

**Aus der Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und Aufnahme
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Univ. Prof. Dr. J. Becker

**Langzeituntersuchung nach lateraler Knochenaugmentation
und zweizeitiger Implantatinsertion**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sara Schweighöfer

2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. dent. Frank Schwarz

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Rita Depprich

Zusammenfassung

Der Trend zum Einsatz von Dentalimplantaten wird zunehmend beobachtet. Da diese nun seit 50 Jahren eingesetzt werden, gilt die hohe vorhersagbare Erfolgsquote als gesichert (Buser et al. 2017).

Als wichtiger limitierender Faktor für eine Implantation ist ein fehlendes Knochenangebot im Bereich des Implantatbetts zu sehen. Aus diesem Grund sind die Möglichkeiten des Knochenersatzes häufig Gegenstand wissenschaftlicher Studien (Buser et al. 2004; Jensen und Terheyden 2009; Chappuis et al. 2017).

Der aktuelle Goldstandard ist autologer, also körpereigener Knochen (Jensen und Terheyden 2009). Die Nachteile und somit Gründe für die Suche nach Alternativen sind Morbidität und Risiken durch Operationen zur Gewinnung des autologen Knochens, Resorption nach Transplantation des Knochens und eine begrenzte Verfügbarkeit (Chappuis et al. 2017).

Das Ziel dieser Studie war die Dokumentation der Implantatüberlebensrate nach lateraler Knochenaugmentation mit einem neuen xenogenen Knochenblock unter Einbeziehung klinischer Parameter des periimplantären Gewebes. Diese klinische Studie ist das Follow-Up einer prospektiven, klinischen Studie (Schwarz et al. 2016b).

In jener Studie wurde bei 10 Patienten ein neu entwickelter, equiner Knochenblock eingesetzt mit dem Ziel, den Alveolarfortsatz in horizontaler Ebene zu verbreitern. Durchschnittlich wurde die Kieferkambbreite von 4,38 auf 8,25mm gesteigert, sodass bei 9 Patienten ein Implantat gesetzt werden konnte (Schwarz et al. 2016b).

In der vorliegenden Nachuntersuchung wurden diese 9 Patienten über drei Jahre nachuntersucht. Es handelte sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie, bei der folgende Parameter erhoben wurden:

- Plaque Index
- *Bleeding on Probing*
- Sondierungstiefen
- mukosale Rezessionen und das
- klinische Attachmentlevel.

Mithilfe dieser sollte der Zustand des periimplantären Gewebes untersucht und dokumentiert werden.

Die Implantatüberlebensrate betrug nach durchschnittlich 34,4 Monaten 100%. Es traten keine produktbezogenen, unerwünschten Ereignisse auf, die die Biokompatibilität des erprobten Knochenblocks in Frage stellten. Die klinischen Parameter deuteten teilweise instabile periimplantäre Verhältnisse an. Dies wird vor allem durch steigende Sondierungstiefen über die Zeit ersichtlich.

In zwei der neun Fälle wurde zudem eine Periimplantitis beobachtet, welche die weitere Prognose der Implantate beeinträchtigen kann und konkret in einem Fall voraussichtlich auch zum Implantatverlust führen wird.

Andere Verläufe erschienen auch am Ende des Untersuchungszeitraums noch voll zufriedenstellend.

Aufgrund inhomogener Ergebnisse dieser neun Implantate, die sowohl periimplantäre Parameter ohne und mit Entzündungsanzeichen verzeichneten, sollte diese Nachuntersuchung fortgeführt werden.

Summary

The use of dental implants has increased over the past 50 years and nowadays, a high success rate is said to be proven (Buser et al. 2017).

Deficiency of the local ridge is seen as an important limiting factor in implant therapy. Therefore, possibilities of bone substitution are a matter of concern in numerous clinical and preclinical trials (Buser et al. 2004, Jensen and Terheyden 2009, Chappuis et al. 2017).

Autologous bone blocks are deemed to be the gold standard in bone substitution materials (Jensen and Terheyden 2009). Disadvantages and at the same time reasons for the search of alternatives are operative risks and donor site morbidity, resorption of the bone block after transplantation and the limited availability (Chappuis et al 2017).

The aim of this study was to document the implant survival rate after lateral bone augmentation by using a new xenogenic bone block and to assess the state of the periimplant tissue with the help of clinical parameters. This clinical trial is the follow-up study of a prospective, clinical trial (Schwarz et al. 2016b).

Prof. Schwarz et al. used a newly elaborated equine bone block to rebuild the horizontal dimension of the alveolar ridge. The aim was to enable the insertion of a dental implant. The average gain of horizontal width of the ridge by using the equine bone block was from 4,38 to 8,25mm. 8 of 10 patients could receive an implant, another one needed a second augmentation before implantation, whereas one patient could not obtain an implant as well after the second augmentation (Schwarz et al. 2016b).

In this present follow-up study, 9 patients, who underwent the treatment written above, were invited to an annual non-interventional check-up for three years. The following parameters were assessed:

- Plaque Index
- Bleeding on Probing (BOP)
- Probing depth
- Mucosal recession
- Clinical Attachmentlevel.

Thus, the periimplant tissues were examined and the results documented.

The implant survival rate after 34,4 months on average was 100%. There were no product associated adverse events who could question the product's biocompatibility. The results of the clinical parameters indicated instable periimplant conditions in some cases because of increasing values of the probing depth. In 2 of 9 cases a periimplantitis was noticed, which compromises the outcome of the implants and will in one case lead to a loss of implant probably. Other cases showed a more favourable course without signs of compromised periimplant tissues.

Because of inhomogeneous results at this point of time, which included both inflamed and uninfamed tissues, the follow-up study should be pursued furthermore.

Abkürzungen

BMP	<i>Bone morphogenetic Protein</i>
BOP	<i>Bleeding on Probing</i>
BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie
DFDBA	<i>Demineralized Freeze Dried Bone Allograft</i>
FDI	<i>Fédération Dentaire Internationale</i>
FDBA	<i>Freeze Dried Bone Allograft</i>
GBR	<i>Guided Bone Regeneration</i>
KEM	Knochenersatzmaterial
OIE	<i>World Organisation for Animal Health</i>
PI	Plaque Index

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der sechs Messstellen	21
Abb. 2: Darstellung der periimplantären Parameter	23
Abb. 3: Zahnschema nach FDI (<i>Fédération Dentaire Internationale</i>)	26
Abb. 4: Mittelwerte des Plaque Index über die Zeit	27
Abb. 5: durchschnittlicher Anteil an positiven Blutungspunkten	28
Abb. 6: Verteilung aller positiven BOP auf die einzelnen Patienten	28
Abb.7: Mittelwerte der Sondierungstiefen über die Zeit.....	29
Abb. 8: Übersicht des Verlaufs der durchschnittlichen Sondierungstiefen der einzelnen Patienten.....	30
Abb. 9: Mittelwerte der mukosalen Rezessionen über die Zeit	31
Abb. 10: Mittelwerte des klinischen Attachmentlevels über die Zeit.....	32
Abb. 11: Übersicht der Entwicklung der durchschnittlichen Klinischen Attachmentlevel der einzelnen Patienten	32
Abb. 12: Ausschnitt der post implantationem angefertigten Panoramaschichtaufnahme; Patient 3	34
Abb. 13: klinische Aufnahme zum Zeitpunkt der 3. Visite nach 3 Jahren, Patient 3	34
Abb. 14: röntgenologische Aufnahme zum Zeitpunkt der 3. Visite nach 3 Jahren, Patient 3	35
Abb. 15: röntgenologische Aufnahme zum Zeitpunkt der Baseline nach 6 Monaten, Patient 8	36
Abb. 16: klinische Aufnahme zum Zeitpunkt der 3. Visite nach 3 Jahren, Patient 8	36
Abb. 17: röntgenologische Aufnahme zum Zeitpunkt der 3. Visite nach 3 Jahren, Patient 8	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitplan der Vorgängerstudie	19
Tabelle 2: Plaque Index nach Silness und Loe (Loe, 1967)	22
Tabelle 3: Zeitplan der Nachuntersuchungsstudie	23
Tabelle 4: Geschlechtsverhältnis der Studienteilnehmer	25
Tabelle 5: Beschreibung der Patientengruppe	25

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeine Grundlagen	1
1.2	Biologische Voraussetzungen zur Implantation	2
1.3	Möglichkeiten der lateralen Knochenaugmentation	3
1.4	Anforderungen an Knochenersatzmaterialien.....	4
1.5	Aufbau durch autologen Knochen.....	5
1.5.1	Vor- und Nachteile des autologen Knochens	5
1.5.2	Operative Durchführung der Knochenaugmentation	6
1.6	Aufbau durch allogenen Knochen.....	7
1.6.1	Herstellung von allogenem Knochenersatzmaterial	8
1.6.2	Einsatz von allogenem Knochenersatzmaterial in der Zahnmedizin	9
1.7	Aufbau durch xenogene Materialien	10
1.7.1	Herstellung von xenogenem Knochenersatzmaterial	11
1.7.2	Einsatz xenogener Materialien in der Zahnmedizin.....	12
1.7.3	Xenogene Materialien zur Blockaugmentation	13
1.7.4	Neuartiger Prototyp eines kollagenhaltigen equinen Knochenblocks	15
1.8	Ziele der Arbeit	17
2	Material und Methoden	18
2.1	Studiendesign und vorbereitende Maßnahmen	18
2.2	Vorgängerstudie	18
2.3	Fallzahlplanung.....	20
2.4	Einschlusskriterien.....	20
2.5	Ausschlusskriterien.....	20
2.6	Untersuchungsmethoden.....	21
2.7	statistische Analysen	23
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Patientenpopulation, Überlebensrate der Implantate, Behandlungserfolg	25
3.2	Klinische Parameter.....	26
3.2.1	Plaque Index	26

