von autogenem Knochen kann an verschiedenen Körperregionen erfolgen. Man unterscheidet enorale von extraoralen Donorregionen.

Als enorale Entnahmestellen im Unterkiefer sind geeignet:

- Symphysenregion
- Kieferwinkel
- Unterkieferrand
- Retromolarregion
- Tuberbereich
- umliegender Alveolarkamm (OP-Gebiet)
- Gaumen

- zahnlose Kieferabschnitte
- Exostosen
- Kinnregion

Extraorale Spenderregionen sind oft:

- anteriorer und posteriorer Beckenkamm
- Rippe
- Schädelkalotte
- Tibiakopf

Die intraorale Knochengewinnung kann unter Lokalanästhesie erfolgen und hinterlässt keine funktionell und ästhetisch beeinträchtigenden Narben.

Bei nur geringem Knochenbedarf können bei der Implantatbettbohrung auch die anfallenden Knochenespäne mit einem speziellen Sauger mit Knochenfilter aufgefangen werden.

Bei einer extraoralen Donorregion liegt hingegen ein größeres Knochenangebot vor (Tibia, anteriorer und posteriorer Beckenkamm) (42) (43). Eine Entnahme aus dem Beckenknochen ist also besonders zu empfehlen, wenn Knochen in größeren Mengen benötigt wird. Das Verfahren ist für den Patienten relativ schonend und kann sogar ambulant durchgeführt werden. Beckenspongiosa und -mark haben das größte osteogene Potential.

Ein negativer Aspekt ist die deutliche Eigenresorption der autogenen Spongiosa, die bis zu 50% des Knochenvolumens des Transplantates innerhalb der ersten sechs Monate der Einheilung umfassen kann (44). Weitere Nachteile sind der erforderliche Zweiteingriff zur Transplantatgewinnung und die besonders bei enoralen Entnahmestellen begrenzt verfügbare Menge Transferknochens. Mit möglichen Komplikationen bei der Knochenentnahme wie Weichteilinfektion, Osteomyelitis, Wund- und Knochenheilungsstörungen sowie Nachblutungen ist zu rechnen.

Der Vorteil von autogenen Spenden liegt im fehlenden Risiko einer Infektionsübertragung durch einen kranken Knochenspender. Eine Abstoßung des Transplantates durch immunologische Prozesse tritt nicht auf. Knochentransplantate können die Knochenquantität aber nicht die Knochenqualität erhöhen. Ihre Integration hängt vom Lagergewebe sowie von der mechanischen Ruhe ab.

*Tabelle 4: Zusammenfassung der Vor- und Nachteile autogenen Knochens*

<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• osteoinduktiv</li> <li>• osteokonduktiv</li> <li>• osseointegrativ</li> <li>• osseogen</li> <li>• keine immunologische Reaktion</li> <li>• keine Infektionsgefahr</li> <li>• keine Transplantatabstoßung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• limitierte, quantitative Verfügbarkeit</li> <li>• Resorptionsneigung</li> <li>• Komplikationen bei der Transplantathebung</li> <li>• erforderlicher Zweiteingriff zur Transplantathebung</li> </ul>

## **1.5 allogenes Knochenmaterial (allograft)**

Bei einer Allotransplantation stammt der transplantierte Knochen nicht vom Empfänger selbst sondern von einem Spender derselben Spezies, Spender und Empfänger sind also genetisch nicht identisch.

Allogene Knochenmaterialien werden in der Regel aus langen Röhrenknochen von verstorbenen oder lebenden Organspendern hergestellt (22) (45). Geprüfte, autorisierte Gewebekbanken bieten den menschlichen Leichenknochen als DFDBA oder FDBA an (24).

Das allogene Material wird durch Einfrieren bei einer Temperatur von minus 70° lyophilisiert, demineralisiert und irradiert. Bei der Lyophilisierung (=Gefriertrocknung) wird einem tiefgefrorenen Material im Hochvakuum durch Ausfrieren des Lösungsmittels die Flüssigkeit entzogen und als Endprodukt erhält man ein stabiles und poröses Material. Bei diesen Knochenaufbereitungsverfahren verlieren die Zellmembranen ihre antigenen Eigenschaften und das immunologische Sensibilisierungsrisiko nimmt ab. Die organische Knochengrundsubstanz, die nach Demineralisierung und Gefriertrocknung in der Knochenmatrix übrig bleibt, hat osteoinduktive Eigenschaften. Die auslösenden Faktoren sind die BMPs. Durch Autoklavieren des allogenen Knochens können diese allerdings verloren gehen, was zur Folge hat, dass mehr Zeit zur Knochenformation benötigt wird und außerdem weniger Volumen als bei einer autogenen Spende resultiert (34). Der lyophilisierte Knochen wird vom Körper mit Hilfe von Osteoklasten abgebaut und gleichzeitig mit neugebildetem Knochen wieder auf- bzw. durchgebaut, er dient also als Platzhalter.

Trotz Gefriertrocknung und Demineralisation, mit denen man die Antigenität und Infektionsgefahr allogener Transplantate bei korrekter Aufbereitung entscheidend reduzieren kann, ist eine Krankheitsübertragung und immunologische Reaktion nicht restlos auszuschließen (19).

Gefriergetrockneter Knochen kommt entweder demineralisiert (DFDBA= demineralized freeze-dried bone allograft) oder in nicht demineralisierter Form (FDBA= freeze-dried bone allograft) zur klinischen Anwendung. Er wird seit 1950 in der Orthopädie und seit den frühen 70er Jahren auch in der Parodontologie benutzt (19).

FDBA weist nach klinischer Applikation noch biologisch aktive Wachstums- und Differenzierungsfaktoren auf (46) (47). Bei der Lyophilisierung kann eine Inaktivierung von HIV nicht sichergestellt werden. Bei der Entkalkifizierung und zusätzlichen viruziden Behandlung (DFDBA) wird HIV hingegen sicher inaktiviert (48) (49). Das kumulative Risiko wird hierbei mit 1:1 600 000 angegeben (48). Durch Lyophilisierung wird die Antigenität vermindert (FDBA), bei zusätzlicher

Demineralisierung (DFDBA) wird in einigen Studien auch ein Funktionsverlust von Morphogenen (BMPs) beschrieben (50) (51) (52). Bei der osteoinduktiven Potenz von FDBA und DFDBA sind die Literaturangaben uneinheitlich (53) (54) (55) (51) (56) (57).

*Tabelle 5: Zusammenfassung der Vor- und Nachteile allogenen Knochens*

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• osteokonduktiv</li> <li>• höhere quantitative Verfügbarkeit</li> <li>• Vermeidung von Donormorbiditäten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mögliche Immunreaktion</li> <li>• mögliche Infektionsgefahr (HIV, Prionen)</li> <li>• Möglichkeit der Antigenität</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• fragliche Osteoinduktivität</li> </ul>	

## 1.6 xenogenes Knochenmaterial (xenograft)

Xenogene Materialien stammen von einer genotypisch vom Menschen verschiedenen Spezies ab (z.B. Rind, Schwein, Pferd). Sie werden durch einen Deproteinisierungsvorgang aus Tierknochen gewonnen und bestehen überwiegend aus Hydroxylapatit, der auch im menschlichen Knochen vorherrschenden anorganischen Komponente.

Der bekannteste Vertreter ist Bio-Oss® (Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz), ein Hydroxylapatit halbsynthetischen Ursprungs. Bio-Oss® ist in der wissenschaftlichen Literatur umfassend dokumentiert und stellt das meistverwendete Knochenersatzmaterial dar.

Wegen des bovinen Ursprungs von Bio-Oss® und der bekannten möglichen Krankheitsübertragung von Prionen, die beim Menschen für die Creutzfeldt-Jakob-

Erkrankung (spongiforme Enzephalopathie) verantwortlich sind, war dieses Material bis vor einigen Jahren noch umstritten und wurde als bedenklich eingestuft. Laut dem Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte besteht bei Bio-Oss® allerdings keine Gefahr einer Übertragung von Prionen (58).

Der anorganische Anteil bovinen Knochens zeigt nach chemischer Vorbehandlung, Sterilisation und Entproteinisierung als nicht immunogene, anorganische Matrix eine hohe Osteokonduktivität (59) (10). Es konnte eine Integration im zeitlichen Verlauf der Einheilung gezeigt werden.

*Tabelle 6: Zusammenfassung der Vor- und Nachteile xenogenen Knochens*

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• osteokonduktiv</li> <li>• freie Verfügbarkeit</li> <li>• Vermeidung von Donormorbiditäten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mögliche Immunreaktion</li> <li>• mögliche Infektionsgefahr</li> </ul>

## 1.7 alloplastisches Knochenersatzmaterial (alloplast)

Diese sind Biomaterialien, die entweder vollsynthetisch hergestellt oder durch ausgiebige physikalische oder chemische Bearbeitung xenogener Gewebearten bzw. Gerüstbausteine gewonnen werden (halbsynthetisch).

Man kann zwischen permanenten und degradierbaren synthetischen Materialien unterscheiden. Zu den permanenten zählen synthetische Hydroxylapatitkeramiken und zu den degradierbaren KEMs gehören die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tricalciumphosphate, nanopartikuläre Hydroxylapatitkeramiken, bioaktive Glaskeramiken und Kunststoffe

auf der Basis der  $\alpha$ -Hydroxysäure. Die Partikelgröße und die Porosität, die chemische Struktur und die Zusammensetzung der Stoffe spielt bezüglich der Resorptionsrate eine große Rolle (60).

Gewonnen aus denaturiertem Knochen und natürlicher, organischer Substanz (Korallen) stellen Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat etablierte, klinisch langfristig erfolgreiche Alloplasts dar (61) (62) (63). Diese Materialien zeichnen sich durch eine hohe Druck- und geringe Zugfestigkeit, ähnlich natürlichem Knochen, aus (60).

Alloplastische Knochenersatzmaterialien haben osseointegrative und osteokonduktive Eigenschaften. Sie können u.a. mit Vollblut, thrombozytenreichem Blutplasma (Platelet Rich Plasma = PRP) oder Stammzellen aus dem Knochenmark kombiniert werden.

Als osteokonduktive Materialien bieten sie eine Leitschiene für Endothelien, Kapillaren und nachfolgende Osteoprogenitor-Zellen zur de-novo-Knochenbildung unter Degradation bzw. Persistenz des eingebrachten alloplastischen Materials.

*Tabelle 7: Zusammenfassung der Vor- und Nachteile alloplastischen Materials*

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• osteokonduktiv</li> <li>• unbegrenzte quantitative Verfügbarkeit</li> <li>• keine Infektionsgefahr</li> <li>• Biokompatibilität</li> <li>• Haltbarkeit</li> <li>• keine Immunreaktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Osteoinduktion</li> <li>• keine Osteogenese</li> <li>• je nach Material nicht abbaubar</li> </ul>

### 1.7.1 Hydroxylapatit

Hydroxylapatit  $\text{Ca}_5 [\text{OH}(\text{PO}_4)_3]$  ist ein Mineral aus der Apatit-Pyromorphit-Gruppe. Es kommt natürlicherweise im menschlichen Knochen, Zahnbein und Zahnschmelz vor und bildet die Grundlage der Hartschmelze aller Wirbeltiere.

Das kristalline HA zur Augmentation (z.B. Osteograf®, Fa. Dentsply Friadent, Mannheim) wird synthetisch unter hydrothermalen Bedingungen als poröses Material hergestellt. Es ist druckstabil und wird kaum resorbiert.

Neben den bereits längerfristig etablierten HA-basierten KEM unter hauptsächlichlicher Verwendung von gesintertem HA, sind aktuell Materialien, basierend auf ungesintertem HA, in Pastenform verfügbar (nanopartikuläre HA).

### 1.7.2 $\beta$ -Tricalciumphosphat

Heute stehen sogenannte phasenreine Tricalciumphosphatkeramiken  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  zur Verfügung, das bedeutet, dass sie zu >99,6% aus Tricalciumphosphat bestehen. Tricalciumphosphatkeramiken sind nicht so druckfest wie Hydroxylapatitkeramiken. Sie werden synthetisch hergestellt und sind als Granulat verfügbar. Sie weisen eine Mikro- und Makroporosität auf, sind osteokonduktiv wirksam und resorbierbar.

Das TCP liegt in zwei Gitterformen ( $\alpha$  und  $\beta$ ) vor, wobei  $\alpha$ -TCP aus  $\beta$ -TCP durch Erhitzen auf mehr als 1125 °C hergestellt wird und die Hochtemperaturphase darstellt. Das  $\beta$ -TCP gilt als die stabilere Phase bei Raumtemperatur, hat aber dafür eine geringere Löslichkeit als das  $\alpha$ -TCP.

Im Handel ist es beispielsweise unter den Namen Cerasorb® und Cerasorb M® (Fa. Curasan, Kleinostheim), BioResorb® (Fa. Biovision, Ilmenau) etc. verfügbar.

### **1.7.3 Kalziumkarbonate**

Als KEM verwendete Derivate des Korallins bestehen aus von Korallen abgeschiedenem Kalziumkarbonat unterschiedlicher dreidimensionaler Struktur und Porosität (64) (65) und bieten damit eine optimale Matrix für den knöchernen Durchbau (*bony ingrowth*) (66).

Im Handel ist es u.a. als Frios® Algipore (Fa. Dentsply Friadent, Mannheim) bekannt.

### **1.7.4 Glaskeramiken**

Die als KEM eingesetzten Biogläser (z.B. Biogran™, Fa. Biomet 3i; PerioGlas®, NovaBone Products LLC) sind amorphe ("gestaltlos"), nicht kristalline und nicht poröse Materialien. Hauptbestandteile sind Kalziumsalze, Phosphate und Siliziumoxid (67). Eine Degradation findet nach klinischer Applikation nicht statt.

## **1.8 Ziel der Arbeit**

Das Ziel dieser Studie ist es, mit der vorhandenen Literatur eine Metaanalyse zu erstellen, die evidenzbasierte Daten über Augmentationsmaterialien beim Sinuslift liefert und so den Behandlern hilft, eine geeignete und wissenschaftlich begründete Wahl des Materials zu treffen. Dabei liegt der Hauptfokus auf den histologischen Umbauprozessen im augmentierten Sinusareal.

## 2 Material und Methode

Die wissenschaftliche Literatur im Zeitraum von 1995-2005 wurde gesichtet, sortiert und ausgewertet, um in einer Metaanalyse eine evidenzbasierte Aussage treffen zu können.

Eine Metaanalyse ist eine Zusammenfassung von verschiedenen Primäruntersuchungen zu einem wissenschaftlichen Forschungsgebiet. Sie vergleicht die Ergebnisse verschiedener Studien mit statistischen Mitteln. Die einzelnen Ergebnisse inhaltlich gleicher Studien werden zusammengefasst, um zu untersuchen ob ein Effekt vorliegt und wie groß dieser ist.

Es wurde eine Pubmed -Literaturrecherche unter Auswertung der Literatur von 1995 bis 2005 in der National Library of Medicine ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) durchgeführt.

Für die Suche wurden die Schlagwörter „sinus AND augmentation AND bone substitute NOT review NOT in vitro“ eingegeben. Die Suche wurde außerdem begrenzt auf alle deutschen und englischen Studien, die Untersuchungen am Menschen beinhalten. Tierstudien wurden nicht berücksichtigt.

Nach dieser ersten groben Filterung blieben 120 verwertbare Publikationen übrig, die für die Auswertung herangezogen werden konnten.

Als Ausschlusskriterien wurden Interviews, Editorials oder Reviews und in vitro Studien festgelegt. Um die Ergebnisse noch weiter zu spezifizieren, wurden zusätzliche Einschlusskriterien bestimmt:

- externer Sinuslift
- mindestens 3 Studien pro Knochenersatzmaterial
- deutsche und englische Studien
- nur humane Studien
- das „total bone volume“ wird in der Studie untersucht

Da manche Materialien wie zum Beispiel Bioglas oder Algipore nur in ein bis zwei Studien untersucht worden sind, war die Datenlage zu gering um aussagekräftige Ergebnisse in einer Metaanalyse zu erhalten. Auf Grund dessen lag der Fokus auf Materialien, die in mindestens 3 Studien untersucht wurden. Für die Metaanalyse wurden folgende Materialien und Kombinationen dieser ausgewählt:

1. **autogener Knochen**
2. **anorganischer deproteinierter boviner Knochen (Bio-Oss®, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz)**
3. **allogenes Knochenersatzmaterial (DFDBA=demineralized freeze-dried bone) (16)**
4. **Hydroxylapatit (HA)**
5. **β-Tricalciumphosphat (β-TCP)**

*Tabelle 8: Auswahl der auswertbaren Studien durch Ein- und Ausschlusskriterien*

<b>Kriterien</b>	<b>Studien, die das Kriterium nicht erfüllen</b>	<b>Verbleibende Studien</b>
nach initialer Literaturrecherche		120
englisch oder deutsch	4	116
nur humane (keine Tierstudien)	4	112
keine Interviews/Editorials	6	106
nur <u>externer</u> Sinuslift	25	81
Materialien, die in mindestens 3 Studien vorkommen ( autogener Knochen, DFDBA, HA, β-TCP, Bio-Oss oder Kombinationen dieser)	16	65
tbv ist evaluierbar	35	30

Der Zielparameter in den Studien war das total bone volume (Angabe in % mit Standardabweichung). Das total bone volume (tbv) ist eine histomorphologische Größe, bei der der durchschnittliche Knochenanteil morphometrisch in histologischen Präparaten bestimmt und in Prozent angegeben wird (68). Aufgrund der teils abweichenden Interpretation des tbv bei verschiedenen Autoren, musste das tbv für eine adäquate Vergleichsmöglichkeit erst einmal klar definiert werden. Es sollte die gesamte Knochenhartsubstanz ohne Markräume und Bindegewebe beinhalten. In den meisten Untersuchungen wurde dieser Wert konkret angegeben, in manchen Fällen musste er erst aus den Angaben berechnet werden.

Es blieben insgesamt 30 verwertbare Studien übrig, die die bisherigen Kriterien erfüllten (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (15) (85) (86) (87) (68) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (s. Tab.8).

Um die verschiedenen Kombinationen von Bio-Oss® mit autogenem Knochen zu standardisieren und die Auswertung so zu vereinfachen, wurden alle Mischungen größer gleich 80% Bio-Oss® zu 20% Knochen in die Bio-Oss® Gruppe eingeordnet, 1:1 Mischungen in die Gruppe Bio-Oss®+autogener Knochen.

Einige Studien unterschieden zwischen lamellärem Knochen und Geflechtknochen. Hier wurden die Werte addiert. Andere Studien untersuchten wiederum laterale und tiefe Proben. Diese Werte wurden für die Metaanalyse gemittelt.

Um die Qualität der einzelnen Studien in die statistische Analyse einfließen zu lassen, wurde ein Validitätsranking erstellt. Dabei wurden Punkte für verschiedene Gütekriterien vergeben (Tab.9).

Tabelle 9: Validitätsranking der Studien

<b>Validitätsranking</b>	
prospektiv	3
retrospektiv	2
case report	1
Patientenzahl > 20	1
Patientenzahl < 20	0
follow up $\geq$ 1 Jahr	1
follow up < Jahr	0
Studien mit tbv $\pm$ SD	1
Studien mit tbv ohne SD	0

Berücksichtigt wurden die Art der Studie (prospektiv, retrospektiv, case report), die Patientenzahl, das Follow-up und da einige Autoren keine Standardabweichung für das tbv angaben, wurde noch zwischen Studien mit und ohne Standardabweichung unterschieden.

Statt der Patientenzahl gaben 3 Studien die Zahl der Biopsien an. Einige untersuchten die Knochenersatzmaterialien im split mouth design und konnten so zwei Werte für zwei verschiedene Materialien bei einem Patienten liefern (rechter und linker Sinus). Diese Werte wurden unter der Kategorie „Patientenzahl“ eingeschlossen.

Eine Voraussetzung für die statistische Analyse ist die Angabe von Durchschnittswerten und der Standardabweichung (Kriterium I: kein Durchschnittswert oder SD) (90). Dies trifft allerdings nicht auf Fallberichte zu (Kriterium II: kein Fallbericht). Deshalb müssen Studien, die eine dieser zwei Kriterien erfüllen von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden (s. Tab. 10). Wenn eine Metaanalyse für ein spezifisches Augmentationsmaterial sich nur auf ein oder zwei Studien stützt, würde das Ergebnis nur die Resultate der einzelnen Studien widerspiegeln. Folglich müssen Materialien mit nur ein oder zwei Berichten ausgeschlossen werden (Kriterium III:

mehr als 3 Berichte). Die Tabelle 10 zeigt die Zahl der verbliebenen Studien bzw. Beobachtungen nach Anwendung dieser drei Kriterien.

*Tabelle 10: Selektion der evaluierbaren Materialbeobachtungen durch 3 Ausschlusskriterien. Die vier dick umrandeten Werte stehen für Materialien mit mindestens drei Beobachtungen (Kriterium III)*

Material	Beobachtungen insgesamt	Kriterium I: kein Durchschnittswert oder SD	Kriterium II: einzelner Fallbericht	Kriterium I oder II	verbleibende Materialbeobachtungen
Algipore®	1	0	0	0	1
Bio-Oss®	18	4	3	5	<b>13</b>
BioOss®+autogen (50:50 bis 80:20)	8	0	0	0	<b>8</b>
DFDBA	1	1	0	1	0
HA	3	1	0	1	2
autogen	13	3	5	4	<b>9</b>
autogen+DFDBA 50:50	1	0	0	0	1
autogen+HA 50:50	1	0	0	0	1
β-TCP	7	1	1	1	<b>6</b>
<b>Σ</b>	<b>53</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>18</b>	<b>41 (36)</b>

Es wurden Excel Arbeitstabellen erstellt um die spezifischen Parameter aufzulisten. Die Tabelle beinhaltet neben Autorennamen und Publikationsjahren die Anzahl der untersuchten Patienten, die verwendeten Augmentationsmaterialien, Biopsiezeitpunkt/Einheilphase, die Angabe des total bone volume (in % mit SD) sowie die Punktzahl für die Gütekriterien (s. Tab. 11).

Für die statistische Analyse wurden die Daten abhängig von der Zahl der Beobachtungen in jeder Studie gewichtet. Außerdem wurde eine gewichtete ANOVA (=analysis of variance) mit Random-Effects-Modell und alpha-Adjustierung nach

Tukey-Kramer für Post-hoc Tests benutzt, um statistisch signifikante Unterschiede zu finden. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mit  $p < 0.05$  angegeben.

*Tabelle 11: Liste der durchsuchten Artikel (n = number of patients, QF= Quality factor s.Tab 9.)*

<b>Authors</b>	<b>year of publication</b>	<b>grafting material</b>	<b>mean healing time (months)</b>	<b>n</b>	<b>TBV (%)</b>	<b>SD</b>	<b>QF</b>
Artzi Z. et al.	2001	Bio-Oss	12.00	10	32.20	8.150	5
Artzi Z. et al.	2001	HA	12.00	10	42.10	10.010	5
Artzi Z. et al.	2002	Bio-Oss	12.00	10	43.61	8.601	5
Artzi Z. et al.	2003	HA	12.00	10	32.95	7.991	5
Artzi Z. et al.	2005	Bio-Oss	12.00	12	45.60	10.900	5
Artzi Z. et al.	2005	$\beta$ -TCP	12.00	12	32.00	8.400	5
Boeck-Neto RJ. et al.	2002	autogen+DFDBA	10.00	5	50.46	16.290	4
Boeck-Neto RJ. et al.	2002	autogen+HA	10.00	5	46.79	8.560	4
Degidi M. et al.	2004	Bio-Oss+autogen	6.00	12	38.80	3.200	4
Froum SJ. et al.	2002	Bio-Oss	7.25	2	16.00	4.243	2
Froum SJ. et al.	2002	Bio-Oss	11.00	1	32.00	.	2
Fugazotto PA. et al.	2003	Bio-Oss	6.88	26	52.85	19.605	5
Fugazotto PA. et al.	2003	Bio-Oss	12.50	5	68.80	7.400	5
Hallman M. et al.	2001	Bio-Oss+autogen	7.00	16	24.70	16.901	4
Hallman M. et al.	2001	Bio-Oss+autogen	30.00	12	50.70	22.800	5
Hallman M. et al.	2002	Autogen	12.50	11	37.70	31.300	5
Hallman M. et al.	2002	Bio-Oss	14.75	10	39.90	8.000	5
Hallman M. et al.	2002	Bio-Oss+autogen	12.50	11	41.70	26.600	5
John HD. et al.	2004	Autogen	5.50	4	53.50	2.520	4

John HD. et al.	2004	Bio-Oss	5.50	21	29.52	7.430	5
John HD. et al.	2004	Bio-Oss+autogen	5.50	13	32.23	6.860	4
Karabuda C. et al.	2001	Bio-Oss	6.00	5	50.00	.	3
Karabuda C. et al.	2001	DFDBA	6.00	1	72.50	.	3
Karabuda C. et al.	2001	HA	6.00	3	27.50	8.660	4
Ozyuvaci H. et al.	2003	Bio-Oss	7.00	44	47.50	0.945	5
Ozyuvaci H. et al.	2003	$\beta$ -TCP	7.00	44	52.50	0.945	5
Proussaefs P. et al.	2003	Bio-Oss	11.00	5	34.40	10.810	4
Scarano A. et al.	2004	Bio-Oss	53.00	1	38.00	.	2
Schopper C. et al.	2003	Algipore	7.00	26	23.00	8.300	5
Szabo G. et al.	2001	Autogen	6.00	4	37.05	8.842	4
Szabo G. et al.	2001	$\beta$ -TCP	6.00	4	29.37	10.568	4
Szabo G. et al.	2005	Autogen	6.00	20	38.34	7.400	5
Szabo G. et al.	2005	$\beta$ -TCP	6.00	20	36.47	6.900	5
Tadjoedin ES et al.	2000	Autogen	5.00	9	42.28	3.251	4
Tadjoedin ES et al.	2000	Autogen	16.00	1	45.07	.	4
Tadjoedin ES et al.	2002	Autogen	5.00	2	40.05	1.061	4
Tadjoedin ES et al.	2002	Autogen	15.00	1	41.70	.	4
Tadjoedin ES et al.	2003	Autogen	5.00	1	37.30	.	2
Tadjoedin ES et al.	2003	Bio-Oss	8.00	1	22.90	.	2
Tadjoedin ES et al.	2003	Bio-Oss+autogen	6.33	3	29.57	4.508	3
Trisi P. et al.	2003	Bio-Oss+autogen	15.33	9	44.38	8.575	5
Turunen T. et al.	2004	Autogen	6.75	14	25.10	7.200	4
Turunen T. et al.	2004	Autogen	13.75	4	25.10	6.300	5
Valentini P. et al.	2000	Bio-Oss	6.00	3	21.08	7.250	4

Valentini P. et al.	2000	Bio-Oss	12.00	3	27.55	4.880	5
Wallace SS. et al.	2005	Bio-Oss	8.00	153	15.53	8.023	5
Yildirim M. et al.	2000	Bio-Oss	7.00	11	14.70	5.000	4
Yildirim M. et al.	2001	Bio-Oss+autogen	7.75	12	18.90	6.400	4
Zerbo IR. et al.	2001	$\beta$ -TCP	8.00	1	20.00	.	1
Zerbo IR. et al.	2004	Autogen	6.00	5	41.00	10.000	4
Zerbo IR. et al.	2004	$\beta$ -TCP	6.00	9	17.00	5.000	4
Zijderveld SA. et al.	2005	Autogen	6.00	5	41.00	10.000	4
Zijderveld SA. et al.	2005	$\beta$ -TCP	6.00	9	17.00	5.000	4

### 3 Ergebnisse

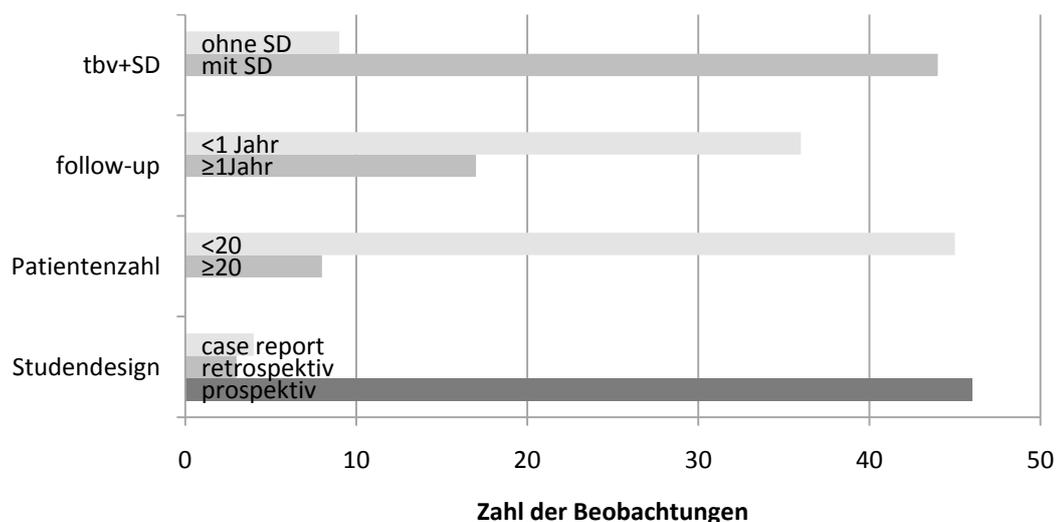
Nach der initialen Literaturrecherche wurden 120 Artikel identifiziert. Vier von diesen 120 waren weder auf Englisch noch auf Deutsch veröffentlicht worden und weitere vier waren Tierversuchsstudien. Somit mussten diese für die Auswertung ausgeschlossen werden. Weiterhin handelte es sich bei sechs Artikeln um Interviews bzw. Editorials, welche ebenfalls nicht herangezogen wurden. Ein maßgebender Punkt war, dass die Studie den externen Sinuslift thematisiert. Bei 25 der bisherigen 106 Artikel war dies nicht der Fall. Da die Studien teilweise sehr unterschiedliche Materialien untersuchten und einige von diesen in nicht ausreichend repräsentativer Anzahl ( $\geq 3$ ) vorkamen, konnten lediglich fünf Materialien zur Datenanalyse herangezogen werden. Durch dieses Kriterium reduzierten sich die Studien nochmals um 16. Um die Ergebnisse der Studien einheitlich auswerten zu können, wurde als Zielparame-ter das total bone volume festgelegt. Das bedeutet, dass dieser histomorphologische Parameter explizit in der Studie benannt wurde oder zu berechnen war. Nur 30 von 65 Studien erfüllten dieses letzte Kriterium und wurden schließlich in die Metaanalyse einbezogen (Tab. 11). In vielen dieser 30 Studien werden mehrere Materialien beschrieben. Insgesamt konnten 53 verschiedene Beobachtungen bezüglich des Augmentationsmaterials ausgemacht werden. 26 Studien zeigten einen hohen Evidenzgrad (prospektiv), eine Studie einen mittleren (retrospektiv) und 3 Stück einen niedrigen (z.B. Fall-berichte) (s. Tab. 12).

*Tabelle 12: Verteilung der Studien und der Materialbeobachtungen*

	$\Sigma$	Fallbericht	retrospektive Studie	prospektive Studie
Studien	30	3	1	26
untersuchte Augmentations- materialien in diesen Studien	53	4	3	46

Um die Studien im Hinblick auf deren Qualität zu bewerten, wurde ein Validitätsranking festgelegt (Tab. 9). Dieses beurteilt Studiendesign, Dauer der Untersuchung, Patientenzahl und Angabe der Standardabweichung des Ergebnisses. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der 53 Beobachtungen in den Studien auf die einzelnen Gütekriterien. Bezüglich des Studiendesigns fanden sich 46 prospektive, 3 retrospektive Beobachtungen und 4 Fallberichte (case report) (siehe auch Tabelle 12). 45 Beobachtungen arbeiteten mit Patientenzahlen unter 20, 8 mit mehr als 20. 36 der Beobachtungen wurden in den Studien bis zu einem Jahr nachverfolgt. Bei den restlichen 17 ging das follow-up über ein Jahr hinaus. Alle Beobachtungen hatten als Zielparameter das total bone volume, manchmal allerdings ohne Standardabweichung (9 Beobachtungen).