3.2.2	<i>Bleeding on Probing</i>	27
3.2.3	Sondierungstiefen	29
3.2.4	Mukosale Rezessionen	30
3.2.5	Klinisches Attachmentlevel.....	31
3.3	Patientenfälle im Vergleich	33
3.3.1	Patient 3:.....	33
3.3.2	Patient 8:.....	35
4	Diskussion	38
4.1	<i>Implant survival</i>	38
4.2	<i>Implant success</i> und die Bedeutung periimplantärer Parameter	39
4.3	Interpretation der klinischen Parameter	41
4.4	Limitationen	46
4.5	Ausblick	46
4.6	Schlussfolgerung	47
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	49

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Grundlagen

Implantat getragener Zahnersatz gewinnt in der heutigen Zahnmedizin zunehmend an Bedeutung. Rückblickend auf 50 Jahre Erfahrung in der zahnmedizinischen Anwendung gehört er zu einer Therapieform mit einer hohen vorhersagbaren Erfolgsquote (Buser et al. 2017).

Wie die fünfte deutsche Mundgesundheitsstudie (Jordan und Micheelis 2016) zeigen konnte, besitzen heute in Deutschland beispielsweise die „jüngeren Senioren“ im Alter von 65-74 Jahren im Schnitt pro Person fünf Zähne mehr als vor 20 Jahren. Dies wird auf die im Fokus stehenden zahnerhaltenden und präventiven Maßnahmen zurückgeführt. Die Autoren der Studie berichten, dass heutzutage mehr Patienten mit festsitzendem anstatt herausnehmbarem Zahnersatz versorgt werden können als früher, da weniger Zähne verloren gehen. Der Effekt auf eine gesteigerte Lebensqualität durch erstere konnte in zahlreichen Studien festgehalten werden (Nogawa et al. 2016; Oh et al. 2016; van Eekeren et al. 2016). Dieser Entwicklung entsprechend steigt auch der Einsatz von dentalen Implantaten (Schwarz und Terheyden 2011), da nach Zahnverlust in vielen Fällen nur diese den gesteigerten Ansprüchen an Funktion und Ästhetik gerecht werden können und in vielen Indikationen ohne Implantate kein festsitzender Zahnersatz zu verankern wäre (Buser et al. 2004). Insgesamt verfügten Patienten laut Mundgesundheitsstudie V heute zehnmal häufiger über Implantate als vor 20 Jahren (Jordan und Micheelis 2016). Folgerichtig strebt die aktuelle Forschung unter anderem danach, anspruchsvolle Operationstechniken in der zahnärztlichen Chirurgie zu vereinfachen, die Effektivität zu steigern und reproduzierbare, vorhersagbare Behandlungsergebnisse zu erzielen (Benic und Hämmerle 2014).

1.2 Biologische Voraussetzungen zur Implantation

Als entscheidender limitierender Faktor, der einer erfolgreichen Implantation im Wege stehen kann, ist das fehlende Knochenangebot im Bereich des geplanten Implantats anzusehen (Buser et al. 2004; Jensen und Terheyden 2009; Chappuis et al. 2017; Donos et al. 2008).

Je nach vorliegender klinischer Situation können die Ursachen für ein zu geringes Knochenangebot vielfältig sein. Einerseits kann noch vor Verlust des Zahns zum Beispiel durch entzündliche parodontale Erkrankungen oder Traumata an Zahn und Zahnhalteapparat ein Knochenrückgang stattgefunden haben (Buser et al. 2004), andererseits finden nach Zahnextraktion generell Knochenumbauvorgänge statt, die in einer Atrophie des Alveolarfortsatzes resultieren (Atwood und Coy 1971; Schropp et al. 2003; Araujo und Lindhe 2005; Pietrokovski und Massler 1967; Fickl et al. 2008).

Diese Umbauvorgänge wurden unter anderem von Araujo und Lindhe 2005 (Araujo und Lindhe 2005) in einer experimentellen Studie an 12 Hunden untersucht. Hierbei wurde der Prozess der knöchernen Wundheilung zu verschiedenen Zeitpunkten bis maximal acht Wochen nach Extraktion von Prämolaren histologisch aufbereitet. Bei Opferung der Hunde zur histologischen Untersuchung lag die Extraktion je nach Testgruppe eine, zwei, vier und acht Wochen in der Vergangenheit. Die Breite und Höhe des Alveolarfortsatzes im Bereich der Extraktion wurde an verschiedenen standardisierten Punkten ausgemessen. Hierbei konnte ein vertikaler sowie horizontaler Knochenabbau sowohl bukkal als auch lingual bzw. palatinal der Alveole festgestellt werden, wobei nicht nur die Ausgangswerte der Knochenbreite, sondern auch die Werte im Verlauf bukkal stets kleiner waren. Diese Ergebnisse decken sich mit vorherigen Untersuchungen (Schropp et al. 2003; Botticelli et al. 2004; Pietrokovski und Massler 1967). Als Ursache für die größere Knochenresorption an der bukkalen Alveolenwand nannten Lindhe et al. (2005) den sogenannten Bündelknochen. So bezeichnet man den Anteil des zahntragenden Knochens, der mit der Zahnwurzeloberfläche über das parodontale Ligament verbunden ist. Erfolgt eine Zahnextraktion, wird der Bündelknochen überflüssig und resorbiert, sodass man ihn deshalb als zahnabhängiges Gewebe bezeichnet (Schroeder

1986). Lindhe et al. (2005) verwiesen dabei auf ihre Beobachtung, die besagte, dass der krestale Anteil der bukkalen Alveolenwand ausschließlich aus Bündelknochen, der linguale hingegen sowohl aus Bündel- als auch aus Geflechtknochen besteht. Somit wäre laut Lindhe et al. (2005) ein möglicher Zusammenhang zur unterschiedlich stark ausgeprägten Knochenresorption der bukkalen und lingualen Knochenwände nach Extraktion zu sehen (Araujo und Lindhe 2005).

Diese Umbauvorgänge zeichneten sich in einer klinischen Studie mit einer großen Variabilität aus (Trombelli et al. 2008). Trombelli et al. entnahmen bei 24 Patienten insgesamt 27 Biopsien zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Extraktion: In der frühen Wundheilungsphase nach 2-4 Wochen wurden zehn Biopsien entnommen, nach 6-8 Wochen wurden sechs Biopsien entnommen und elf Biopsien konnten nach 12-24 Wochen gewonnen werden. Sie unterteilten je nach zellulärer Zusammensetzung das Gewebe in „*granulation tissue*“, „*provisional matrix*“, „*woven bone*“ und „*lamellar bone and marrow*“ und fanden bei den einzelnen Biopsien in denselben Wundheilungsphasen eine große Spannweite an prozentualen Anteilen dieser Gewebe. Somit schlussfolgerten sie, dass die Mineralisationsvorgänge zwar stattfänden, aber der genaue zeitliche Ablauf der Knochenreifung nicht vorhersagbar, sondern individuell unterschiedlich wäre (Trombelli et al. 2008).

1.3 Möglichkeiten der lateralen Knochenaugmentation

Im Gegensatz zur prophylaktischen *Socket Preservation*, die darauf abzielt, den oben beschriebenen Resorptionsvorgang der äußeren Alveolenwand zu verhindern, geht es in der augmentativen Therapie um den Aufbau bereits entstandener knöcherner Defekte (Wang et al. 2004).

Für diese Augmentation steht eine Vielfalt an Knochenersatzmaterialien zur Auswahl, an die jedoch hohe Ansprüche gestellt werden (Campana et al. 2014; Schwarz et al. 2007; Campana et al. 2014). Man unterscheidet autogenen, körpereigenen Knochen sowie allogene, xenogene und alloplastische Knochenersatzmaterialien.

1.4 Anforderungen an Knochenersatzmaterialien

Im Vordergrund steht unter anderem die Biokompatibilität (Schwarz et al. 2007), die beinhaltet, dass das Material keine toxischen oder kanzerogenen Eigenschaften aufweist und keine immunologischen Reaktionen hervorruft. Auch eine Infektionsgefahr darf nicht von ihr ausgehen.

Für die erfolgreiche Augmentation entscheidend sind die Osteoinduktion und die Osteokonduktion.

Osteoinduktion ist per definitionem der Vorgang, bei dem pluripotente, undifferenzierte Stammzellen zu knochenbildenden Zellen heranreifen und so eine Knochenneubildung bewirken (Albrektsson und Johansson 2001).