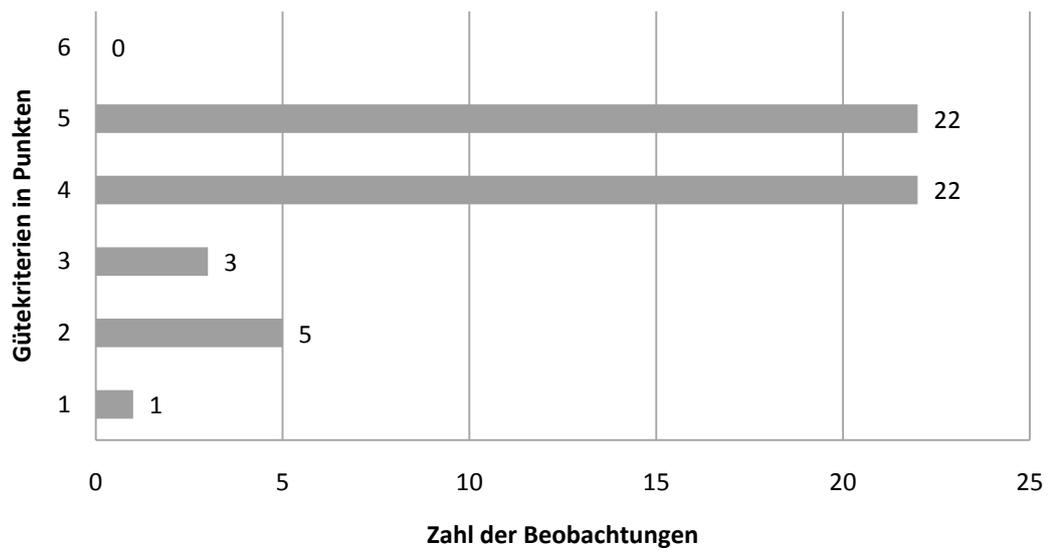
Abbildung 2: Verteilung der Beobachtungen mit Hilfe der Gütekriterien



Bei der Summierung aller möglichen Punkte für die Gütekriterien ergibt sich ein Schwerpunkt bei 4 bis 5 Punkten. 83% der Beobachtungen haben mehr als die Hälfte der höchstmöglichen Punktzahl erreicht. Keine Beobachtung erhielt die volle und nur

eine Beobachtung die niedrigste Punktzahl. Qualitativ liegen Studiendesign und Aufbau also im mittleren Bereich.

Abbildung 3: Auswertung der Literatur nach den Gütekriterien (höchstmögliche Punktzahl ist 6)



Das Beobachtungsintervall lag bei 16 der 26 prospektiven Studien deutlich unter einem Jahr. Die übrigen 10 prospektiven Studien hatten maximal 11 Patienten je Untersuchungsgruppe und zudem ein maximales Beobachtungsintervall von 15 Monaten.

In keiner Studie wurde eine allergische Reaktion oder eine Infektion durch das augmentierte Material beschrieben.

Die Gewichtung des tbv gegen den Biopsiezeitpunkt zeigt die zeitliche Entwicklung des Knochenvolumens (Abb. 4). Die Metaanalyse brachte für autologen Knochen nach 3-6 Monaten im Mittel die höchsten tbv-Werte hervor. Nach einem Jahr waren die Mittelwerte aller drei Gruppen vergleichbar.

Während Bio-Oss®, Bio-Oss®+autogen und  $\beta$ -TCP einen steilen Anstieg vorweisen, erkennt man interessanterweise beim autogenen Knochen (ohne zusätzliches Knochenersatzmaterial) ein abfallendes tbv über die Zeit. Der zeitliche Anstieg des tbv in der Bio-Oss® Gruppe ist als statistisch signifikant zu werten.

In Abbildung 4 lassen sich deutlich zwei Häufungen erkennen: die erste Kumulation liegt bei 4-9 Monaten nach initialer Operation und die Zweite findet sich ab 9 Monaten. Um das tbv der jeweiligen Augmentationsmaterialien zu vergleichen, wurden die Durchschnittswerte für diese zwei Anhäufungen berechnet. Um die Studienergebnisse in Bezug auf die Zahl der Beobachtungen und der Standardabweichung zu gewichten, wurden die „normalen“ sowie die angepassten Mittelwerte berechnet. In einer relativ frühen Phase nach der Implantation zeigt autogener Knochen die höchsten tbv-Werte. Diese sind statistisch signifikant (Abb. 5). Nach einiger Zeit allerdings nähern sich die verschiedenen tbv-Werte einander an. Nach 9 Monaten kann man keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr bezüglich des Augmentationsmaterials feststellen (Abb. 6). Trotzdem gibt es eine stärkere Tendenz, dass Bio-Oss® gemischt mit autogenem Knochen die höchsten tbv-Werte erreicht.

Abbildung 4: Korrelation des tbv und der Zeit nach Augmentation. Die Größe der Blasen entspricht der relativen Gewichtung des Wertes.

schwarz: Bio-Oss                      rot: Bio-Oss + autogener Knochen  
blau: autogener Knochen            grün:  $\beta$ -TCP

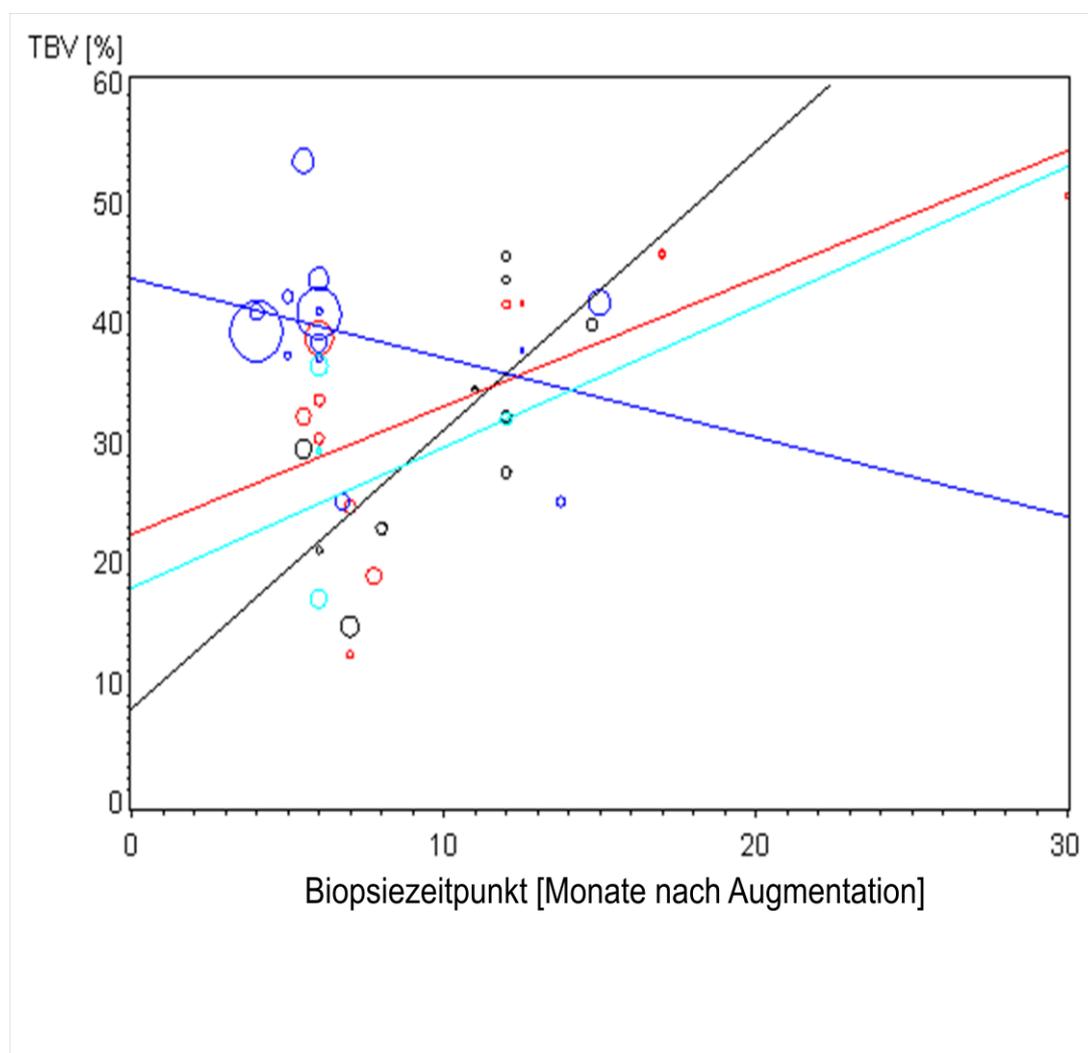


Abbildung 5: tbv nach 4 bis 9 Monaten. Gezeigt werden die Werte und die Standardabweichung des gewichteten Durchschnitts. Die gestrichelten Linien markieren die statistisch signifikanten Unterschiede.

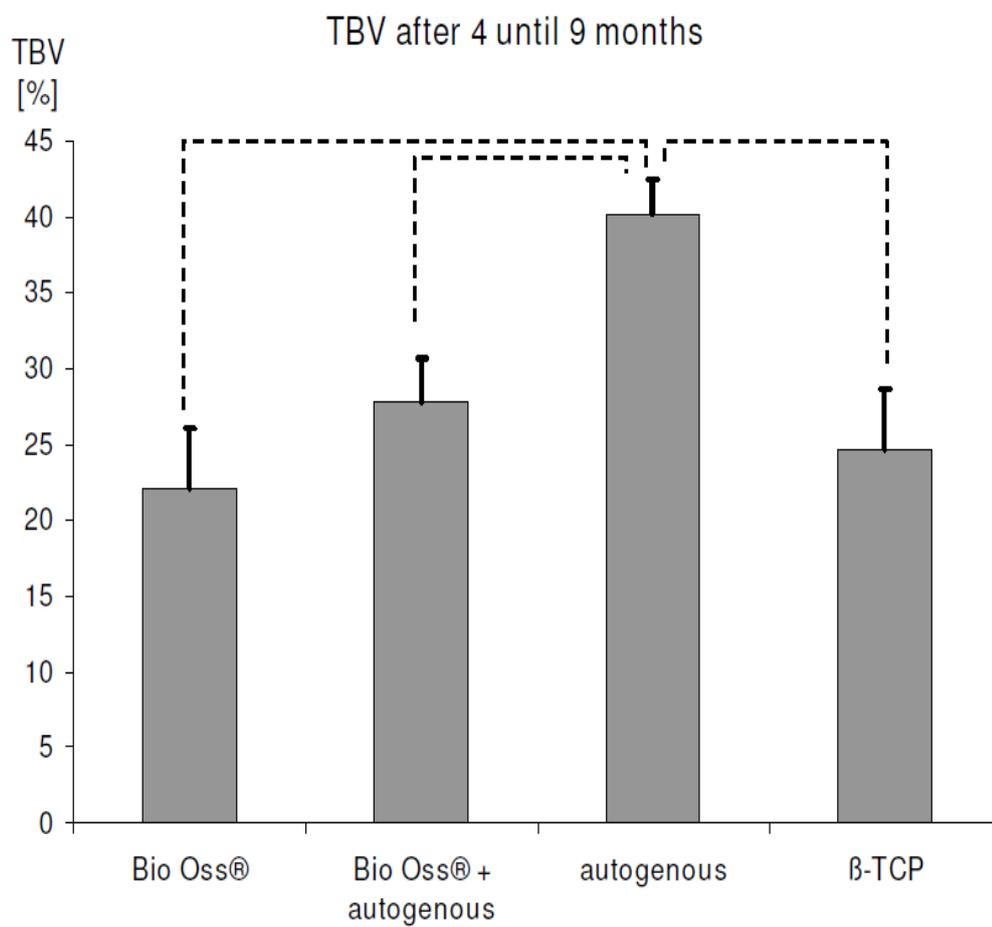
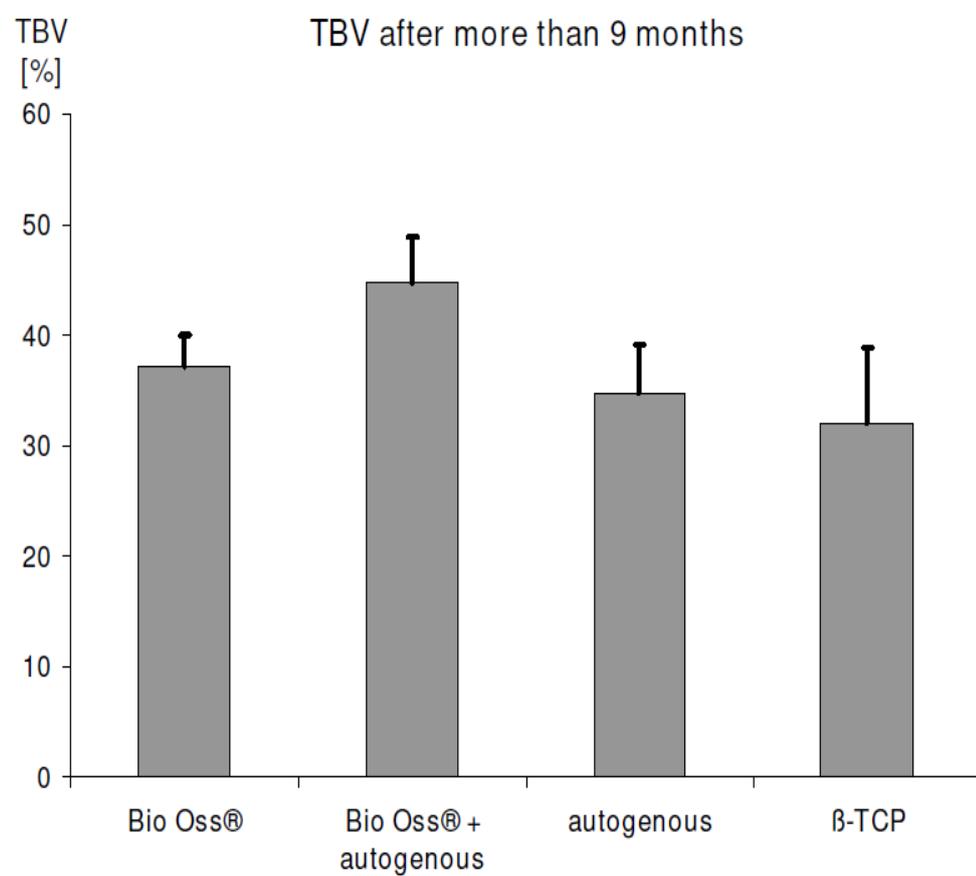


Abbildung 6: tbv nach mehr als 9 Monaten. Gezeigt werden die Werte und die Standardabweichung des gewichteten Durchschnitts. Es gibt zu diesem Zeitpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Materialien.



## 4 Diskussion

Die externe Sinusbodenaugmentation hat sich als sehr effektive Methode erwiesen, um neuen Knochen im posterioren zahnlosen Oberkiefer zu erzeugen. Aufgrund der Resorption des Kieferkamms infolge Zahnverlusts (97), gibt es oft kein ausreichendes Knochenangebot zur Insertion von Implantaten in dieser Region (98). Durch Elevation und Augmentation des Sinusbodens lässt sich wieder ein gutes knöchernes Implantatlager herstellen (5) (4). Der patienteneigene, autogene Knochen ist wegen seiner osseointegrativen, osteogenetischen, osteoinduktiven und osteokonduktiven Eigenschaften bislang das ideale Transplantatmaterial und stellt deshalb den Goldstandard bei der Knochenregeneration dar (1).

Leider bringt die Entnahme autogenen Knochens viele Nachteile mit sich (99). So braucht es einen zusätzlichen operativen Eingriff zur Transplantathebung, bei dem es zu Komplikationen und Beeinträchtigungen am Entnahmeort kommen kann (z.B. Beckenkamm). Weiterhin ist der autogene Knochen nur in begrenztem Volumen verfügbar.