Historisch prägte der Orthopäde Urist (Urist 1965) diesen Begriff, indem er im Tiermodell azelluläre, devitalisierte, dekalzifizierte Knochenmatrix in Muskeln, also extraskelettales Gewebe, transplantierte und die ektopische Neubildung von Knochen nachwies. Er erkannte die Eigenschaften der *Bone morphogenic Proteins* (BMP), auch knochenmorphogenetische Proteine, welche Signalproteine zur Stimulierung der Reifung von oben genannten Stammzellen zu knochenbildenden Zellen sind.

Im Vergleich dazu wird die Osteokonduktivität Materialien zugesprochen, die angrenzend an vorhandenen Knochen- als Leitschiene für die Bildung neuen Knochens dienen. Sie begünstigen im Idealfall eine Einsprossung von Blutgefäßen und die Zellmigration von knochenbildenden Zellen (Albrektsson und Johansson 2001).

Mit dem Ziel, dass das Knochenersatzmaterial (KEM) vollständig von neu gebildetem Knochen durchbaut wird, geht die vollständige Resorption des Knochenersatzmaterials einher. Zudem sind Eigenschaften der Formstabilität und gute Verarbeitbarkeit in der Anwendung wichtig (Schwarz et al. 2007). Auch die Frage nach Verfügbarkeit und Wirtschaftlichkeit steht bei Auswahl der Materialien im Raum (Campana et al. 2014).

1.5 Aufbau durch autologen Knochen

Der Aufbau durch autologen, das heißt spendereigenen Knochen, erfolgt mit Transplantaten, welche entweder intra- oder extraoralen Ursprungs sind.

Generell werden Rekonstruktionen kleinerer Dimensionen mit intraoral entnommenen Transplantaten durchgeführt. Werden aber zum Beispiel nach Tumorresektion ganze Kieferanteile ersetzt, so wird auf extraorale Spenderareale zurückgegriffen. Hierbei spielt das Beckenkammtransplantat die größte Rolle, da ausreichend große Transplantate entnommen werden können. Dieses hat neben der erhöhten Morbidität aber den Nachteil, große Anteile spongiösen Knochens zu enthalten und hat aus diesem Grund vermutlich ein höheres Risiko, über die Zeit resorbiert zu werden (Chiapasco und Zaniboni 2011).

Intraoral eignet sich als Entnahmestelle vor allem der Kieferwinkel, möglich ist aber auch eine Entnahme aus der Kinnregion. Hierbei ist die Größe des Transplantats limitiert, meistens geht es um eine Lückenbreite von 1-4 Zähnen (Chiapasco und Zaniboni 2011).

1.5.1 Vor- und Nachteile des autologen Knochens

Vorteil des als „Goldstandard“ (Jensen und Terheyden 2009; Chappuis et al. 2017; Sakkas et al. 2017) angesehenen autologen Knochenersatzmaterials ist die gleichzeitig osteokonduktive wie osteoinduktive Eigenschaft (Chappuis et al. 2017, 2017).

Außerdem können durch autologe Transplantate wie auch alloplastische Knochenersatzmaterialien keine Infektionskrankheiten übertragen oder immunologische Reaktionen ausgelöst werden (Campana et al. 2014).

Nachteile sind zum einen eine Resorption des Knochenblocks, die in einem bis zu 60% geringeren Volumen im Vergleich zu den Ausgangswerte nach Augmentation in der Mandibula resultieren können (Widmark et al. 1997). Andere Studien berichten von weniger hohen Resorptionsraten: Cordaro et al. wiesen in ihrer klinischen Studie mit 18 augmentierten Kieferkammabschnitten eine

Resorption von 27,5% für die Abschnitte im Unterkiefer und 23,5% für jene im Oberkiefer hervor (Cordaro et al. 2002). Generell wird eine unzureichende Datenlage bezüglich der Volumenstabilität der autologen Blöcke in Form von langfristigen Nachuntersuchungen bemängelt (Chappuis et al. 2017).

Zum anderen wirkt sich eine erhöhte Morbidität aufgrund eines zweiten Operationsgebietes nachteilig aus. Diese ist je nach Lage der Entnahmestelle mit bestimmten Operationsrisiken verbunden. Bei der Entnahme aus dem Kieferwinkel sind postoperative Par- oder Anästhesien des Nervus alveolaris inferior aufzuführen. Ist die Kinnregion das Spenderareal, so muss ein Sicherheitsabstand zu den Wurzelspitzen der Unterkieferfrontzähne eingehalten werden, um Zahnschäden sicher zu vermeiden (Cordaro et al. 2002).

Die angestrebte Integration des Transplantats in den ortsständigen Knochen kann bei kortikalem Knochen zudem in einer unvollständigen Ersatzresorption enden, die nicht nur mit neu gebildetem Knochen sondern auch mit nekrotischem Knochen einhergeht (Schwarz et al. 2016a; Burchardt 1983).

1.5.2 Operative Durchführung der Knochenaugmentation

Damit das Risiko für das Auftreten oben genannter Probleme möglichst gering ist, werden hohe Anforderungen an Vorbereitung und Durchführung der Transplantation gestellt. Vor Durchführung jeglicher invasiven Maßnahmen wird das Anamnesegespräch, die Patientenaufklärung mit Abwägung der Behandlungsalternativen sowie die Befunderhebung vorangestellt (Cordaro et al. 2002). Die Befundung beinhaltet die präoperativ erstellte Panoramaschichtaufnahme, um Nachbarstrukturen abzugrenzen und einen Überblick über Spender- und Empfängerregion zu erhalten. Zudem muss mithilfe der Anamnese sichergestellt werden, dass keine allgemeinen Erkrankungen diesem in der Regel als Wahleingriff anzusehenden operativen Eingriff im Wege stehen. Lokale Faktoren, die bei der präoperativen Planung eine Rolle spielen, sind hypovaskularisierte Kieferabschnitte, wie sie zum Beispiel nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich vorkommen können. Diese sind in Hinblick auf die Einheilung des transplantierten Knochens nicht geeignet für augmentative

Maßnahmen. Der Therapieerfolg einer Augmentation ist stark abhängig von einer gut vaskularisierten Empfängerregion, um eine Knochenneubildung und Integration des Transplantats möglich zu machen. Bei Vorliegen parodontaler Erkrankungen oder einer schlechten Mundhygiene sind Implantationen mit vorausgehender Knochenaugmentation in Hinblick auf sekundär entstehende periimplantäre Entzündung kritisch anzusehen. Auch von Problemen in der Wundheilung ist im Falle einer vernachlässigten Mundhygiene auszugehen (Chiapasco und Zaniboni 2011).

Da das Augmentieren dem Zweck dient, Knochen für eine spätere Implantation aufzubauen, sollte die Auswahl der Region, in der augmentiert werden soll, schon im Einklang mit der prothetischen Planung erfolgen, um ein zufriedenstellendes ästhetisches Ergebnis zu fördern (Buser et al. 2017).

Der Eingriff hat selbstverständlich unter aseptischen Kautelen stattzufinden, zudem ist eine antibiotische Abschirmung des Patienten zu empfehlen, um das Risiko für Wundinfektionen zu senken. Nach sorgfältiger Auswahl der Spenderregion muss dafür gesorgt werden, dass das gewonnene Transplantat an die Empfängerregion angepasst und mittels Schrauben adäquat befestigt wird. Diese Maßnahmen steigern die Chancen der Osseointegration des Transplantats. Ein spannungsfreier, speicheldichter Wundverschluss kann über Periostschlitzungen erreicht werden. Dies verhindert später auftretende Wunddehiszenzen mit konsekutiv auftretenden freiliegenden Transplantatarealen. Um Letzteres weiter zu vermeiden, darf in der Einheilzeit von mindestens acht Wochen der augmentierte Bereich durch eventuell erforderlichen provisorischen Zahnersatz nicht belastet werden (Chiapasco und Zaniboni 2011).

Insgesamt muss darauf hingewiesen werden, dass diese Art von operativen Eingriffen äußerst technik- und anwendersensibel ist. (Schwarz et al. 2016b)

1.6 Aufbau durch allogenen Knochen

Als Alternative zum autologen Knochenersatzmaterial steht mit den allogenen Knochenersatzmaterialien ein weiterer Vertreter aus der Gruppe der biologischen

Knochenersatzmaterialien zur Verfügung. Der große Vorteil dieses Materials wird im Vergleich zum autologen KEM in der größeren Verfügbarkeit und der Vermeidung eines zweiten Eingriffs gesehen. Letzteres resultiert in weniger Komplikationen sowie kürzeren Operationszeiten (Kolk et al. 2012).

Allogener Knochen wird definiert als Knochen derselben Spezies, aber nicht desselben Individuums. Zu den humanen Knochentransplantaten zählen einerseits die Lebendspenderknochen und andererseits die Leichenspenderknochen. Hierbei werden erstere zum größten Teil bei der Insertion von Hüfttotalendoprothesen in Form des resezierten Hüftkopfes gewonnen (Delloye et al. 2007).

1.6.1 Herstellung von allogenem Knochenersatzmaterial

Die Gewinnung, Verarbeitung und Verbreitung unterliegt der europäischen Richtlinie 2004/23/EG (Europäisches Parlament und Rat 31.03.2004) und wurde 2007 mit dem Gewebegesetz in deutsches Recht umgesetzt (Bundesgesetzblatt 2007). Gewebereinrichtungen nutzen unterschiedliche Verfahren zur Aufbereitung und Desinfektion von Knochenspenden, darunter sind die Gamma-Bestrahlung, die chemische Desinfektion mit Peressigsäure/Ethanol und feuchte Hitze die drei häufigsten Verfahren, mit denen eine ausreichende Eliminierung viraler und non-viraler Pathogene nachgewiesen werden konnte (Pruss et al. 2001). Europaweit werden Gewebereinrichtungen durch staatliche Institute kontrolliert, sodass man von strengen und standardisierten Abläufen ausgehen kann und aktuell das Infektionsrisiko als gering eingestuft wird. Dennoch wird auf ein Restrisiko hingewiesen (Delloye et al. 2007).

Speziell in Deutschland zählen Gewebezubereitungen im Gegensatz zu Organen zu Arzneimitteln und sind gesetzlich deshalb im Arzneimittelgesetz reguliert (Bundesgesetzblatt 2005). Die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung des Arzneimittelgesetzes gibt den Einsatz von Allografts in Deutschland vor. Die Verwendung des sogenannten „*Fresh-frozen-Allograft*“, das heißt einer Knochenspende, die nicht dekontaminiert wurde und dabei eine bestimmte, validierte Gewebeprozessierung durchlaufen hat, ist in

Deutschland selten, da ausschließlich prozessierte Gewebe zugelassen sind (BT-Drucksache 19/5675). Lediglich durch Import ist in Einzelfällen im Zeitraum von 2014-2017 in der Orthopädie und Unfallchirurgie frisches Gewebe eingesetzt worden (BT-Drucksache 19/5675).

International wird sowohl in der Orthopädie als auch in der Kieferchirurgie, vor allem aber in der dentalen Implantologie, in den letzten Jahren eine Zunahme an Studien bemerkt, die sich mit Transplantationen dieses Materials befassen (Rodella et al. 2015; D'Aloja et al. 2011). Die Überlegenheit biomechanischer Eigenschaften von *Fresh-frozen-Bone* gegenüber den aufbereiteten Knochenersatzmaterialien wird vor allem in der Orthopädie diskutiert und von einigen Autoren favorisiert (Costain und Crawford 2009).

Zur Lagerung werden Knochentransplantate nach Entnahme bei bis zu -70°C tiefgefroren oder gefriergetrocknet (Axel Pruss 2004), wobei letzteres den logistischen Vorteil hat, dass es nach dem Vorgang bei Raumtemperatur gelagert werden kann (Delloye et al. 2007).

1.6.2 Einsatz von allogenen Knochenersatzmaterial in der Zahnmedizin

Allogene Knochenersatzmaterialien lassen sich des Weiteren aufteilen in mineralisierte und demineralisierte Knochenmatrices. Den demineralisierten Knochenersatzmaterialien wird als einziger Form der allogenen KEM unter bestimmten Voraussetzungen eine osteoinduktive Potenz zugewiesen (Schwartz et al. 1998; Miron et al. 2016). Dies wird auf das bereits erwähnte *Bone morphogenetic Protein* zurückgeführt, welches durch Eliminierung der mineralisierten Anteile des allogenen Knochens freigelegt wird. Allerdings konnten Unterschiede in Hinblick auf die tatsächliche Fähigkeit der Osteoinduktion zwischen einzelnen demineralisierten Knochenmaterialien verschiedener Hersteller ausgemacht werden (Wei et al. 2015). In diesem Zusammenhang wird der Einfluss der unterschiedlichen Herstellungs- und Sterilisationsprozesse der demineralisierten Knochenersatzmaterialien diskutiert (Becker et al. 1994; Aspenberg und Lindqvist 1998).

Auch mineralisierte Allografts werden in der zahnärztlichen Implantologie und Parodontologie angewandt. Diesen wird die Fähigkeit der Osteokonduktion zugesagt. In einem ersten direkten Vergleich von demineralisierten (DFDBA) und mineralisierten (FDBA) gefriergetrockneten allogenen Knochenersatzmaterialien wurden von Rummelhart und seinen Kollegen die beiden Materialien eingesetzt, um parodontal geschädigten Knochen aufzubauen. Es konnten nach radiologischen und klinischen Untersuchungen prä- und postoperativ keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Rummelhart et al. 1989). Auch eine aktuellere Studie konnte zwar einen erfolgreichen Einsatz beider Knochenersatzmaterialien feststellen, jedoch gab es in den zwei Testgruppen A (FDBA) und B (DFDBA) durch klinische und radiologische Messungen keine signifikante Überlegenheit des einen gegenüber dem anderen Material (Gothi et al. 2015).

Eine Studie mit histomorphometrischer Auswertung von Biopsien, die beim Re-entry, das heißt der auf den Knochenaufbau folgenden Implantation gewonnen wurden, zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede: 41,89% neu gebildeten Knochens im mit mineralisiertem Material aufgebauten Bereich, 41,74% neu gebildeter Knochen anstelle des demineralisierten Transplantats (Cammack et al. 2005).

1.7 Aufbau durch xenogene Materialien

Auch Knochenersatzmaterialien xenogenen Ursprungs zählen zu den biologischen bzw. natürlichen Materialien. Sie werden aus dem Knochen einer artfremden Spezies gewonnen und sind porciner, boviner und equiner Abstammung (Benic und Hämmerle 2014). Die Vorteile gegenüber allogenen Materialien liegt in ihrer besseren Verfügbarkeit und der Tatsache, dass die Herstellung unabhängig von Knochenbanken erfolgen kann (Cusinato et al. 2016). In Deutschland sind laut der zuständigen Bundesbehörde Paul-Ehrlich-Institut aktuell (Stand 08.11.2018) drei überregionale Multi-Gewebeeinrichtungen und zudem 22 Knochenbanken mit einer Genehmigung für das Inverkehrbringen Gewebezubereitungen zugelassen (BT-Drucksache 19/5675). Außerdem gibt es

laut diesem „Bericht der Bundesregierung über die Situation der Versorgung der Bevölkerung mit Gewebe und Gewebezubereitungen“ (BT-Drucksache 19/5675) noch 130 lokale Knochenbanken, die für den eigenen Bedarf Knochen aufbereiten und lagern dürfen. Die Aufnahme und der Betrieb von Knochenbanken ist aus ethischer, finanzieller und logistischer Hinsicht mit Komplikationen und Aufwand verbunden, sodass die Suche nach Alternativen die logische Konsequenz darstellt (Jung et al. 2013; Cusinato et al. 2016).

Xenogenen Materialien werden rein osteokonduktive Eigenschaften zugeschrieben, somit wird erwartet, dass sie als Leitgerüst bei der Neubildung von Knochen dienen. Sie sollen also temporär formgebend sein, in den angrenzenden Knochen integriert, resorbiert und durch vitalen Knochen ersetzt werden (Perrotti et al. 2009). Es konnte gezeigt werden, dass sie in dieser Eigenschaft vergleichbare Ergebnisse wie allogene Materialien aufwiesen (Cardaropoli et al. 2005).

1.7.1 Herstellung von xenogenem Knochenersatzmaterial

Um xenogene Materialien anzuwenden, ist eine Eliminierung potenziell infektiöser sowie antigener Bestandteile unabdingbar.

Das am häufigsten verwendete und am besten dokumentierte Knochenersatzmaterial weltweit ist Bio-Oss® von der Firma Geistlich (Jensen und Terheyden 2009). Dieses wird aus den Röhrenknochen von Rindern australischer oder neuseeländischer Herkunft gewonnen (nach Herstellerangaben (Geistlich Biomaterials)). Dies hat den Hintergrund, dass Bio-Oss® als Produkt boviner Herkunft mit einem theoretischen Übertragungsrisiko der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) vom Tier auf den Menschen in Verbindung gebracht wurde. Australien und Neuseeland gelten laut OIE (*World Organisation for Animal Health*, Stand Mai 2019) als Länder mit vernachlässigbarem BSE-Risiko (World Organisation for Animal Health 2019). Zudem verfügt die Firma Geistlich über ein Zertifikat, welches besagt, dass eine Übertragung der bovinen spongiformen Enzephalopathie aufgrund des Herstellungsprozesses ausgeschlossen ist (Becker 2006).

Das patentierte Vorgehen zur Herstellung von Bio Oss® ist- soweit der Öffentlichkeit bekannt- gekennzeichnet durch die Anwendung von Temperaturen im Bereich von 250- 600°C, um die organischen Anteile aus der Knochenmatrix herauszulösen und somit immunologische Reaktionen auf körperfremde Antigene zu vermeiden (Lussi und Geistlich 1992). Hierbei wurde festgestellt, dass mit zunehmender Temperatur, die verbleibende, mineralische Komponente morphologischen und funktionellen Änderungen unterliegt. Diese finden insofern statt, als dass die Größe der einzelnen Kristalle zunimmt und dadurch die Resorption des Ersatzmaterials und die Neubildung von körpereigenem Knochen aufgrund des eingeschränkten Einflusses der Osteoklasten und Osteoblasten verhindert wird (Lussi und Geistlich 1992; Pagnutti et al. 2014).