Aus diesen Gründen gibt es heutzutage eine Vielzahl an Knochenersatzmaterialien. Einige gängige Alternativen, die auch Gegenstand dieser Metaanalyse sind, sind z.B. demineralisierter gefriergetrockneter Knochen (DFDBA), Hydroxylapatit (HA),  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) und anorganischer deproteiniertes bovines Knochen (Bio-Oss®) (16).

Augmentationsmaterialien können neuen Knochen durch die Mechanismen der Osteogenese, Osteoinduktion und Osteokonduktion ermöglichen. Während die Osteogenese die Neubildung und Formation von Knochen durch im Transplantat überlebende osteogene Zellen beschreibt (autogener Knochen, Distraktionsosteogenese (100)), stellt die Osteoinduktion einen Prozess dar, bei dem durch bestimmte morphogene Faktoren undifferenzierte mesenchymale Zellen in differenzierte osteogene Zellen umgewandelt werden (101) (86). Die Osteokonduktion bewirkt ein Aussprossen von Gefäßen und osteogenen Zellen aus angrenzendem

Knochengewebe in das Augmentat (86), welches als Leitstruktur dient. Knochenersatzmaterialien weisen in der Regel lediglich 2 der 4 Charakteristika des idealen Knochentransplantats auf: Sie sind osseointegrativ und osteokonduktiv wirksam, sehr selten osteoinduktiv (z.B. in Kombination mit Wachstumsfaktoren).

Auf der Basis dieser Mechanismen stellt sich die Frage, welches dieser alternativen Knochenaufbaumaterialien bei der Sinusbodenaugmentation aus histologischer Sicht am geeignetsten ist.

Dazu wurde die entsprechende Fachliteratur mit Hilfe einer Metaanalyse ausgewertet. Eine Metaanalyse ermöglicht eine Zusammenfassung von verschiedenen Untersuchungen zu diesem Thema, wobei die Einzelergebnisse inhaltlich homogener Primärstudien zusammengefasst werden. Zu Beginn stehen die genaue Definition und Eingrenzung der Fragestellung, Zielparameter sowie Ein- und Ausschlusskriterien. Mit diesem Hintergrund werden die Daten in einer systematischen und möglichst erschöpfenden Literaturrecherche erhoben. Die Informationen werden elektronisch aufbereitet und statistisch ausgewertet, um sie anschließend in Bezug auf die Fragestellung zu interpretieren. Je mehr Studien in die Metaanalyse einfließen, umso repräsentativer und evidenter ist das Ergebnis. Durch die Festlegung strenger Kriterien für die Auswahl der Primärstudien ist sie zwar sehr objektiv, was aber gleichzeitig bedeutet, dass viele Studien aufgrund ihrer Heterogenität für die Metaanalyse nicht brauchbar sind. So verwundert es nicht, dass lediglich 30 Studien in diesem Fall berücksichtigt werden konnten. Auch wenn diese Studien den erforderlichen Kriterien entsprechen, ist es dennoch nicht so einfach deren Ergebnisse zu vergleichen und somit zu einer reellen und evidenten Aussage zu kommen. Zum Einen muss man bedenken, dass die methodische Qualität bei jeder Studie anders ist, welche das Resultat der ganzen Arbeit beeinflussen kann. So unterscheiden sich beispielsweise die Vorgehensweisen der Untersuchungen wie z.B. Benutzung einer Membran zur Abdeckung des Fensters, prä- und postoperative Medikation, Lokalisation der Biopsie, die Aufbereitung und Beurteilung des histologischen Präparates bis hin zur Präsentation der Zahlen und viele mehr. Durch Heranziehen von Bewertungskriterien (Tab. 9) wie die Art der Studie, die Patientenzahl, das follow-up und die Benennung der

Standardabweichung wurde angestrebt, den Einfluss der Studienqualität auf das Ergebnis dieser Arbeit zu kontrollieren. Die Punkte wurden nicht für die Studien, sondern für die einzelnen Beobachtungen vergeben, da manchmal in einer Studie mit mehreren Materialbeobachtungen verschiedene Zeiten zum follow-up, Patientenzahl etc. vorkamen. Die höchstmögliche Punktzahl war 6, die niedrigste 1. 83% aller Beobachtungen haben 4 oder 5 Punkte bekommen. Somit ist die Qualität der Beobachtungen für diese Metaanalyse eher in der oberen Hälfte anzusiedeln. Allerdings bekam keine Studie die volle Punktzahl. Nur eine Beobachtung schnitt mit einem Punkt am schlechtesten ab. Das bedeutet, dass die Beobachtungen in Bezug auf die Gütekriterien weder herausragend gut oder schlecht sind, sondern einen akzeptablen Durchschnitt darstellen. Selbstverständlich wären die Ergebnisse dieser Metaanalyse evidenter, wenn die Primärstudien eine bessere Validität aufwiesen.

Ein anderer Punkt ist das sog. Äpfel-Birnen-Problem. Die Studien müssen sich auf das gleiche Thema, die gleichen Kriterien und die gleichen Zielparameter beziehen, um sie wissenschaftlich zusammenfassen zu können.

Bei der Recherche für die vorliegende Arbeit fiel auf, dass für einige Materialien wenig wirklich evidenzbasierte Daten vorliegen. Es fanden sich nur für deproteinisierten bovinen Knochen (Bio-Oss®),  $\beta$ -TCP (in den meisten Fällen Cerasorb®, Curasan Pharma GmbH, Kleinostheim, Deutschland) und autogenen Knochen sowie Kombinationen dieser, evaluierbare Daten. Interessanterweise gibt es in den Studien keine Berichte über irgendwelche allergischen Reaktionen oder Infektionen, die durch das jeweilige augmentierte Material verursacht werden.

Hinsichtlich des tbv erreicht autogener Knochen die höchsten Werte während der ersten 9 Monate. Dieser Unterschied zu den anderen Materialien war statistisch signifikant. Der prozentuale Anteil an mineralisiertem Knochen war hierbei also am höchsten. Dabei darf man aber nicht außer Acht lassen, dass bei den Biopsien der anderen Gruppen natürlich Partikel des alloplastischen Materials den prozentualen Anteil an Knochen vermindern und autogener Knochen somit am besten abschneidet. In logischer Konsequenz zeigt das tbv die niedrigsten Werte in der Bio-Oss und der  $\beta$ -

TCP Gruppe. Im Gegensatz zu dieser frühen Phase gibt es in der späteren Phase keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr zwischen den Augmentationsmaterialien.

Darüber hinaus sind die Durchschnittswerte der Bio-Oss Gruppe und der Gruppe von Bio-Oss mit autogenem Knochen höher als alleiniger autogener Knochen, während der Durchschnittswert von  $\beta$ -TCP nahezu gleich dem von autogenem Knochen ist. Es gibt zwei gegensätzliche Effekte nach der anfänglichen Augmentation. Auf der einen Seite wird der Knochen resorbiert, da in keinem Fall eine funktionelle Belastung des Materials stattfand (die Biopsien wurden vor der Implantatinsertion und -belastung gemacht). Auf der anderen Seite stieg das tbv in der Bio-Oss und der  $\beta$ -TCP Gruppe im zeitlichen Verlauf. Das bedeutet, dass das Material zumindest teilweise resorbiert und durch Knochen ersetzt wurde (Reduktion des Weichgewebevolumens bewirkt kaum eine Steigerung des tbv da sich beim Sinuslift sehr wenig Weichgewebe im Augmentat findet). Der erste Effekt ist bekannt und erscheint oft nach Zahnextraktion im Alveolarknochen, wenn nur wenig bis keine funktionelle Belastung auftritt (97). In der Literatur wird beschrieben, dass bis zu 55% des augmentierten autogenen Knochens während der ersten 6 Monate resorbiert wird (102) (103). Der zweite Effekt spiegelt osteoinduktive oder zumindest osteokonduktive Eigenschaften des nicht-autogenen Materials wider. Tadjoeidin et al. beschreiben bei reinen Bio-Oss Augmentaten, den Ersatz von Augmentatpartikeln durch neuen Knochen, indem osteogene Zellen von angrenzenden Knochenoberflächen in das Material einwandern. Dies führt zur Formation von Geflechtknochen zwischen den Partikeln, welcher das Ganze zu einer Ansammlung von mineralisiertem Gewebe verbindet (86). Wenn autogener Knochen mit Bio-Oss gemischt wird, fungieren die Knochenpartikel als Quelle (104) (105) für noch mehr Knochenzellen, welche die Knochenneuf ormation weiter beschleunigen. Dies stimmt mit einer anderen Studie überein, die feststellte, dass bei einem Patienten die Mischung aus Bio-Oss mit autogenem Knochen zu einer schnelleren Knochenbildung führte als mit Bio-Oss allein (106). Bio-Oss scheint einen Knochenabbau zu verhindern und sogar eine stärkere Bildung neuen Knochens zu ermöglichen. Es ist aber unklar, ob oder wie schnell die Bio-Oss Partikel resorbiert

werden. In der Literatur gibt es widersprüchliche Angaben über keine Resorption nach sechs Jahren (107) sowie langsamer Resorption (86).

Anhand der vorliegenden Daten zeigt der autogene Knochen beim Sinuslift in den ersten 3-6 Monaten die besten Werte. Nach 9 Monaten nähern sich die Werte der unterschiedlichen Materialien soweit einander an, dass kein statistisch signifikanter Unterschied mehr besteht. In der Literatur finden sich zum normalen physiologischen tbv im posterioren Oberkieferalveolarfortsatz Werte zwischen 38-39% ( $38,9\% \pm 0,6$ ) (68) und 38,12% (87). Vergleichend mit den untersuchten Materialien in dieser Metaanalyse kann man sagen, dass alle diesem physiologischen Wert mehr oder minder nahe sind.

Die Datenbasis für die Bewertung der Augmentationsmaterialien nach längerer Einheitszeit ( $\geq 12$  Monate) ist allerdings sehr schmal. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Implantate zumeist ca. 6-9 Monate nach Sinusbodenaugmentation inseriert werden und dies ein idealer Zeitpunkt in den Studien war, um gleichzeitig eine Biopsie beispielsweise mit einem Trepanbohrer zu entnehmen. Wichtig ist eine ausreichende Stabilität und Dichte des neuen Knochens zur Zeit der Implantation, um eine gute Osseointegration zu gewährleisten. Da der neugebildete Knochen je nach Augmentationsmaterial nach ca. 9 Monaten eine nahezu physiologische Knochendichte erreicht, sind längere Beobachtungszeiten nicht unbedingt erforderlich.

Im Gegensatz zu Bio-Oss gibt es Berichte, dass  $\beta$ -TCP nach 12 bis 18 Monaten vollständig resorbiert und durch Knochen ersetzt wird, der funktionell sowie anatomisch dem Originalknochen ähnelt (85). Bezüglich des tbv gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen Bio-Oss und  $\beta$ -TCP, obwohl die Kombination von Bio-Oss mit autogenem Knochen im späteren Verlauf die höchsten Werte zeigt. Da  $\beta$ -TCP in den evaluierten Studien ohne Zugabe autogenen Knochens benutzt wurde, wäre es denkbar, dass sich das tbv ebenfalls erhöht, wenn man noch autogenen Knochen beimischt. Der Mechanismus der beschleunigten Knochenresorption und des ansteigenden tbv nach ca. einem Jahr ist wahrscheinlich ähnlich dem von Bio-Oss.

Bei der Durchsicht der Literatur und dem Erstellen einer Metaanalyse darf man letztendlich den Einfluss der Publikationsbias nicht vergessen. Das bedeutet, dass die meisten Autoren nur gute Ergebnisse veröffentlichen, insbesondere in Fallberichten oder Fallserien (case reports). Schlechte oder ungewollte Resultate werden oft vernachlässigt und nicht in internationalen Journalen publiziert. Deshalb präsentieren selbst die Ergebnisse dieser Metaanalyse, obwohl sie den höchsten Grad an Evidenz darstellt, vermutlich etwas zu optimistische Zahlen.

Zusammenfassend kann man evidenzbasiert festhalten, dass Bio-Oss mit oder ohne autogenen Knochen,  $\beta$ -TCP und autogener Knochen beim Sinuslift vergleichbare Materialien sind was die histologische Knochenstruktur nach ca. 9 Monaten angeht. Trotzdem weist das Augmentat mit rein autogenem Knochen nach 4-9 Monaten mehr mineralisiertes Knochengewebe auf. Aus klinischer Sicht ist die Verwendung autogenen Knochens vorteilhaft, wenn eine prothetische Rehabilitation (mit funktioneller Belastung) innerhalb von 9 Monaten angestrebt wird. In allen anderen Fällen scheint der Gebrauch von Bio-Oss in Kombination mit autogenem Knochen empfehlenswert.

## 5 Zusammenfassung

Die externe Sinusbodenelevation stellt heutzutage eine gängige Vorbereitungsmaßnahme zur Insertion enossaler Implantate im hinteren Oberkieferalveolarfortsatzbereich dar. Durch starke Atrophien des Knochens nach Zahnextraktion und Entzündungsprozessen sowie einer kaudalen Ausdehnung des Sinus maxillaris, kann die Dicke des Knochens stark reduziert sein, was eine Implantation an dieser Stelle unmöglich macht. Seit den 80er Jahren wird der autogene Knochen beim Sinuslift als Goldstandard angesehen. Dennoch wird intensiv nach Alternativen zum körpereigenen Knochen gesucht, da dieser auch einige Nachteile mit sich bringt. Dazu gehören die limitierte Verfügbarkeit, die starke Resorptionsneigung sowie die bekannten Komplikationen bei der Transplantathebung. Ein ideales Material sollte osteoinduktiv und osteokonduktiv wirksam sein, keine Infektionsgefahr darstellen und keine immunologischen Reaktionen oder gar eine Transplantatabstoßung hervorrufen.

Bis jetzt ist die Frage nach dem besten Augmentationsmaterial für den externen Sinuslift wissenschaftlich noch nicht abschließend geklärt. Um eine qualifizierte, evidenzbasierte Aussage treffen zu können, wurde deshalb in der National Library of Medicine die publizierte Literatur zwischen 1995 und 2005 gesichtet, nach speziellen Kriterien durchsucht und deren Ergebnisse mithilfe statistischer Mittel in einer Metaanalyse ausgewertet und verglichen. Der Vergleichsparameter war das sogenannte total bone volume (tbv), eine histomorphologische Größe, die den prozentualen Anteil der Knochenstruktur im histologischen Präparat angibt. Die untersuchten Materialien waren autogener Knochen, demineralisierter gefriergetrockneter Knochen (DFDBA), Hydroxylapatit,  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP), anorganischer deproteiniertes bovines Knochen und Kombination dieser.

Zusammenfassend zeigen sich in den ersten Monaten kurz nach der Augmentation die höchsten tbv Werte für autogenen Knochen. Die unterschiedlichen tbv Werte der einzelnen Materialien nähern sich allerdings mit der Zeit einander an, so dass nach 9

Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Materialien erkennbar ist.

Aus klinischer Sicht ist die Verwendung autogenen Knochens also von Vorteil, wenn die prothetische Rehabilitation mit funktioneller Belastung innerhalb von 9 Monaten gewünscht ist. Andernfalls kann man die Kombination aus autogenem Knochen und anorganischem demineralisierten bovinen Knochen (Bio-Oss) beim Sinuslift empfehlen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. **Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ.** Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998;13 Suppl:11-45.
2. **www.ebm-netzwerk.de.** [Online] <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen>.
3. **www.cochrane.de.** [Online] <http://www.cochrane.de/de/gradesys.htm>.
4. **Tatum, H Jr.** Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dentistry Clinical North America.* 1986 Apr;30(2):207-29.
5. **Boyne PJ, James RA.** Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *Journal Oral Surgery.* 1980 Aug;38(8):613-6.
6. **Raghoobar GM, Brouwer TJ, Reintsema H, Van Oort RP.** Augmentation of the maxillary sinus floor with autogenous bone for the placement of endosseous implants: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993, Nov; 51(11):1198-203; discussion 1203-5.
7. **Wolff, J.** Das Gesetz von der Transformation der Knochen. s.l. : Reprint der Ausg. Berlin, Hirschwald, 1892. Wessinghage D, Schattauer, Stuttgart, 1991.
8. **Neukam FW, Hausamen JE, Scheller H.** Possibilities and limitations of implantology in older patients. *Dtsch Zahnarztl Z.* 1989, 44(7): 490-2.
9. **Schliephake H, Neukam FW, Wichmann M.** Survival analysis of endosseous implants in bone grafts used for the treatment of severe alveolar ridge atrophy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997, 55(11): 1227-33; discussion 1233-4.
10. **Schlegel KA, Fichtner G, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J.** Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003,18(1): 53-8.

11. **Block MS, Kent JN.** Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*. 1997 Nov;55(11):1281-6.
12. **Nishibori M, Betts NJ, Salama H, Listgarten MA.** Short-term healing of autogenous and allogeneic bone grafts after sinus augmentation: a report of 2 cases. *Journal Periodontology*. 1994 Oct;65(10):958-66.
13. **Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG.** Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs. *Clinical Oral Implants Research*. 1995 Sep;6(3):155-63.
14. **Wheeler SL, Holmes RE, Calhoun CJ.** Six-year clinical and histologic study of sinus-lift grafts. *International Journal Oral Maxillofacial Implants*. 1996 Jan-Feb;11(1):26-34.
15. **Szabó G, Huys L, Coulthard P, Maiorana C, Garagiola U, Barabás J, Németh Z, Hrabák K, Suba Z.** A prospective multicenter randomized clinical trial of autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005 May-Jun; 20(3):371-81.
16. **Imbronito AV, Scarano A, Orsini G, Piattelli A, Arana-Chavez VE.** Ultrastructure of bone healing in defects grafted with a copolymer of polylactic/polyglycolic acids. *J Biomed Mater Res A*. 2005 Aug 1;74(2):215-21.
17. **Velich N, Németh Z, Tóth C, Szabó G.** Long-term results with different bone substitutes used for sinus floor elevation. *Journal Craniofacial Surgery*. 2004 Jan;15(1):38-41.
18. **Gernreich NC, Gerhardus A, Velasco-Garrido M.** Knochen- und Knochenersatzmaterialien zur parodontalen Regeneration und zum Knochenaufbau für Implantate. Eine systematische Bewertung der medizinischen Wirksamkeit. *Health Technology Assessment, Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung*. s.l. : Asgard-Verlag, Sankt Augustin, 2003. Bd. Band 32.

19. **Spallek H, Deschner J.** Glossar der Grundbegriffe für die Praxis. Knochentransplantation und Implantation. *Parodontol.* 1995; 4: 331-336.
20. **Koeck B, Wagner W.** *Praxis der Zahnheilkunde, Band 13, Implantologie; Diedrich P, Heidemann D, Horch HH, Koeck B (Hrsg.).* s.l. : Urban & Schwarzenberg, München, 1996: 1-218.
21. **Hürzeler MB, Kohal RJ, Naghshbandi J, Mota LF, Conradt J, Hutmacher D, Caffesse RG.** Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads. An experimental study in the monkey. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998, 27(4): 315-20.
22. **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 (GDZMK).* 1998.
23. **Hürzeler, MB.** Versorgung der augmentierten Kieferhöhle mit implantatgetragendem Zahnersatz: Eine tierexperimentelle und klinische Studie. s.l. : Quintessenz-Verl.-GmbH, 1997; 1-126.
24. **Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH.** *Farbatlanten der Zahnmedizin, Bd.1, Parodontologie.* s.l. : Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
25. **Albrektsson T, Johansson C.** Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J.* 2001, 10, Suppl. 2, 96-101.
26. **Kübler, NR.** Osteoinduction and -reparation. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1997, Feb;1(1):2-25.
27. **Kübler, NR.** Knochenregeneration durch Osteoinduktion. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1998, 53, 834-843.
28. **Schenk RK, Buser D.** Osseointegration: a reality. *Periodontol 2000.* 1998 Jun;17:22-35.

29. **Urist, MR.** Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965, 150,893-899.
30. **Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J.** Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone anchorage in man. *Acta Orthop Scand*. 1981; 52:155-170.
31. **Refior HJ, Hackenbroch M, Wirth CJ.** Knochenersatzstoffe. *Orthopäde*. 1998; 2:71-79.
32. **Müller, W.** Knochenregeneration in Theorie und Praxis. Bericht über den Fortbildungskurs vom 7. Juni 1993 im Messe- und Kongresszentrum Basel. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 1993; 103: 1179-1182.
33. **Schwenzer N, Ehrenfeld M.** *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde - Band 3: Zahnärztliche Chirurgie*. s.l. : Georg Thieme Verlag, 2000.
34. **Lynch SE, Genco RJ, Marx RE.** tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics. *Quintessence books*. 1999; 86-99.
35. **Filippi A, Kirschner H, Pohl Y.** Oralchirurgische Behandlungen unter Einsatz eines osteoinduktiven Proteinkomplexes. *Quintessenz*. 1999; 50: 109-114.
36. **Wheeler, SL.** Sinus Augmentation for Dental Implants: The use of alloplastic materials. *J. oral Maxillofac. Surg*. 1997; 55: 1287-1293.
37. **Garg AK, Lynch SE, Genco RJ.** Grafting materials in repair and restoration. In: Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics. *Quintessence publishing Co, Illinois*. 1999: 83-104.
38. **Friedman, A.** Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Implantologie und der European Association for Osseointegration 1998. *Parodontol*. 1998; 2: 174-178.
39. **Moore WR, Graves SE, Bain GI.** Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg*. 2001, 71(6): 354-61.

40. **Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Thorwarth M, Neukam FW, Schlegel KA.** Onlay augmentation versus sinuslift procedure in the treatment of the severely resorbed maxilla: a 5-year comparative longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005, 34(8): 885-889.
41. **Schlegel KA, Zimmermann R, Thorwarth M, Neukam FW, Klongnoi B, Nkenke E, Felszeghy E.** Sinus floor elevation using autogenous bone or bone substitute combined with platelet-rich plasma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007.
42. **Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Radespiel-Tröger M, Kloss F, Neukam FW.** Morbidity of harvesting of chin grafts: a prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2001, 12(5): 495-502.
43. **Nkenke E, Radespiel-Tröger M, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Winkler G, Neukam FW.** Morbidity of harvesting of retromolar bone grafts: a prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2002, 13(5): 514-521.
44. **Jensen, O.** Guided bone graft augmentation. In: Buser D, Dahlin C, Schenk RK (Hrsg.): Guided bone regeneration in implant dentistry. *Chicago, Quintessence.* 1994: 235-244.
45. **Smeets R, Grosjean MB, Jelitte G, Heiland M.** Hydroxylapatit-Knochenersatzmaterial (Ostim) bei der Sinusbodenelevation. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2008, 3:Vol.118 S.203-208.
46. **Urist MR, Huo YK, Brownell AG, Hohl WM, Buyske J, Lietze A, Tempst P, Hunkapiller M, DeLange RJ.** Purification of bovine bone morphogenetic protein by hydroxyapatite chromatography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984, 81(2): 371-5.
47. **Shigeyama Y, D'Errico JA, Stone R, Somerman MJ.** Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. *J Periodontol.* 1995, 66(6): 478-87.

48. **Buck BE, Resnick L, Shah SM, Malinin TI.** Human immunodeficiency virus cultured from bone. Implications for transplantation. *Clin Orthop Relat Res.* 1990, (251): 249-53.
49. **Mellonig, JT.** Autogenous and allogeneic bone grafts in periodontal therapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1992, 3(4): 333-52.
50. **Meffert, RM.** Current usage of bone fill as an adjunct in implant dentistry. *Dent Implantol Update.* 1998, 9(2): 9-12.
51. **Becker W, Urist MR, Tucker LM, Becker BE, Ochsenein C.** Human demineralized freeze-dried bone: inadequate induced bone formation in athymic mice. A preliminary report. *J Periodontol.* 1995, 66(9): 822-8.
52. **Li H, Pujic Z, Xiao Y, Bartold PM.** Identification of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in commercial demineralized freeze-dried bone allograft preparations: pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2000, 2(2): 110-7.
53. **Schwartz Z, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD.** The synergistic effect of TGF beta and 24,25-(OH)2D3 on resting zone chondrocytes is metabolite-specific and mediated by PKC. *Connect Tissue Res.* 1996;35(1-4):101-6.
54. **Kao ST, Scott DD.** A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007 Nov;19(4):513-21, vi.
55. **Schwartz Z, Somers A, Mellonig JT, Carnes DL Jr, Dean DD, Cochran DL, Boyan BD.** Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation is dependent on donor age but not gender. *J Periodontol.* 1998; 69: 470.
56. **Pinholt EM, Bang G, Haanaes HR.** Alveolar ridge augmentation by osteoinduction in rats. *Scand J Dent Res.* 1990 Oct;98(5):434-41.
57. **Reddi, AH.** Regulation of local differentiation of cartilage and bone by extracellular matrix: a cascade type mechanism. *Prog Clin Biol Res.* 1982;110 Pt B:261-8.

58. **Becker, J.** Zahnärztliche Mitteilung zum Risiko der Krankheitsübertragung durch xenogene Knochenersatzmaterialien in der Implantologie und Parodontologie. *zahnärztliche Mitteilung der DGZMK*. 2006.
59. **Pinholt EM, Bang G, Haanaes HR.** Alveolar ridge augmentation in rats by Bio-Oss. *Scand J Dent Res*. 1991, 99(2): 154-61.
60. **Misch CE, Dietsch F.** Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent*. 1993, 2(3): 158-67.
61. **Hansen, RC.** Blindness, anonychia, and oral mucosal scarring as sequelae of the Stevens-Johnson syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1984, 1(4): 298-300.
62. **Roy DM, Linnehan SK.** Hydroxyapatite formed from coral skeletal carbonate by hydrothermal exchange. *Nature*. 1974, 247(438): 220-2.
63. **Precheur, HV.** Bone Graft Materials. *Dent Clin North Am*. 2007, 51(3): 729-746.
64. **Lane, JM.** Bone graft substitutes. *West J Med*. 1995, 163(6): 565-6.
65. **Günther KP, Scharf HP, Pesch HJ, Puhl W.** Einwachsverhalten von Knochenersatzstoffen. *Orthopäde*. 1998 Feb;27(2):105-17.
66. **White E, Shors EC.** Biomaterial aspects of Interpore-200 porous hydroxyapatite. *Dent Clin North Am*. 1986; 30: 49-67.
67. **Välimäki VV, Aro HT.** Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. *Scand J Surg*. 2006, 95(2): 95-102.
68. **Tadjoedin ES, de Lange GL, Lyaruu DM, Kuiper L, Burger EH.** High concentrations of bioactive glass material (BioGran) vs. autogenous bone for sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res*. 2002 Aug; 13(4):428-36.
69. **Artzi Z, Nemcovsky CE, Dayan D.** Nonceramic hydroxyapatite bone derivative in sinus augmentation procedures: clinical and histomorphometric observations in 10 consecutive cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003 Aug; 23(4):381-9.

70. **Artzi Z, Nemcovsky CE, Tal H, Dayan D.** Histopathological morphometric evaluation of 2 different hydroxyapatite-bone derivatives in sinus augmentation procedures: a comparative study in humans. *J Periodontol.* 2001 Jul; 72(7):911-20.
71. **Artzi Z, Kozlovsky A, Nemcovsky CE, Weinreb M.** The amount of newly formed bone in sinus grafting procedures depends on tissue depth as well as the type and residual amount of the grafted material. *J Clin Periodontol.* 2005 Feb; 32(2):193-9.
72. **Artzi Z, Nemcovsky CE, Dayan D.** Bovine-HA spongiosa blocks and immediate implant placement in sinus augmentation procedures. Histopathological and histomorphometric observations on different histological stainings in 10 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Aug; 13(4):420-7.
73. **Boëck-Neto RJ, Gabrielli M, Lia R, Marcantonio E, Shibli JA, Marcantonio E Jr.** 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. *J Periodontol.* 2002 Mar; 73(3):266-70.
74. **Degidi M, Piattelli M, Scarano A, Iezzi G, Piattelli A.** Maxillary sinus augmentation with a synthetic cell-binding peptide: histological and histomorphometrical results in humans. *J Oral Implantol.* 2004; 30(6):376-83.
75. **Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC.** Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2002 Feb; 22(1):45-53.
76. **Fugazzotto, PA.** GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membranes. Part 1: histologic results. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003 Aug; 23(4):361-9.
77. **Hallman M, Lundgren S, Sennerby L.** 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. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001; 3(2):87-96.

78. **Hallman M, Sennerby L, Lundgren S.** A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002 Sep-Oct; 17(5):635-43.
79. **John HD, Wenz B.** Histomorphometric analysis of natural bone mineral for maxillary sinus augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004 Mar-Apr; 19(2):199-207.
80. **Karabuda C, Ozdemir O, Tosun T, Anil A, Olgac V.** Histological and clinical evaluation of 3 different grafting materials for sinus lifting procedure based on 8 cases. *J Periodontol.* 2001 Oct; 72(10):1436-42.
81. **Ozyuvaci H, Bilgic B, Firatli E.** Radiologic and histomorphometric evaluation of maxillary sinus grafting with alloplastic graft materials. *J Periodontol.* 2003 Jun; 74(6):909-15.
82. **Proussaefs P, Lozada J, Kim J.** Effects of sealing the perforated sinus membrane with a resorbable collagen membrane: a pilot study in humans. *J Oral Implantol.* 2003; 29(5):235-41.
83. **Scarano A, Pecora G, Piattelli M, Piattelli A.** Osseointegration in a sinus augmented with bovine porous bone mineral: histological results in an implant retrieved 4 years after insertion. A case report. *J Periodontol.* 2004 Aug; 75(8):1161-6.
84. **Schopper C, Moser D, Sabbas A, Lagogiannis G, Spassova E, Konig F, Donath K, Ewers R.** The fluorhydroxyapatite (FHA) FRIOS Alqipore is a suitable biomaterial for the reconstruction of severely atrophic human maxillae. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Dec; 14(6):743-9.
85. **Szabó G, Suba Z, Hrabák K, Barabás J, Németh Z.** Autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevations (2- and 3-dimensional computed tomographic, histologic and histomorphometric evaluations): preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001 Sep-Oct; 16(5):681-92.

86. **Tadjoedin ES, de Lange GL, Bronckers AL, Lyaruu DM, Burger EH.** Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases. *J Clin Periodontol.* 2003 Mar; 30(3):261-70.
87. **Tadjoedin ES, de Lange GL, Holzmann PJ, Kulper L, Burger EH.** Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range. *Clin Oral Implants Res.* 2000 Aug; 11(4):334-44.
88. **Trisi P, Marcato C, Todisco M.** Bone-to-implant apposition with machined and MTX microtextured implant surfaces in human sinus grafts. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003 Oct; 23(5):427-37.
89. **Turunen T, Peltola J, Yli-Urpo A, Happonen RP.** Bioactive glass granules as a bone adjunctive material in maxillary sinus floor augmentation. *Clin Oral Implants Res.* 2004 Apr; 15(2):135-41.
90. **Valentini P, Abensur D, Wenz B, Peetz M, Schenk R.** Sinus grafting with porous bone mineral (Bio-Oss) for implant placement: a 5-year study on 15 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000 Jun; 20(3):245-53.
91. **Wallace SS, Froum SJ, Cho SC, Elian N, Monteiro D, Kim BS, Tarnow DP.** Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (Bio-Oss) with absorbable and nonabsorbable membranes placed over the lateral window: histomorphometric and clinical analyses. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2005 Dec; 25(6):551-9.
92. **Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D.** Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood. A histologic and histomorphometric study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2000 Jun; 11(3):217-29.
93. **Yildirim M, Spiekermann H, Handt S, Edelhoff D.** Maxillary sinus augmentation with the xenograft Bio-Oss and autogenous intraoral bone for qualitative improvement

of the implant site: a histologic and histomorphometric clinical study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001 Jan-Feb; 16(1):23-33.

94. **Zerbo IR, Bronckers AL, de Lange GL, van Beek GJ, Burger EH.** Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate. A report of two cases. *Clin Oral Implants Res*. 2001 Aug; 12(4):379-84.