Andere Hersteller von xenogenen Knochenmaterialien geben eine enzymatische Aufbereitung des tierischen Knochens an (Pagnutti et al. 2014). Als Vorteil wird vonseiten der Autoren das Verbleiben von Kollagen und den beinhalteten Wachstumsfaktoren sowie ein Ausbleiben der Formveränderung der mineralischen Komponente angesehen, wodurch ein besseres Remodeling des Knochens ermöglicht sein soll.

Zur finalen Sterilisierung sind Gamma- oder Elektronenbestrahlungen nachgewiesenermaßen erfolgreich eingesetzte Mittel (Hoburg et al. 2015).

1.7.2 Einsatz xenogener Materialien in der Zahnmedizin

Für unterschiedliche Indikationen haben sich verschiedene Darreichungsformen der prozessierten Knochenersatzmaterialien bewährt. Für den Sinuslift, der dazu dient, den Oberkieferknochen präimplantologisch vertikal zu augmentieren, werden überwiegend granuläre Materialien eingesetzt. Im Zuge dieser Operation wird durch ein kleines Knochenfenster oberhalb der Maxilla in der fazialen Kieferhöhlenwand die Masse bestehend aus den 0,25-1 oder 1- 2mm großen Partikeln eingebracht (Hausamen und Reichart 2003). Laut einer umfangreichen Übersichtsarbeit werden beim sogenannten externen Sinuslift Überlebensraten der nach Sinuslift gesetzten Implantate von über 95% erreicht (Jensen und Terheyden 2009).

Andere Produkte, zum Beispiel für die Therapie parodontaler Knochendefekte ausgelegt, sind von pastöser, gelartiger Konsistenz (Tadic und Epple 2004).

Die laterale Knochenaugmentation erfolgt in der Regel entweder in Form einer Blockaugmentation, meist in Form autologer Knochenblöcke wie oben beschrieben, oder im Sinne einer *Guided Bone Regeneration* (GBR, dt. gesteuerte Knochenregeneration) (Sanz-Sanchez et al. 2018). Bei letzterer werden am häufigsten resorbierbare Membranen in Kombination mit granulärem Knochenersatzmaterial und autologem Knochen verwandt (Jensen und Terheyden 2009). Die *Guided Bone Regeneration* bezeichnet dabei ein Verfahren, bei dem mithilfe einer xenogenen Membran eine Barriere zwischen Alveolarfortsatz und Weichgewebe, d.h. dem darüberliegenden Mukoperiost, gebildet werden soll. So soll ein Einsprossen des schneller proliferierenden Epithel- und Bindegewebes verhindert werden zugunsten der langsamer proliferierenden osteogenen Zellen (Dahlin et al. 1988).

Auch wenn die Überlebensrate der Implantate bei zuvor erfolgter GBR in einem 5-jährigem Follow-up vergleichbar zu jener von Implantaten in nativem Knochen waren (Benic et al. 2009), sehen die Autoren derselben Studie Limitationen für den Einsatz der GBR-Technik. In Fällen von atrophierten Kieferkämmen, welche einem einwandigen Defekt entsprechen, halten Benic et al. die Stabilität des Augmentats für nicht ausreichend, um ein Implantat zu inserieren (Benic et al. 2016; Strietzel et al. 2006; Schwarz et al. 2007; Strietzel et al. 2006). Als Alternative zum autologen Knochenblock, für Defekte, die das Potenzial der GBR übersteigen, sind aus diesem Grund Blöcke aus Knochenersatzmaterialien aktuell Gegenstand der Forschung (Benic und Hämmerle 2014).

1.7.3 Xenogene Materialien zur Blockaugmentation

Araújo et al. verglichen in einer präklinischen Studie im caninen Tiermodell den lateralen Knochenaufbau mittels autogenem Knochenblock mit dem eines Blocks aus deproteinisiertem bovinen Knochenmaterial (Bio-Oss® Block, Fa. Geistlich). Dafür fixierten sie bei fünf Hunden von beiden Materialien je eine zylinderförmige, 3 mm dicke Platte am Alveolarkamm, bedeckten beide Seiten mit einer

resorbierbaren Barriermembran (Bio-Gide®, Fa. Geistlich). Nach 6-monatiger Einheilzeit stellten sie fest, dass im Falle des autogenen Knochenblocks 30% in der Höhe und 50% in der Länge resorbiert waren. In Bezug auf den bovinen Knochenblock wurde registriert, dass dieser volumenstabil war (Araújo et al. 2002). Dies deckt sich mit vorherigen Untersuchungen zu demselben, aber granulärem Produkt (Caneva et al. 2017; Carmagnola et al. 2003). Allerdings konstatierten Araújo et al. nach histologischer Untersuchung nur eine geringe Menge neugebildeten Knochens an der Basis des Blocks (Araújo et al. 2002). Auch in zwei folgenden Tierversuchen konnte keine verbesserte Osteokonduktivität des bovinen Knochenblocks festgestellt werden. Als weiteres Problem stellte sich noch die schwierige Verarbeitbarkeit des bovinen Knochenblocks heraus, da er äußerst spröde in der Handhabung war und bei Insertion zerbrach oder in situ gebracht Risse aufwies (Schwarz et al. 2008; Simion et al. 2006; Benic et al. 2016). Ein modifizierter boviner Knochenblock wurde in einem weiteren Tiermodell eingesetzt, der verbesserte mechanische Eigenschaften aufwies, aber teilweise nur weichgeweblich einheilte (Rothamel et al. 2009).

Als Alternative dazu stellte sich ein equiner Knochenblock dar. Fontana et al. verglichen im Tiermodell die Biokompatibilität und Verarbeitbarkeit eines deproteinierten bovinen Blocks mit einem damals neu entwickelten kollagenierten, equinen Block (Fontana et al. 2008). Hierbei stellten sie fest, dass der kollagenhaltige equine Block weniger spröde war und für die Augmentation als Vorgang an sich besser geeignet war. Hinsichtlich der Einheilung mit Bildung neuen Knochens und Resorption des xenogenen Materials konnten die Autoren keine Überlegenheit des etablierten, bovinen Materials gegenüber dem equinen Block feststellen. Beide Materialien waren in ihrer dreidimensionalen Struktur stabil. Histologisch konnte ebenfalls kein Nachteil des neuen Materials festgestellt werden, zwischen dem basalen Anteil des Blocks und der Schraube konnte sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe nur wenig neu gebildeter Knochen festgestellt werden (Fontana et al. 2008). Auch in einer weiteren präklinischen Studie wurde ein equiner Knochenblock getestet und ebenso eine nahezu rein weichgewebliche Einheilung des Blocks bemerkt (Simion et al. 2009). Eine deproteinierte Abwandlung des equinen Blocks stellte sich mit einer Misserfolgsrate von über 50% wiederum als äußerst ungeeignet für

die Knochenaugmentation in der zahnärztlichen Chirurgie heraus (Felice et al. 2013).

Für gute Resultate sorgte ein weiter entwickelter, kollagenhaltiger equiner Knochenblock, der im Tiermodell mit dem etablierten bovinen Material verglichen wurde (Schwarz et al. 2010). Darauffolgend wurde er in dieser vorliegenden Studie an Probanden eingesetzt (Schwarz et al. 2016b).

1.7.4 Neuartiger Prototyp eines kollagenhaltigen equinen Knochenblocks

In dieser präklinischen Studie wurde bei histologischer Untersuchung des Materials eine interkonnektierende, poröse und schwammartige Struktur festgestellt (Schwarz et al. 2010).

Der Einfluss der Größe und Interkonnektivität der Poren auf die Einheilung des Knochenersatzmaterials ist unumstritten (Petrochenko und Narayan 2010; Loh und Choong 2013; Yamada und Egusa 2018). Hierbei sorgt die poröse und interkonnektierende Eigenschaft des Materials dafür, dass eine ausreichende Perfusion mit Blut und den darin enthaltenen Zellen, Botenstoffen und Nährstoffen zur Knochenbildung vorliegt (Loh und Choong 2013). Eine exakte und allgemein empfohlene Porengröße für Knochenersatzmaterialien ist dementsprechend häufig eine zentrale Fragestellung, die aktuell aber aufgrund der vielen verschiedenen untersuchten Materialien noch nicht beantwortet werden kann (Karageorgiou und Kaplan 2005). Bezüglich der knöchernen Einheilung spielt die möglichst hohe Porosität eine wichtige Rolle, der aber eine geschwächte mechanische Eigenschaft limitierend gegenübersteht (Karageorgiou und Kaplan 2005). Als entscheidender Vorteil des xenogenen Materials gegenüber synthetischen Knochenersatzmaterialien ist die mögliche Erhaltung der vorhandenen Mikrostruktur des nativen Knochens anzusehen (Yamada und Egusa 2018), sofern es der Herstellungsprozess zulässt (Tadic und Epple 2004).