95. **Zerbo IR, Zijdeveld SA, de Boer A, Bronckers AL, de Lange G, ten Bruggenkate CM, Burger EH.** Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: a prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2004 Dec; 15(6):724-32.

96. **Zijdeveld SA, Zerbo IR, van den Bergh JP, Schulten EA, ten Bruggenkate CM.** Maxillary sinus floor augmentation using a beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005 May-Jun; 20(3):432-40.

97. **Tallgren, A.** The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *Journal Prosthetic Dentistry*. 1972 Feb;27(2):120-32.

98. **Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S.** Retrospective analysis of one-stage maxillary sinus augmentation with endosseous implants. *International Journal Oral Maxillofacial Implants*. 1996 Jul-Aug;11(4):512-21.

99. **Kaptein ML, Hoogstraten J, de Putter C, de Lange GL, Blijdorp PA.** Dental implants in the atrophic maxilla: measurements of patients' satisfaction and treatment experience. *Clinical Oral Implants Research*. 1998 Oct;9(5):321-6.

100. **Ortakoglu K, Karacay S, Sencimen M, Akin E, Ozyigit AH, Bengi O.** Distraction osteogenesis in a severe mandibular deficiency. *Head Face Med*. 2007;3:7.

101. **Kübler N, Urist MR, Reuther J.** In-vivo and in-vitro osteo-induction and cartilage formation by bone morphogenetic protein. *Fortschr Kiefer Gesichtschir*. 1991;36:230-2.

102. **Jensen OT, Sennerby L.** Histologic analysis of clinically retrieved titanium microimplants placed in conjunction with maxillary sinus floor augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998, 13(4): 513-21.
103. **Raghoobar GM, Batenburg RH, Timmenga NM, Vissink A, Reintsema H.** Morbidity and complications of bone grafting of the floor of the maxillary sinus for the placement of endosseous implants. *Mund Kiefer Gesichtschirurgie.* 1999 May;3 Suppl 1:S65-9.
104. **Joldersma M, Burger EH, Semeins CM, Klein-Nulend J.** Mechanical stress induces COX-2 mRNA expression in bone cells from elderly women. *Journal Biomechanics.* 2000 Jan;33(1):53-61.
105. **Joldersma M, Klein-Nulend J, Oleksik AM, Heyligers IC, Burger EH.** Estrogen enhances mechanical stress-induced prostaglandin production by bone cells from elderly women. *American Journal Physiology Endocrinology Metabolism.* 2001 Mar;280(3):E436-42.
106. **Smiler DG, Johnson PW, Lozada JL, Misch C, Rosenlicht JL, Tatum OH Jr, Wagner JR.** Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. *Dentistry Clinical North America.* 1992 Jan;36(1):151-86; discussion 87-8.
107. **Schlegel AK, Donath K.** BIO-OSS--a resorbable bone substitute? *Journal Long Term Effects Medical Implants.* 1998;8(3-4):201-9.
108. **Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesesi P, Cattaneo V.** Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Jun; 14(3):369-72.
109. **Normand, SL.** Meta-analysis: formulating, evaluating, combining and reporting. *Stat Med.* Feb 15;18(3):321-59 1999 .

110. **Terheyden H, Becker J.** Osteoinduktive Substanzen und Faktoren in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. *wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK.* 2006.
111. **Masuda T, Yliheikkilä PK, Felton DA, Cooper LF.** Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I. In vivo studies. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 Jan-Feb;13(1):17-29.
112. **Friedman, A.** Osteologiekongreß in Venedig vom 14. bis 16. Mai 1998. 1998; 3: 275-289.
113. **Merz BR, Sutter F, Lang N.** Implant dentistry - development and current focus. *Technol. Health Care.* 1997; 5: 191-197.
114. **Jerosch J, Bader A, Uhr G.** *Knochen: Curasan Taschenatlas Spezial.* s.l. : Georg Thieme Verlag, 2002.
115. **Neukam FW, Wichmann M, Wiltfang J.** *Zahnärztliche Implantologie unter schwierigen Umständen.* s.l. : Georg Thieme Verlag, 2007.
116. **Epple, M.** *Biomaterialien und Biomineralisation Eine Einführung für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure.* s.l. : Teubner Verlag, 2003.
117. **Reichart PA, Hausamen JE, Becker J.** *Curriculum Zahnärztliche Chirurgie 1/3: Bd. 1: Zahnärztliche Chirurgie.* s.l. : Quintessenz, Berlin, 2002. Bd. 1.
118. **Götz, H.** In-vivo-Analyse der knöchernen Integration laserstrukturierter Titan-Implantate. Ludwig-Maximilians-Universität München : s.n., 2004.
119. **Small S, Arnosti DN, Levine M.** Spacing ensures autonomous expression of different stripe enhancers in the even-skipped promoter. *Development.* 1993, 119(3): 762-72.
120. **Wiltfang J, Merten HA, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Kloss FR, Rupprecht S, Kessler P.** Degradation characteristics of alpha and beta tri-calcium-phosphate (TCP) in minipigs. *J Biomed Mater Res.* 2002, 63(2): 115-21.

121. **Wehrhan F, Nkenke E, Sruor S, Schlegel A.** Knochenersatzmaterialien. *zm.* 98, Nr. 10, Seite 46-52, 16.05.2008.

122. **Handschel J, Simonowska M, Naujoks C, Depprich RA, Ommerborn MA, Meyer U, Kübler NR.** A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials. *Head Face Med.* 2009 Jun 11;5:12.

## 7 Anhang

### 7.1 Verzeichnis der Tabellen

TABELLE 1: EVIDENZSTUFEN .....	3
TABELLE 2: NOMENKLATUR DER KNOCHENTRANSPLANTATE UND KNOCHENERSATZMATERIALIEN .....	6
TABELLE 3: GRUPPIERUNG DER KNOCHENERSATZSTOFFE .....	9
TABELLE 4: ZUSAMMENFASSUNG DER VOR- UND NACHTEILE AUTOGENEN KNOCHENS .....	13
TABELLE 5: ZUSAMMENFASSUNG DER VOR- UND NACHTEILE ALLOGENEN KNOCHENS .....	15
TABELLE 6: ZUSAMMENFASSUNG DER VOR- UND NACHTEILE XENOGENEN KNOCHENS .....	16
TABELLE 7: ZUSAMMENFASSUNG DER VOR- UND NACHTEILE ALLOPLASTISCHEN MATERIALS .....	17
TABELLE 8: AUSWAHL DER AUSWERTBAREN STUDIEN DURCH EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	21
TABELLE 9: VALIDITÄTSRANKING DER STUDIEN .....	23
TABELLE 10: SELEKTION DER EVALUIERBAREN MATERIALBEOBACHTUNGEN DURCH 3 AUSSCHLUSSKRITERIEN. ....	24
TABELLE 11: LISTE DER DURCHSUCHTEN ARTIKEL .....	25
TABELLE 12: VERTEILUNG DER STUDIEN UND DER MATERIALBEOBACHTUNGEN .....	28

### 7.2 Verzeichnis der Abbildungen

ABBILDUNG 1: VORGEHENSWEISE BEIM EXTERNEN SINUSLIFT .....	5
ABBILDUNG 2: VERTEILUNG DER BEOBACHTUNGEN MITHILFE DER GÜTEKRITERIEN .....	29
ABBILDUNG 3: AUSWERTUNG DER LITERATUR NACH DEN GÜTEKRITERIEN .....	30
ABBILDUNG 4: KORRELATION DES TBV UND DER ZEIT NACH AUGMENTATION.. ....	32
ABBILDUNG 5: TBV NACH 4 BIS 9 MONATEN. ....	33
ABBILDUNG 6: TBV NACH MEHR ALS 9 MONATEN .....	34

## 7.3 Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
$\alpha$ -TCP	alpha-Tricalciumphosphat
$\beta$ -TCP	beta-Tricalciumphosphat
BMP	bone morphogenetic protein
FDBA	freeze-dried bone allograft
HA	Hydroxylapatit
KEM	Knochenersatzmaterial
PRP	platelet rich plasma
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i> )
Tab.	Tabelle
tbv	total bone volume
TGF	Transforming Growth Factor
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

## 8 Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung und Unterstützung gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Jörg Handschel.

Besonders danke ich Chris und auch meinen Freundinnen Verena, Steffi und Linda, die viel mentale Aufbauarbeit geleistet haben, mich stets motiviert haben und immer für mich da sind.

Meiner Schwester Gabi danke ich sehr für all ihre Weisheiten und ihre spirituelle Unterstützung, die mir viel Kraft gegeben haben.

Mein größter Dank für ihre unermüdliche Unterstützung während meines Studiums und meiner Doktorarbeit gilt aber meinen Eltern. Ohne ihr Vorantreiben wäre ich wohl nie so weit gekommen.

## 9 Lebenslauf

<b>Name, Vorname</b>	Simonovska, Melani	
<b>Studium</b>	2001-2006	Studium der Zahnmedizin an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
	2002	naturwissenschaftliche Vorprüfung
	2004	zahnärztliche Vorprüfung
	Nov. 2006	zahnmedizinisches Examen
<b>Berufstätigkeit</b>	seit März 2007 Assistententätigkeit in der Praxis Dres. Oberbeckmann und Dr. Tietze, Essen	

Review

Open Access

## A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials

Jörg Handschel\*<sup>1</sup>, Melani Simonowska<sup>1</sup>, Christian Naujoks<sup>1</sup>,  
Rita A Depprich<sup>1</sup>, Michelle A Ommerborn<sup>2</sup>, Ulrich Meyer<sup>1</sup> and  
Norbert R Kübler<sup>2</sup>

Address: <sup>1</sup>Department for Cranio- and Maxillofacial Surgery, Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf, Germany and  
<sup>2</sup>Department for Operative and Preventive Dentistry and Endodontics, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf, Germany

Email: Jörg Handschel\* - handschel@med.uni-duesseldorf.de; Melani Simonowska - handschel@med.uni-duesseldorf.de;  
Christian Naujoks - christian.naujoks@med.uni-duesseldorf.de; Rita A Depprich - depprich@med.uni-duesseldorf.de;  
Michelle A Ommerborn - ommerborn@med.uni-duesseldorf.de; Ulrich Meyer - handschel@med.uni-duesseldorf.de;  
Norbert R Kübler - norbert.kuebler@med.uni-duesseldorf.de

\* Corresponding author

Published: 11 June 2009

Received: 25 February 2009

Head & Face Medicine 2009, 5:12 doi:10.1186/1746-160X-5-12

Accepted: 11 June 2009

This article is available from: <http://www.head-face-med.com/content/5/1/12>

© 2009 Handschel et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### Abstract

: Several grafting materials have been used in sinus augmentation procedures including autogenous bone, demineralized freeze-dried bone (DFDBA), hydroxyapatite,  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP), anorganic deproteinized bovine bone and combination of these and others. Up to now a subject of controversy in maxillofacial surgery and dentistry is, what is the most appropriate graft material for sinus floor augmentation.

**Purpose:** The aim of this study is to provide a body of evidence-based data regarding grafting materials in external sinus floor elevation concerning the fate of the augmented material at the histomorphological level, through a meta-analysis of the available literature.

**Materials and methods:** The literature searches were performed using the National Library of Medicine. The search covered all English and German literature from 1995 until 2006. For analyzing the amount of bone the parameter "Total Bone Volume" (TBV) was assessed. TBV is determined as the percentage of the section consisting of bone tissue.

**Results:** In a relatively early phase after implantation the autogenous bone shows the highest TBV values. Interestingly, the different TBV levels approximate during the time. After 9 months no statistically significant differences can be detected between the various grafting materials.

**Conclusion:** From a clinical point of view, the use of autogenous bone is advantageous if a prosthetic rehabilitation (with functional loading) is expected within 9 months. In other cases the use of anorganic deproteinized bovine bone in combination with autogenous bone seems to be preferable. Donor side morbidity is ignored in this conclusion.

## Introduction

Since the external sinus floor elevation technique was first introduced by Boyne [1] and Tatum [2] several grafting materials have been used in sinus augmentation procedures including autogenous bone [1-3], demineralized freeze-dried bone (DFDBA)[4,5], hydroxyapatite [6],  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) [7], anorganic deproteinized bovine bone [8] and combination of these and others [9]. Up to now a subject of controversy in maxillofacial surgery and dentistry exist, what is the most appropriate graft material for sinus floor augmentation. The consensus conference on sinus grafting held in 1996 showed that in the light of little data which are evidence-based many participants believed that autografts were the most efficacious [10]. However, the collection of autogeneous bone requires an extra donor site surgery and carries with it extra risks for morbidity and complaints, particularly when bone from the iliac crest is harvested [11]. According to Kent and Block [3] an ideal grafting material should fulfil the following criteria amongst other things:

Osteoinduction

Osteoconduction

Volume stability

These criteria are best analysed by histological examinations. To the best of our knowledge, only a very small number of randomized controlled clinical trials have been conducted to compare various grafting materials with regard to these histological criteria. The available evidence therefore consists either of case reports, case series or retrospective studies. The aim of this study is to provide a body of evidence-based data regarding grafting materials in external sinus floor elevation to assist surgeons to make an informed choice between those materials, through a meta-analysis of the available literature.

## Methods

The literature searches were performed using the National Library of Medicine (Internet: <http://www.pubmed.com>). The search covered all English and German literature from 1995 until 2006. Keywords used in the search were: "sinus" and "augmentation" and "bone substitute". The search was confined to studies or reports in humans. No animal studies were included. Moreover, review articles and in vitro studies were excluded. In all, 120 articles were identified and all abstracts were evaluated. After first evaluation the following inclusion criteria were added: The surgical procedure has to be an external sinus floor elevation and because of the presence of only single reports of some grafting materials – which does not allow a meta-analysis for those materials- the focus was on materials which are used in several studies/reports. Thus only

papers using autogenous bone, demineralized freeze-dried bone (DFDBA), hydroxyapatite,  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP), anorganic deproteinized bovine bone (Bio Oss<sup>®</sup>, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Switzerland) [8] and combination of these materials were included. To standardize the multiple combinations of Bio Oss<sup>®</sup> with autogenous bone all mixing ratios higher than 80% Bio Oss<sup>®</sup> to 20% bone were pooled in the Bio Oss<sup>®</sup> group. Mixing ratios below (e.g. 50% Bio Oss<sup>®</sup> to 50% bone) were subsumed under the Bio Oss<sup>®</sup> + autogeneous bone group. Regarding the  $\beta$ -TCP group in almost all studies  $\beta$ -TCP was used without autogenous bone. In addition to review articles, interviews and editorials were excluded.

For analyzing the amount of bone the parameter "Total Bone Volume" (TBV) was assessed. TBV is determined as the percentage of the section consisting of bone tissue [12]. This parameter was either directly taken from the paper or calculated where possible. In studies reporting woven and lamellar bone separately, the sum of both values was calculated whereas in studies determining lateral and central bone biopsies the mean was calculated.

For statistical analysis the data were weighted according to the number of observations in each study and the inverse variance. Moreover, to detect any statistical significant differences a weighted ANOVA with Random effect model and alpha-adjustment according to Tukey-Kramer for post hoc tests was used [13]. Differences were considered statistically significant if  $p < 0.05$ .

## Results

After the initial literature search 120 articles were identified. Four of these articles were not written in English or German and another four were animal studies. Six articles were interviews or editorials and were excluded too. Of the remaining 106 articles 25 were not related to the external sinus floor elevation and another 16 articles gave an account on rare grafting material. Of the remaining 65 articles only in 30 studies the histomorphological parameter TBV was evaluable. That means that this parameter was explicitly noted in the article or could easily be calculated. Finally, only 30 articles remain for data analysis (table 1).

In many of these 30 articles various grafting materials were described. In total 53 observations regarding grafting materials could be found. The vast majority were prospective studies, followed by some case reports or case series and finally one retrospective study (table 2).

A prerequisite for statistical analysis is that the mean values and the standard deviation is noted in the paper (criteria I) [13]. This is not the case in single case reports (criteria II). That is why those papers meeting one of these

**Table 1: Selection of evaluable articles by in- and exclusion criteria**

Criteria	Studies which do not meet the criteria	Remaining studies
After initial literature search		120
English or german	4	116
Only human (no animal studies)	4	112
No interviews/editorials	6	106
Only external sinus floor elevation	25	81
Only autogenous bone, demineralized freeze-dried bone (DFDBA), hydroxyapatite, $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP), anorganic deproteinized bovine bone [8] and combination of these materials	16	65
TBV evaluable	35	30

two criteria have to be excluded from further analysis (table 3). If a meta-analysis for one specific grafting material would be based on only one or two studies, the result would almost echo the findings of the single study. Therefore, it is rational to exclude materials with only one or two reports (criteria III). Table 3 shows the number of remaining studies/observations after application of these three criteria (Tab. 3). Finally, 30 articles remain for evaluation [7,8,12,14-41]. The studies are listed in table 4 (table 4). In no studies any allergic reactions to grafting materials or infections related to graft implantation were described.

The weighted regression of TBV against the time point of sampling shows the development of the bone volume during time (Fig. 1). Interestingly, while Bio Oss<sup>®</sup>, Bio Oss<sup>®</sup> with autogenous bone and  $\beta$ -TCP show a steep increase the TBV of autogenous bone (without any additional grafting material) is decreasing. The increase of TBV during time in the Bio Oss<sup>®</sup> group can be considered as statistically significant.

Regarding Fig. 1 it is striking that there are two clusters of sampling. The first cluster comprise four until nine months after initial surgery and the second cluster span the time from nine months onwards. To compare the TBV depending on the grafting material the mean values were calculated for these two clusters. Because it is reasonable to weight the study results regarding the number of obser-

vations and the standard deviation both the "normal" and the adjusted mean values were calculated. In a relatively early phase after implantation the autogenous bone shows the highest TBV values. This was statistically significant (Fig. 2). Interestingly, the different TBV levels approximate during the time. After 9 months no statistically significant differences can be detected between the various grafting materials (Fig. 3). However, there was a strong tendency that Bio Oss<sup>®</sup> with autogenous bone shows the highest TBV values.

**Discussion**

External sinus floor augmentation has proven to be very effective in increasing bone volume in edentulous maxillary areas. Due to the significant resorption in the posterior maxilla following teeth extraction [42] there is often not enough bone volume to ensure the stability of dental implants [43]. Elevation and augmentation of the maxillary sinus can increase the bone height in the posterior area of the maxilla [1,2]. Autogenous bone grafts obtained from the patient himself is very successful in bone regeneration and serves as a gold standard [10]. However, the explant of autogeneous bone requires an extra donor site surgery and is associated with an extra risks for morbidity and complaints, particularly when bone from the iliac crest is harvested [11]. Various bone grafting materials have been used as alternatives or supplements to autogenous bone such as demineralized freeze-dried bone (DFDBA), hydroxyapatite,  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -

**Table 2: Distribution of articles and material observations**

	$\Sigma$	Case reports	Retrospective studies	Prospective studies
Studies	30	3	1	26
Examined grafting materials (in these studies)	53	4	3	46

**Table 3: Selection of evaluable material observations by three exclusion criteria**

	Total observation	Criteria I: no mean value or SD	Criteria II: single case report	Criteria I or II	Remaining material observations
Algipore®	1	0	0	0	1
Bio Oss®	18	4	3	5	13*
Bio Oss® + autogen (50:50 bis 80:20)	8	0	0	0	8*
DFDBA	1	1	0	1	0
HA	3	1	0	1	2
Autogen	13	3	5	4	9*
Autogen + DFDBA 50:50	1	0	0	0	1
Autogen + HA 50:50	1	0	0	0	1
β-TCP	7	1	1	1	6*
Σ	53	17	5	18	41 (36)

Note the numbers with \* show the grafting materials with at least three reported observations (criteria III).

TCP), anorganic deproteinized bovine bone [8] or combination of these materials. Bone grafting materials may produce bone formation by osteogenesis, osteoinduction or osteoconduction. Whereas osteogenesis is obtained by providing osteogenic cells and matrix directly in the graft (e.g. autogenous bone, distraction osteogenesis [44]), osteoinduction postulates that the grafted material is chemotactic to undifferentiated progenitor cells inducing them to differentiate into osteoblasts [31,45]. Osteoconduction permits outgrowth of osteogenic cells from existing bone surfaces into the graft material [31]. Although these mechanisms have been described in detail, the question remains which bone grafting material is most suitable in external sinus floor augmentation at the histological level.

One important finding of this study is that there is only little evidence for most of the grafting materials. Only anorganic deproteinized bovine bone (Bio Oss®) and pure-phase β-TCP (in most cases Cerasorb®, Curasan Pharma GmbH, Kleinostheim, Germany, was used) as well as autogenous bone (and combinations of these materials) were found to present evaluable data for meta-analysis. Interestingly, no reports regarding allergic reaction or infections caused by implantation of grafting material were described in the articles.

With regard to the TBV autogenous bone reaches the highest values during the first 9 months. This difference to the other materials was statistically significant. That means that the percentage of mineralized bone was the highest. That is not surprisingly, because in the specimens of the other groups there are of course particles of the heterologous or alloplastic grafting material diminishing the percentage of the bone. Logically consistent the TBV shows the lowest values in the Bio Oss® and β-TCP groups. In contrast to this early phase there is no statistically significant difference between the grafting materials in the later phase anymore. Moreover, the values of the Bio Oss® group and Bio Oss® with autogenous bone show higher mean values than the pure autogenous bone, whereas the mean value of β-TCP is almost equal to autogenous bone. There could be two adverse effects after the initial grafting procedure. On the one hand bone is resorbed because in no case was any functional load on the grafting material (The samples of the patients were taken before the implant was in function). On the other hand the TBV in the Bio Oss® and β-TCP groups increased during time. That means that the grafting material is at least partially resorbed and replaced by bone. (Reduction of soft tissue volume hardly produce an increase of TBV because in sinus lift procedures soft tissue is very rare in the grafted material.) The first effect is well known and occurs in the alveolar bone usually after tooth extraction when the functional load is reduced or absent [42]. Additionally,

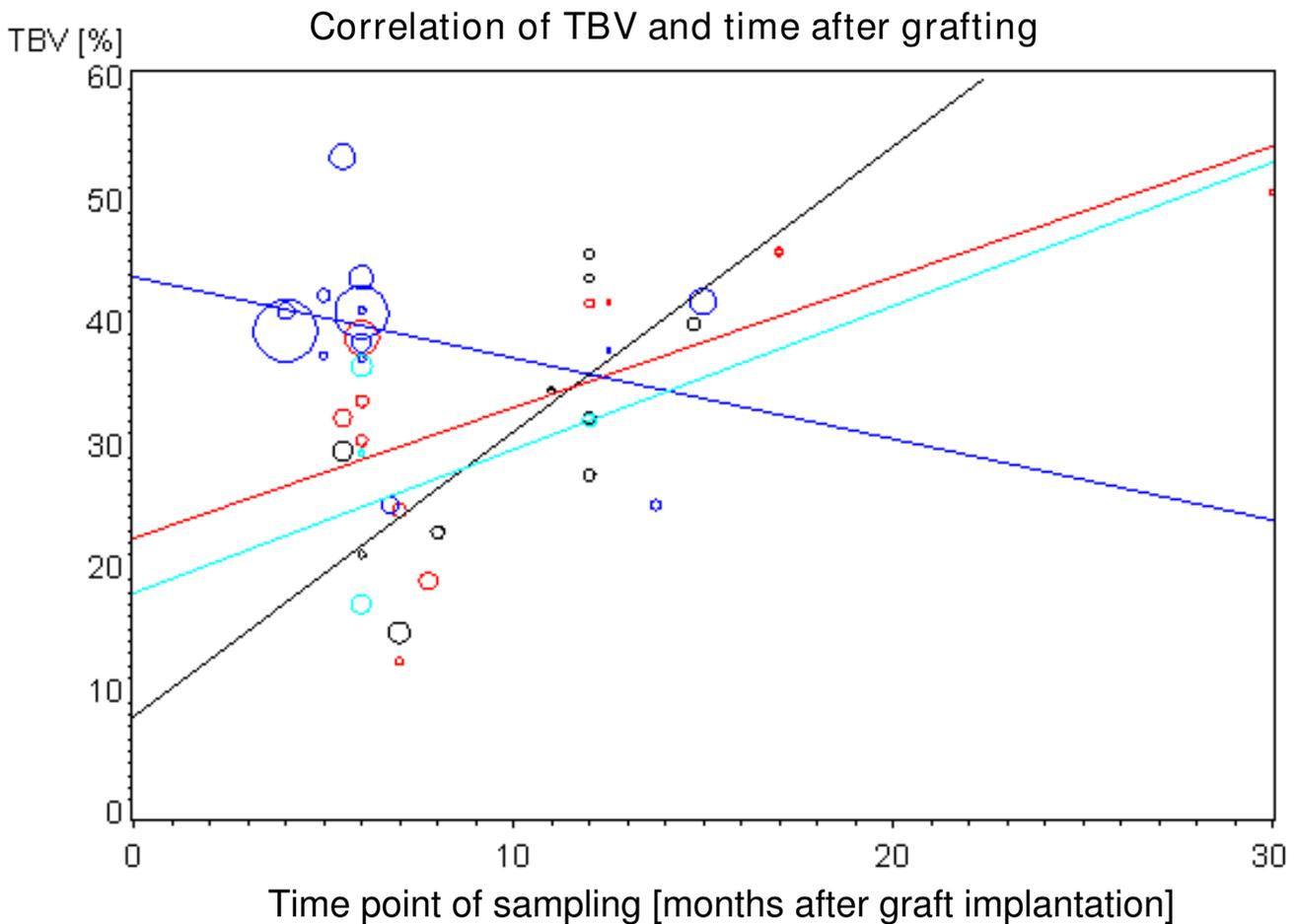
**Table 4: List of reviewed publications. n = number of patients**

Authors	Year of publication	Grafting material	Mean healing time (months)	n	TBV (%)	SD
Artzi Z. et al.	2001	BioOss	12.00	10	32.20	8.150
Artzi Z. et al.	2001	HA	12.00	10	42.10	10.010
Artzi Z. et al.	2002	BioOss	12.00	10	43.61	8.601
Artzi Z. et al.	2003	HA	12.00	10	32.95	7.991
Artzi Z. et al.	2005	BioOss	12.00	12	45.60	10.900
Artzi Z. et al.	2005	$\beta$ -TCP	12.00	12	32.00	8.400
Boeck-Neto Rj. et al.	2002	autogen+DFDBA	10.00	5	50.46	16.290
Boeck-Neto Rj. et al.	2002	autogen+HA	10.00	5	46.79	8.560
Degidi M. et al.	2004	BioOss+autogen	6.00	12	38.80	3.200
Froum Sj. et al.	2002	BioOss	7.25	2	16.00	4.243
Froum Sj. et al.	2002	BioOss	11.00	1	32.00	.
Fugazotto PA. et al.	2003	BioOss	6.88	26	52.85	19.605
Fugazotto PA. et al.	2003	BioOss	12.50	5	68.80	7.400
Hallman M. et al.	2001	BioOss+autogen	7.00	16	24.70	16.901
Hallman M. et al.	2001	BioOss+autogen	30.00	12	50.70	22.800
Hallman M. et al.	2002	Autogen	12.50	11	37.70	31.300
Hallman M. et al.	2002	BioOss	14.75	10	39.90	8.000
Hallman M. et al.	2002	BioOss+autogen	12.50	11	41.70	26.600
John HD. et al.	2004	Autogen	5.50	4	53.50	2.520
John HD. et al.	2004	BioOss	5.50	21	29.52	7.430
John HD. et al.	2004	BioOss+autogen	5.50	13	32.23	6.860
Karabuda C. et al.	2001	BioOss	6.00	5	50.00	.
Karabuda C. et al.	2001	DFDBA	6.00	1	72.50	.
Karabuda C. et al.	2001	HA	6.00	3	27.50	8.660
Ozyuvaci H. et al.	2003	BioOss	7.00	44	47.50	0.945
Ozyuvaci H. et al.	2003	$\beta$ -TCP	7.00	44	52.50	0.945
Proussaefs P. et al.	2003	BioOss	11.00	5	34.40	10.810

**Table 4: List of reviewed publications. n = number of patients (Continued)**

Scarano A. et al.	2004	BioOss	53.00	1	38.00	.
Schopper C. et al.	2003	Algipore	7.00	26	23.00	8.300
Szabo G. et al.	2001	Autogen	6.00	4	37.05	8.842
Szabo G. et al.	2001	$\beta$ -TCP	6.00	4	29.37	10.568
Szabo G. et al.	2005	Autogen	6.00	20	38.34	7.400
Szabo G. et al.	2005	$\beta$ -TCP	6.00	20	36.47	6.900
Tadjoedin ES et al.	2000	Autogen	5.00	9	42.28	3.251
Tadjoedin ES et al.	2000	Autogen	16.00	1	45.07	.
Tadjoedin ES et al.	2002	Autogen	5.00	2	40.05	1.061
Tadjoedin ES et al.	2002	Autogen	15.00	1	41.70	.
Tadjoedin ES et al.	2003	Autogen	5.00	1	37.30	.
Tadjoedin ES et al.	2003	BioOss	8.00	1	22.90	.
Tadjoedin ES et al.	2003	BioOss+autogen	6.33	3	29.57	4.508
Trisi P. et al.	2003	BioOss+autogen	15.33	9	44.38	8.575
Turunen T. et al.	2004	Autogen	6.75	14	25.10	7.200
Turunen T. et al.	2004	Autogen	13.75	4	25.10	6.300
Valentini P. et al.	2000	BioOss	6.00	3	21.08	7.250
Valentini P. et al.	2000	BioOss	12.00	3	27.55	4.880
Wallace SS. et al.	2005	BioOss	8.00	153	15.53	8.023
Yildirim M. et al.	2000	BioOss	7.00	11	14.70	5.000
Yildirim M. et al.	2001	BioOss+autogen	7.75	12	18.90	6.400
Zerbo IR. et al.	2001	$\beta$ -TCP	8.00	1	20.00	.
Zerbo IR. et al.	2004	Autogen	6.00	5	41.00	10.000
Zerbo IR. et al.	2004	$\beta$ -TCP	6.00	9	17.00	5.000
Zijderveld SA. et al.	2005	Autogen	6.00	5	41.00	10.000
Zijderveld SA. et al.	2005	$\beta$ -TCP	6.00	9	17.00	5.000

n = number of patients

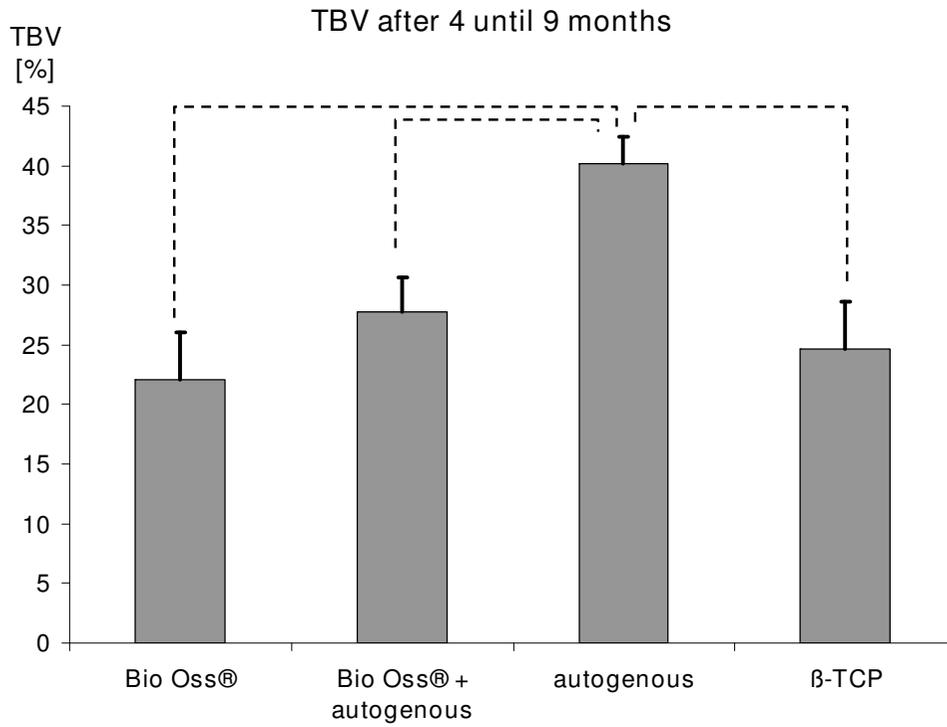


**Figure 1**  
**Correlation of TBV and time after grafting.** The size of the bubbles reflect the relative weight of the value. Black: Bio Oss®, red: Bio Oss® with autogenous bone, blue: autogenous bone, green:  $\beta$ -TCP.