In dem oben erwähnten Tiermodell zeigten sich im equinen Block größere Poren im Sinne eines weniger dichten Materials als im Knochenblock boviner Herkunft (Schwarz et al. 2010). Schwarz et al. beobachteten zudem in Bezug auf die

Einheilung Unterschiede zwischen den beiden im Tiermodell getesteten Materialien. Diese betrafen die Biodegradation sowie die Fähigkeit der Osteokonduktivität. Es konnte beim equinen im Vergleich zum bovinen Block gezeigt werden, dass eine stärkere und häufigere Biodegradation des Knochenersatzmaterials sowie eine höhere Knochenregeneration auftrat. So wurde in der Kontrollgruppe nur gelegentlich ein Abbau des Blocks durch Osteoklasten oder multinukleare Riesenzellen bemerkt, während dieser in der Testgruppe zum Teil sehr deutlich nach 12 Wochen Einheilzeit stattfand (Schwarz et al. 2010). Auch war in jedem Fall der Testgruppe die Knochenneubildung größer als in der Kontrollgruppe, obwohl das Ausmaß an neugebildetem Knochen innerhalb der Testgruppe variierte. In einem Fall wurde der fehlende Knochen nahezu vollständig ausgebildet. Zudem konnte in der Testgruppe ein signifikant geringerer Anteil des verbliebenen, nicht umgebauten Knochenersatzmaterials festgestellt werden (Schwarz et al. 2010).

Darauffolgend wurde der gleiche Knochenblock in einer klinischen Studie eingesetzt (Schwarz et al. 2016b), im Folgenden auch als „Vorgängerstudie“ bezeichnete Untersuchung. Hierbei konnte in 8 von 10 Fällen nach einmaliger Augmentation mit dem Block ein ausreichendes Knochenangebot erreicht werden, um ein Implantat zu setzen. Das erfolgreiche Implantieren galt als primärer Endpunkt. Bei diesen acht Patienten wurde als Ausgangswert vor Operation eine durchschnittliche Kieferkammbreite von $4,38 \pm 0,92\text{mm}$ gemessen. Durch die Blockaugmentation konnten die durchschnittlichen Werte auf $8,25 \pm 2,07\text{mm}$ gesteigert werden.

Andere sekundäre Endpunkte waren die Beurteilung der Wundheilung. Hierfür wurden die Patienten zur regulären Nahtentfernung nach 7-10 Tagen sowie zur Kontrolluntersuchung vier Wochen nach Operation einbestellt. In 7 von 10 Fällen wurden weichgewebliche Dehiszenzen festgestellt, die aber in allen Fällen über sekundäre Granulation ausheilten. Auch musste in vier der genannten Fälle das freiliegende Knochenersatzmaterial eingekürzt oder geglättet werden, um den sekundären Wundverschluss zu ermöglichen.

Die Studie beinhaltete außerdem eine histologische Auswertung des Knochens im Bereich des Augmentats. Die Proben dafür wurden bei Insertion des dentalen Implantats gewonnen und bedeuteten damit keine zusätzliche Belastung für die

Studienteilnehmer. 5 Biopsien wurden aus dem kristallinen Anteil des augmentierten Bereichs gewonnen. Diese wiesen keinerlei Überbleibsel des eingesetzten Knochenersatzmaterials auf. Stattdessen wurde dichter, kortikaler Knochen mit primären Osteonen aufgetan. Gelegentlich seien auch sekundäre Osteone als Hinweis auf Umbauvorgänge aufgetreten.

Die drei übrigen Proben wurden eher aus zentralen Anteilen des Augmentats gewonnen. Hier waren noch Anteile des Knochenersatzmaterials vorhanden. Diese waren aber mit trabekulärem Knochen durchbaut. Es wurden zudem bei keiner der acht Proben Anzeichen für eine immunologische Fremdkörperreaktion gefunden (Schwarz et al. 2016b).

1.8 Ziele der Arbeit

Den zwei kurzfristigen Terminen zur Nachuntersuchung der Studienteilnehmer im Rahmen der oben erläuterten Studie folgte eine nicht-interventionelle Nachuntersuchungsstudie, die Gegenstand dieser Dissertation ist. Ziel war es, die Eigenschaften des erstmals angewendeten Knochenersatzmaterials über den Untersuchungszeitraum von drei Jahren zu beobachten und die in das Material inserierten Implantate zu beurteilen.

Um den Einsatz der zum Teil vielversprechenden Knochenersatzmaterialien zu rechtfertigen, sind Nachuntersuchungen zur Dokumentation der langfristigen Stabilität des Materials unumgänglich (Benic und Hämmerle 2014). Nur so können verschiedene Materialien miteinander verglichen werden, Einsatzgebiete abgesteckt und langfristig zufriedenstellende Behandlungsergebnisse prognostiziert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und vorbereitende Maßnahmen

Vor Beginn dieser monozentrischen, nicht interventionellen Beobachtungsstudie wurde bei der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf ein positives Ethikvotum (Zeichen 4092, 21.03.2013) eingeholt. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (Bundesärztekammer) durchgeführt. Des Weiteren wurde jedem Patienten in einem Aufklärungsgespräch Ziel, Zweck und Hergang dieser Studie erläutert sowie eine detaillierte, schriftliche Patienteninformation ausgehändigt. Erst nach Durchsicht und Einhalten einer 24h-stündigen Bedenkzeit wurde die erste Studienvisite terminiert.

2.2 Vorgängerstudie

Die vorliegende Studie ist die Erweiterung einer prospektiven, klinischen Studie von Schwarz et al. (Schwarz et al. 2016b), in deren Rahmen der Einsatz eines Knochenblocks equinen Ursprungs zur anschließenden dentalen Implantation untersucht wurde. In dieser Vorgängerstudie wurden Patienten eingeschlossen, die eine laterale Kieferkammaugmentation benötigten, um später implantologisch versorgt werden zu können.

Der klinischen Routine entsprechend wurden präoperativ allgemeine Erkrankungen im Anamnesege spräch erfasst sowie eine prothetische Planung auf Grundlage der klinischen und radiologischen Untersuchungen erstellt. Die prothetische Planung erfolgte unter Abwägung der möglichen Alternativen. Zudem wurde eine Operations- und Studienaufklärung durchgeführt, sodass die Patienten auf dieser Basis eine Entscheidung fällen konnten.

Der operative Eingriff fand unter Lokalanästhesie statt. Analog zum Standardvorgehen wurde ein Mukoperiostlappen präpariert, sodass der atrophierte Alveolarfortsatz dargestellt und seine Breite mit einer Messlehre

festgestellt werden konnte. Um anschließend einen spannungsfreien Verschluss zu gewährleisten, umfasste die Ausdehnung des Mukoperiostlappens die Nachbarzähne. Zudem wurden Periostschlitzungen eingesetzt, um die neue, umfangreichere Kontur des Alveolarknochen später ausreichend überlappen zu können. Die Kortikalis im zu augmentierenden Bereich wurde an mehreren Stellen punktuell perforiert (Schwarz et al. 2016b).

Es konnte in der Literatur gezeigt werden, dass jene Perforation die Einheilung des knöchernen Transplantats vermutlich durch eine bessere Durchblutung begünstigt (Carvalho et al. 2000). Da der Knochenblock mit Maßen von 10x10x5 mm standardisiert war, musste er an die individuelle Form angepasst werden. Schließlich wurde der Knochenblock mit einer Titanschraube lateral am Alveolarfortsatz befestigt. Um sanftere Kontouren von Block und ortständigem Knochen zu gestalten und dabei hervorstehende Knochenkanten zu vermeiden, wurde der Block mit dem granulären KEM Bio-Oss® und der Membran Bio-Gide® (Fa. Geistlich) abgedeckt. Nach 24-wöchiger Einheilzeit wurden die Operationsgebiete wieder mittels Mukoperiostlappen dargestellt und die dazugewonnene Breite des Alveolarfortsatzes gemessen. Letztendlich konnte bei allen teilnehmenden Patienten nach erfolgreicher Augmentation ein Implantat gesetzt werden, das nach 8-16 Wochen Osseointegration mit einer Krone versorgt werden konnte. Anschließend erfolgte noch eine Abschlussvisite, hier als Baseline bzw. Visite 0 festgelegt, bei der dieselben Parameter erhoben wurden wie auch bei der hier vorliegenden Studie (-> 2.7 Untersuchungsmethoden). Der zeitliche Ablauf findet sich in Tabelle 1.

Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
Studienbeginn	Operative Augmentation Tag 0	OP-Kontrolle nach 1 Tag	Nahtentfernung nach 7 Tagen	Wundheilungskontrolle nach 4 Wochen
Visite 6	Visite 7	Visite 8	Visite 9	
Wundheilungskontrolle nach 12 Wochen	<i>Re-entry</i> nach 24 Wochen; OP zur Insertion eines dentalen Implantats	Prothetische Versorgung 32-40 Wochen nach Visite 2; <i>Starting Point</i>	Abschlussvisite nach 48-52 Wochen; BASELINE der Follow-Up-Studie	

Tabelle 1: **Zeitplan der Vorgängerstudie**

2.3 Fallzahlplanung

Geschuldet der Tatsache, dass es sich bei vorliegender Studie um ein Follow-up handelt, ergab sich die Fallzahl aus der Anzahl der Patienten, die an der Vorgängerstudie teilgenommen hatten. Da die Vorgängerstudie den Charakter einer Machbarkeitsstudie aufwies, schien die Fallzahl von zehn Patienten ausreichend, um erste Ergebnisse des Blocks am Menschen eingesetzt zu sammeln.

2.4 Einschlusskriterien

Die erfolgreiche Augmentation mittels xenogenem Knochenblock im Rahmen der vorherigen Studie war die grundlegende Voraussetzung für den Studieneinschluss. Zudem sollten nur Studienteilnehmer nachuntersucht werden, die im Zuge dessen auch ein dentales Implantat in dieser Einzelzahnücke erhalten haben, welches prothetisch mit einer Krone versorgt werden konnte. Selbstverständlich musste vor der Teilnahme eines Probanden die schriftliche Einwilligungserklärung nach einem mindestens 24 Stunden vorher erfolgten persönlichen Aufklärungsgespräch vorliegen.

2.5 Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen werden konnten Patienten, bei welchen seit Beendigung der Vorgängerstudie eine neu aufgetretene Erkrankung diagnostiziert wurde, die mit einer gestörten Knochenregeneration einhergeht. Des Weiteren durfte in implantierter Region kein schwerwiegendes Trauma vorgelegen haben und es durfte in dem behandelten Quadranten keine kieferorthopädische Behandlung stattfinden. Zudem wurde die Teilnahme an einer klinischen Studie, welche die Ergebnisse dieser Nachuntersuchung hätte beeinträchtigen können, als Ausschlusskriterium gewertet.

2.6 Untersuchungsmethoden

Entsprechend einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie wurden keine studienspezifischen Diagnostik- oder Therapiemaßnahmen ergriffen. Die Behandlung erfolgte somit gemäß der klinischen Routine. Dies betraf im Besonderen die Indikationsstellung von Röntgenbildern, weshalb nur je nach Bedarf Aufnahmen angefertigt wurden. Im Rahmen der allgemeinen Anamnese wurden Veränderungen der Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme aktualisiert. Zudem wurden eine zahnärztliche Kontrolluntersuchung und die Reinigung des Studienimplantats durchgeführt. Falls notwendig, wurden die Patienten instruiert, wie sie ihre häusliche Mundhygiene verbessern konnten. Eventuell aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden dokumentiert.

Primärer effektiver Endpunkt dieser Studie stellte die Untersuchung des Überlebens der gesetzten Implantate nach erfolgreicher lateralen Kieferkammaugmentation im Rahmen der Vorgängerstudie dar. Im Zuge dieser Nachuntersuchungen wurden zusätzlich klinische Parameter erhoben. Hierfür wurde die Implantatkrone und die angrenzende Mukosa zirkulär in sechs Abschnitte unterteilt: mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiooral, oral, distooral (Abb.1).

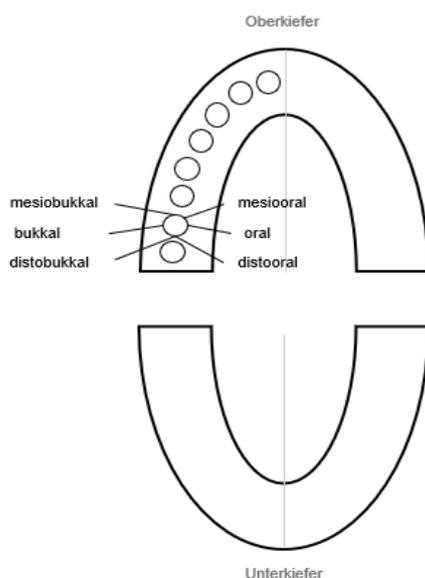


Abb. 1: **Darstellung der sechs Messstellen**

Folgende Parameter wurden erfasst:

- (1) Plaque Index nach Silness und L e (Loe 1967) (PI): Hierbei wurde die quantitative Plaqueablagerung auf dem Implantat an der marginalen Mukosa ausgewertet. Die Kriterien werden in Tabelle 2 aufgeführt.

Wert	Kriterium
0	Keine Plaque
1	Ein Plaquefilm haftet an der marginalen Gingiva und den angrenzenden Bereich des Zahns. Die Plaque wird nur dadurch sichtbar, dass man mit der Parodontalsonde den Sulkus ausstreicht
2	Moderate Ansammlung von weichen Belägen im Interdentalebereich, der marginalen Gingiva und/oder der angrenzenden Zahnoberfläche, welche auch mit den bloßen Augen sichtbar sind
3	Deutlich ausgeprägte Plaqueansammlung, die auch den Interdentalraum ausf�llt

Tabelle 2: **Plaque Index nach Silness und L e** (Loe 1967)

- (2) *Bleeding on Probing* (BOP): Zur Erfassung dieses dichotomen Index wurde eine parodontalen Sonde an den sechs Stellen mesiobukkal, bukkal, distobukkal, distooral, oral und mesiooral zwischen Implantat und marginale Mukosa eingeführt. Trat innerhalb von 30 Sekunden eine Blutung auf, wurde das Testergebnis positiv bewertet.
- (3) Sondierungstiefen: An den oben genannten sechs Stellen wurden die Sondierungstiefen ermittelt. Diese bezeichnen die Distanz zwischen der marginalen Mukosa und dem tiefsten Punkt der Zahnfleischtasche und wird mit einer skalierten parodontalen Sonde gemessen.
- (4) Mukosale Rezession: Eine Rezession lag vor, wenn zwischen Implantatschulter und der marginalen Mukosa eine Distanz messbar war. Diese wurden an den bereits erwähnten sechs Stellen bestimmt.
- (5) Klinisches Attachmentlevel: Das klinische Attachmentlevel wurde für die sechs Stellen berechnet, indem die Rezession und der Sondierungswert (beide in mm) addiert wurden. Das klinische Attachmentlevel ist somit definiert als Distanz zwischen Implantatschulter und dem tiefsten Punkt der Zahnfleischtasche.

In der Abbildung 2 sind die Parameter Sondierungstiefen, Rezession sowie das klinische Attachmentlevel graphisch dargestellt.

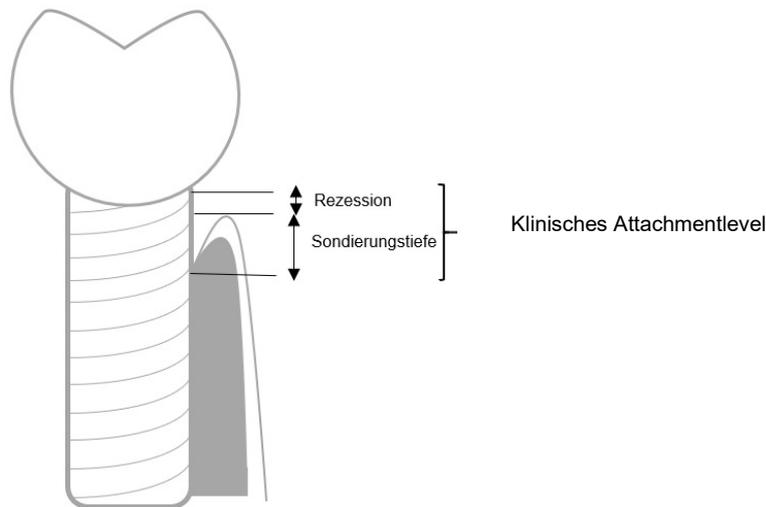


Abb. 2: **Darstellung der periimplantären Parameter**

Die oben genannten Untersuchungen erfolgten gemäß den vorher festgelegten Intervallen, wie in Tabelle 3 ersichtlich wird. Die erste Untersuchung fand sechs Monate nach Beendigung der Vorgängerstudie statt. Weitere zwei Kontrolltermine folgten nach 18 beziehungsweise 30 Monaten. Als Baseline wurde die letzte Visite der Vorgängerstudie festgelegt.

BASELINE	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Entspricht der Visite 9 der Vorgängerstudie	Nach 6 Monaten (+/- 1 Monat)	Nach 18 Monaten (+/-2 Monate)	Nach 30 Monaten (+/- 2 Monate)

Tabelle 3: **Zeitplan der Nachuntersuchungsstudie**

2.7 statistische Analysen

Die statistischen Analysen erfolgten mit Unterstützung von Consult AG Bern (Dr. Michael Meyer) mit dem Statistikprogramm „R“ Version 3.3.2 (*The R Foundation*

for Statistical Computing). Die Darstellung der deskriptiven Daten wurde mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median, und Extremwerten durchgeführt. Die Mittelwerte der sekundären Endpunkte wurden zudem graphisch abgebildet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation, Überlebensrate der Implantate, Behandlungserfolg

Von den ursprünglich zehn Patienten konnte nach einmaliger Augmentation bei acht Patienten ein dentales Implantat gesetzt werden, bei einem Patienten konnte das Implantat erst nach zweimaliger Augmentation gesetzt werden. Die insgesamt neun Patienten wurden in den ersten drei Jahren alle in dieser Nachuntersuchungsstudie beobachtet.