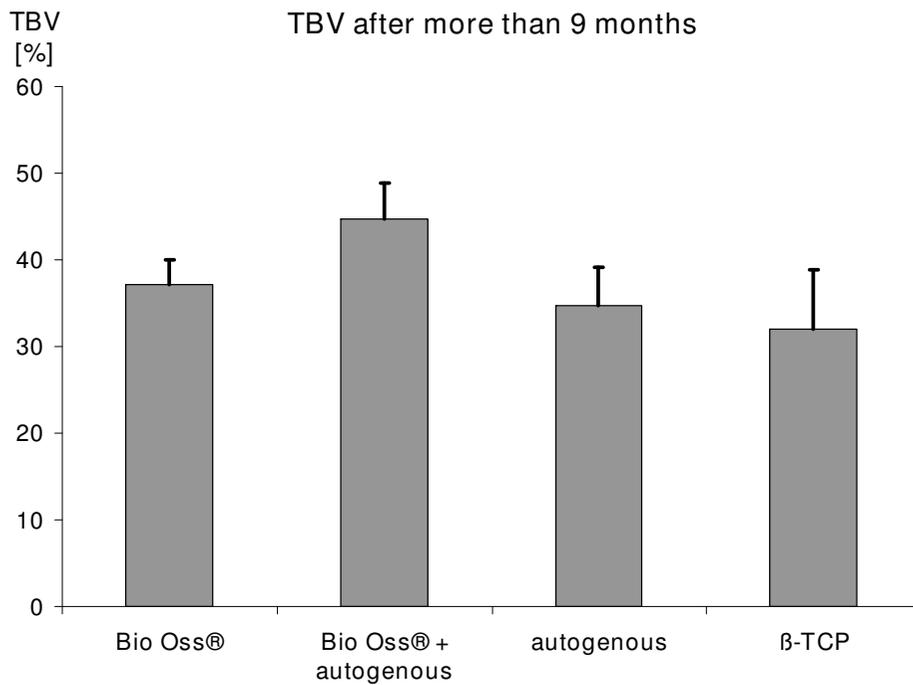
there are reports in literature that up to 55% of the augmented autogenous bone resorbs during the first 6 months [46,47]. The second effect reflects osteoinductive or at least osteoconductive properties of the non-autogenous grafting materials. Tadjoedin and colleagues describe in pure Bio Oss® grafts, that bone growth takes place through the guidance of osteogenic cells from existing bone surfaces of the grafted particles. This leads to the formation of woven bone between the grafted particles connecting them together into a mass of mineralized tissue [31]. When autogenous bone is mixed with Bio Oss® the human bone particles act as a source of bone cells [48,49] providing more osteogenic cells and thus accelerating new bone formation. This is in line with an former study reporting that bone formation in a patient was faster in a mixed graft of Bio Oss® and autogenous bone than in a graft of Bio Oss® alone [50]. Bio Oss® seem to prevent bone loss and increase new bone formation but it is unclear whether or how fast the Bio Oss® particles will be

resorbed. Both no resorption after six years [51] and slow resorption [31] are reported in literature.

In contrast to Bio Oss® there are reports that  $\beta$ -TCP is fully resorbed in 12 to 18 months and is replaced by bone that is similar both functionally and anatomically to the original bone [30]. Regarding the TBV there no statistically significant differences between Bio Oss® and  $\beta$ -TCP although the combination of Bio Oss® with autogenous bone shows the highest value in the later phase. Because  $\beta$ -TCP was used as a grafting material only without bone in the evaluated studies it might be that an additional supplement of autogenous bone could increase the TBV too. The mechanism of preventing fast resorption and of increasing the TBV after about one year is probably very similar to Bio Oss®.



**Figure 2**  
**TBV after 4 until 9 months.** Shown are the values and the SD of the weighted mean. The dashed lines mark the statistical significant differences.



**Figure 3**  
**TBV after more than 9 months.** Shown are the values and the SD of the weighted mean.

## Conclusion

Taken together, comparability of Bio Oss® with or without autogenous bone and  $\beta$ -TCP to autogenous bone for sinus grafting can be regarded as evidence based concerning the histological bone structure after about 9 months. However, the augmented material contain more mineralized bone tissue 4–9 months after grafting when only autogenous bone is used. From a clinical point of view, the use of autogenous bone is advantageous if a prosthetic rehabilitation (with functional loading) is expected within 9 months. In other cases the use of Bio Oss® in combination with autogenous bone seems to be preferable. Donor side morbidity is ignored in this conclusion.

When reviewing the literature and doing a meta-analysis there is one additional thing you have to bear in mind: the publication bias. That means that most of all authors report only from good results especially in case reports or case series. Bad or unwanted results are often neglected and not published in international journals. Therefore, even the results of this meta-analysis – although representing the highest grade of evidence – show presumably slightly to optimistic numbers.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

JH conceived the study and drafted the manuscript. MS carried out the literature research. RD and CN calculated the statistics. MO, NK and UM participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

We are very grateful to Dr. Reinhard Willers for his support in statistical analysis.

## References

1. Boyne PJ, James RA: **Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone.** *J Oral Surg.* 1980, **38(8)**:613-616.
2. Tatum H Jr: **Maxillary and sinus implant reconstructions.** *Dentistry Clinical North America* 1986, **30**:207-229.
3. Block MS, Kent JN: **Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone.** *J Oral Maxillofac Surg.* 1997, **55(11)**:1281-1286.
4. Nishibori M, Betts NJ, Salama H, Listgarten MA: **Short-term healing of autogenous and allogeneic bone grafts after sinus augmentation: a report of 2 cases.** *Journal Periodontology* 1994, **65**:958-966.
5. Wetzell AC, Stich H, Caffesse RG: **Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs.** *Clinical Oral Implants Research* 1995, **6**:155-163.
6. Wheeler SL, Holmes RE, Calhoun CJ: **Six-year clinical and histologic study of sinus-lift grafts.** *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996, **11(1)**:26-34.
7. Szabo G, Huys L, Coulthard P, Maiorana C, Garagiola U, Barabas J, Nemeth Z, Hrabak K, Suba Z: **A prospective multicenter randomized clinical trial of autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: histologic and histomorphometric evaluation.** *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005, **20(3)**:371-381.
8. Imbronito AV, Scarano A, Orsini G, Piattelli A, Arana-Chavez VE: **Ultrastructure of bone healing in defects grafted with a copolymer of polylactic/polyglycolic acids.** *J Biomed Mater Res A* 2005, **74**:215-221.
9. Velich N, Nemeth Z, Toth C, Szabo G: **Long-term results with different bone substitutes used for sinus floor elevation.** *J Craniofac Surg.* 2004, **15(1)**:38-41.
10. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ: **Report of the Sinus Consensus Conference of 1996.** *J Oral Maxillofac Implants.* 1998, **13 Suppl**:11-45.
11. Kaptein ML, Hoogstraten J, de Putter C, de Lange GL, Blijdorp PA: **Dental implants in the atrophic maxilla: measurements of patients' satisfaction and treatment experience.** *Clinical Oral Implants Research* 1998, **9**:321-326.
12. Tadjedin ES, de Lange GL, Lyaruu DM, Kuiper L, Burger EH: **High concentrations of bioactive glass material (BioGran) vs. autogenous bone for sinus floor elevation.** *Clinical Oral Implants Research* 2002, **13**:428-436.
13. Normand SL: **Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting.** *Stat Med* 1999, **18**:321-359.
14. Artzi Z, Nemcovsky CE, Dayan D: **Nonceramic hydroxyapatite bone derivative in sinus augmentation procedures: clinical and histomorphometric observations in 10 consecutive cases.** *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003, **23(4)**:381-389.
15. Artzi Z, Kozlovsky A, Nemcovsky CE, Weinreb M: **The amount of newly formed bone in sinus grafting procedures depends on tissue depth as well as the type and residual amount of the grafted material.** *J Clin Periodontol.* 2005 2005, **32(2)**:193-199.
16. Artzi Z, Nemcovsky CE, Dayan D: **Bovine-HA spongiosa blocks and immediate implant placement in sinus augmentation procedures. Histopathological and histomorphometric observations on different histological stainings in 10 consecutive patients.** *Clinical Oral Implants Research* 2002, **13**:420-427.
17. Artzi Z, Nemcovsky CE, Tal H, Dayan D: **Histopathological morphometric evaluation of 2 different hydroxyapatite-bone derivatives in sinus augmentation procedures: a comparative study in humans.** *J Periodontol.* 2001, **72(7)**:911-920.
18. Boeck-Neto RJ, Gabrielli M, Lia R, Marcantonio E, Shibli JA, Marcantonio E Jr: **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.** *Journal Periodontology* 2002, **73**:266-270.
19. Degidi M, Piattelli M, Scarano A, Iezzi G, Piattelli A: **Maxillary sinus augmentation with a synthetic cell-binding peptide: histological and histomorphometrical results in humans.** *Journal Oral Implantology* 2004, **30**:376-383.
20. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC: **Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports.** *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2002, **22(1)**:45-53.
21. Fugazzotto PA: **GBR using bovine bone matrix and resorbable and nonresorbable membranes. Part 2: Clinical results.** *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003, **23(6)**:599-605.
22. Hallman M, Lundgren S, Sennerby L: **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.** *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001, **3(2)**:87-96.
23. Hallman M, Sennerby L, Lundgren S: **A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture.** *International Journal Oral Maxillofacial Implants* 2002, **17**:635-643.
24. John HD, Wenz B: **Histomorphometric analysis of natural bone mineral for maxillary sinus augmentation.** *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004, **19(2)**:199-207.
25. Karabuda C, Ozdemir O, Tosun T, Anil A, Olgac V: **Histological and clinical evaluation of 3 different grafting materials for sinus lifting procedure based on 8 cases.** *Journal Periodontology* 2001, **72**:1436-1442.
26. Ozyuvaci H, Bilgic B, Firatli E: **Radiologic and histomorphometric evaluation of maxillary sinus grafting with alloplastic graft materials.** *Journal Periodontology* 2003, **74**:909-915.

27. Proussaefs P, Lozada J, Kim J: **Effects of sealing the perforated sinus membrane with a resorbable collagen membrane: a pilot study in humans.** *Journal Oral Implantology* 2003, **29**:235-241.
28. Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro Cornaglia A, Tesi P, Cattaneo V: **Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation.** *Clinical Oral Implants Research* 2003, **14**:369-372.
29. Schopper C, Moser D, Sabbas A, Lagogiannis G, Spassova E, Konig F, Donath K, Ewers R: **The fluorohydroxyapatite (FHA) FRIOS Algipore is a suitable biomaterial for the reconstruction of severely atrophic human maxillae.** *Clinical Oral Implants Research* 2003, **14**:743-749.
30. Szabo G, Suba Z, Hrabak K, Barabas J, Nemeth Z: **Autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevations (2- and 3-dimensional computed tomographic, histologic, and histomorphometric evaluations): preliminary results.** *International Journal Oral Maxillofacial Implants* 2001, **16**:681-692.
31. Tadjoein ES, de Lange GL, Bronckers AL, Lyaru DM, Burger EH: **Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases.** *Journal Clinical Periodontology* 2003, **30**:261-270.
32. Tadjoein ES, de Lange GL, Holzmann PJ, Kulper L, Burger EH: **Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range.** *Clinical Oral Implants Research* 2000, **11**:334-344.
33. Trisi P, Marcato C, Todisco M: **Bone-to-implant apposition with machined and MTX microtextured implant surfaces in human sinus grafts.** *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003, **23**(5):427-437.
34. Turunen T, Peltola J, Yli-Urpo A, Happonen RP: **Bioactive glass granules as a bone adjunctive material in maxillary sinus floor augmentation.** *Clinical Oral Implants Research* 2004, **15**:135-141.
35. Valentini P, Abensur D, Wenz B, Peetz M, Schenk R: **Sinus grafting with porous bone mineral (Bio-Oss) for implant placement: a 5-year study on 15 patients.** *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2000, **20**(3):245-253.
36. Wallace SS, Froum SJ, Cho SC, Elian N, Monteiro D, Kim BS, Tarnow DP: **Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (Bio-Oss) with absorbable and nonabsorbable membranes placed over the lateral window: histomorphometric and clinical analyses.** *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2005, **25**(6):551-559.
37. Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D: **Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood. A histologic and histomorphometric study in humans.** *Clinical Oral Implants Research* 2000, **11**:217-229.
38. Yildirim M, Spiekermann H, Handt S, Edelhoff D: **Maxillary sinus augmentation with the xenograft Bio-Oss and autogenous intraoral bone for qualitative improvement of the implant site: a histologic and histomorphometric clinical study in humans.** *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001, **16**(1):23-33.
39. Zerbo IR, Bronckers AL, de Lange GL, van Beek GJ, Burger EH: **Histology of human alveolar bone regeneration with a porous tricalcium phosphate. A report of two cases.** *Clinical Oral Implants Research* 2001, **12**:379-384.
40. Zerbo IR, Zijderfeld SA, de Boer A, Bronckers AL, de Lange G, ten Bruggenkate CM, Burger EH: **Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: a prospective study.** *Clinical Oral Implants Research* 2004, **15**:724-732.
41. Zijderfeld SA, Zerbo IR, Bergh JP van den, Schulten EA, ten Bruggenkate CM: **Maxillary sinus floor augmentation using a beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts.** *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005, **20**(3):432-440.
42. Tallgren A: **The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years.** *J Prosthet Dent*. 1972, **27**(2):120-132.
43. Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S: **Retrospective analysis of one-stage maxillary sinus augmentation with endosseous implants.** *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996, **11**(4):512-521.
44. Ortakoglu K, Karacay S, Sencimen M, Akin E, Ozyigit AH, Bengi O: **Distraction osteogenesis in a severe mandibular deficiency.** *Head Face Med* 2007, **3**:7.
45. Kubler N, Urist MR, Reuther J: **[In-vivo and in-vitro osteo-induction and cartilage formation by bone morphogenetic protein].** *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1991, **36**:230-232.
46. Jensen OT, Sennarby L: **Histologic analysis of clinically retrieved titanium microimplants placed in conjunction with maxillary sinus floor augmentation.** *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998, **13**(4):513-521.
47. Raghoebar GM, Batenburg RH, Timmenga NM, Vissink A, Reintsema H: **Morbidity and complications of bone grafting of the floor of the maxillary sinus for the placement of endosseous implants.** *Mund Kiefer Gesichtschirurgie Mund Kiefer Gesichtschir*. 1999 May;3 Suppl 1:S65-9. 1999, **3** Suppl 1:S65-S69.
48. Joldersma M, Burger EH, Semeins CM, Klein-Nulend J: **Mechanical stress induces COX-2 mRNA expression in bone cells from elderly women.** *Journal Biomechanics* 2000, **33**:53-61.
49. Joldersma M, Klein-Nulend J, Oleksik AM, Heyligers IC, Burger EH: **Estrogen enhances mechanical stress-induced prostaglandin production by bone cells from elderly women.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001, **280**(3):E436-E442.
50. Smiler DG, Johnson PV, Lozada JL, Misch C, Rosenlicht JL, Tatum OH Jr, Wagner JR: **Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla.** *Dent Clin North Am*. 1992, **36**(1):151-186.
51. Schlegel AK, Donath K: **BIO-OSS—a resorbable bone substitute?** *Journal Long Term Effects Medical Implants* 1998, **8**:201-209.

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:  
[http://www.biomedcentral.com/info/publishing\\_adv.asp](http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp)