Mit fünf Studienteilnehmerinnen waren 55,56% der Patienten weiblich. Das Durchschnittsalter der neun Patienten betrug 49,3 Jahre, der Median lag bei 43 Jahren. Der jüngste Patient war 36 Jahre alt, der älteste 72 Jahre. Das durchschnittliche Körpergewicht der Studienteilnehmer lag bei 72,4 kg. Die Überlebensrate der Implantate betrug 100%, somit waren nach 34,4 Monaten nach Insertion der Implantatkrone, auch „*Implant load*“ genannt, alle Implantate in situ (Tabelle 4+5).

Merkmal	Ausprägung	Wert	Prozent
Geschlecht	Weiblich	5	55,56
Geschlecht	Männlich	4	44,44
Implantatüberleben	Ja	9	100

Tabelle 4: **Geschlechtsverhältnis der Studienteilnehmer**

Merkmal	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter (in Jahren)	9	49,33	43	36	72
Körpergewicht (in Kilogramm)	9	72,44	63	52	110

Tabelle 5: **Beschreibung der Patientengruppe**

Die Implantate wurden bei den neun Patienten in folgenden Kieferabschnitten gesetzt: einmal in regio 014, zweimal in regio 016, regio 035, zweimal in regio 036, einmal in regio 043 und zweimal in regio 046. Somit wurden drei Patienten im Oberkiefer und die restlichen sechs im Unterkiefer operiert. Bis auf eine Ausnahme (regio 043) wurde stets im Seitenzahnbereich augmentiert. In der Abbildung 3 sind die Kieferabschnitte, in denen implantiert wurde, fett markiert.

Verteilung der Implantate je Kieferabschnitt

L	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	R
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

Abb. 3: **Zahnschema nach FDI** (Fédération Dentaire Internationale); „L“ und „R“ entsprechen „links“ und „rechts“, fett markiert sind die Studienregionen

Die verwendeten Implantatgrößen lagen bei 3,3-4,8 mm im Durchmesser und 10 oder 12mm Länge (Bone Level® SLActive ® Institut Straumann AG, Basel, Schweiz). Bei den darauf verankerten Suprakonstruktionen handelte es sich um zementierte Implantatkronen.

3.2 Klinische Parameter

3.2.1 Plaque Index

Der Plaque Index wurde bei Baseline, das heißt bei der Abschlussvisite der Vorgängerstudie mit einem Durchschnitt von 0,407 angegeben, stieg bis zur Visite 2 auf 0,630, um dann nach circa 3 Jahren wieder auf 0,250 abzusinken (Abb.4).

Unterschied man die gemessenen Stellen noch nach der Lage, so war ersichtlich, dass die Werte bei Baseline zunächst noch oral höher waren, also an den Flächen zur Zunge bzw. zum Gaumen hin eine höhere Plaqueablagerung stattgefunden hatte. Nach Visite 2 kehrte sich diese Beobachtung um und es

fanden sich höhere Plaquewerte an den bukkalen, also äußeren Flächen der Implantate.

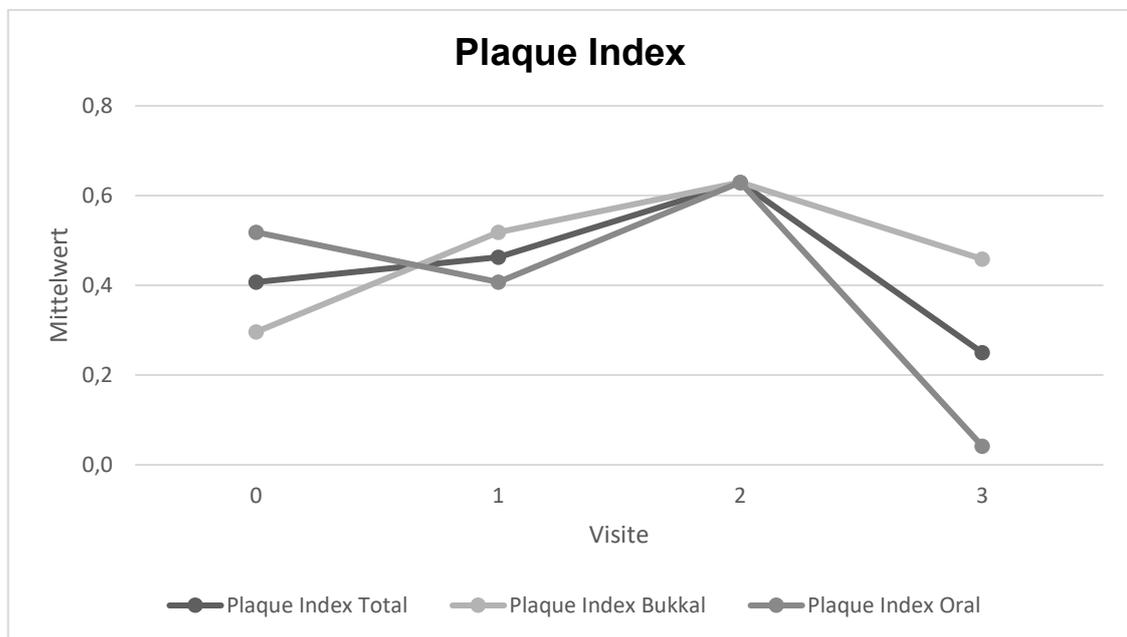


Abb. 4: Mittelwerte des Plaque Index über die Zeit

3.2.2 Bleeding on Probing

Die absolute Anzahl an Blutungspunkten nach Sondierung lag bei Visite 0 (Baseline) bei 10 von 54 Messungen (18,5%), zu Visite 1 bei 7 von 54 Messungen (13,0%), bei Visite 2 bei 16 von 54 Messungen (29,6%) und bei der letzten Visite bei 8 von 48 Messungen (16,7%) Punkten. Die prozentuale Darstellung findet sich in Abbildung 5. Die bei Visite 3 verringerte Anzahl an Messwerten kam dadurch zustande, dass bei einem Patienten die Nachuntersuchung einmalig nicht durchgeführt werden konnte.

Insgesamt wurden von 210 Messungen also 41 positive Testergebnisse erhoben, wobei 21 davon auf dieselbe Testperson zurückzuführen sind. Die Verteilung aller Blutungspunkte auf die einzelnen Patienten sind in der Abbildung 6 zu sehen.

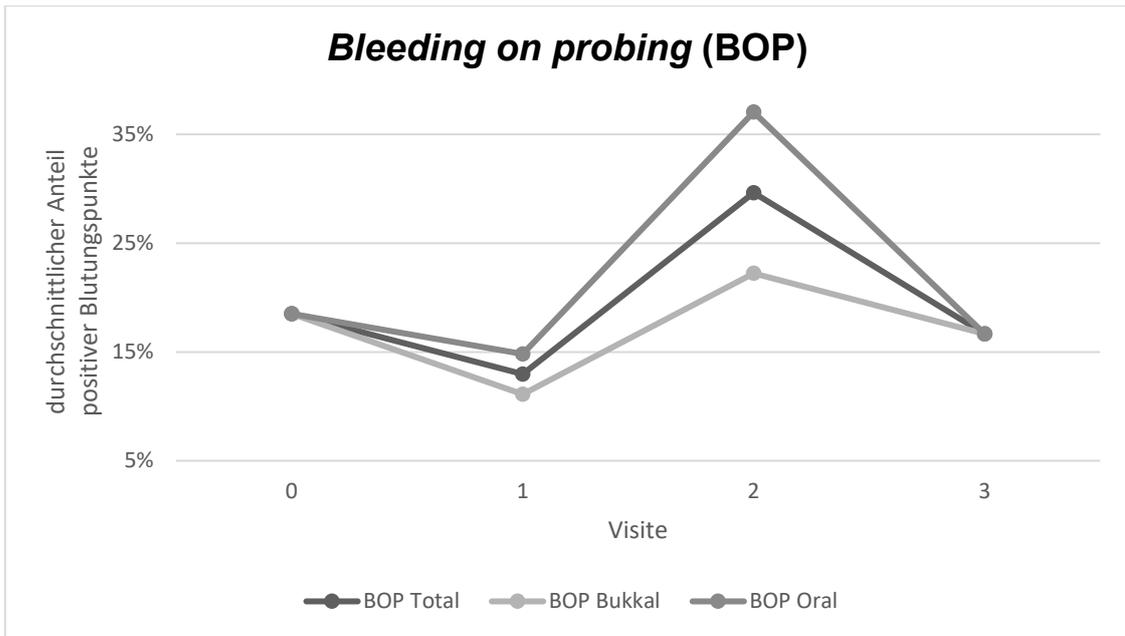


Abb. 5: durchschnittlicher Anteil an positiven Blutungspunkten aller Messungen je Visite

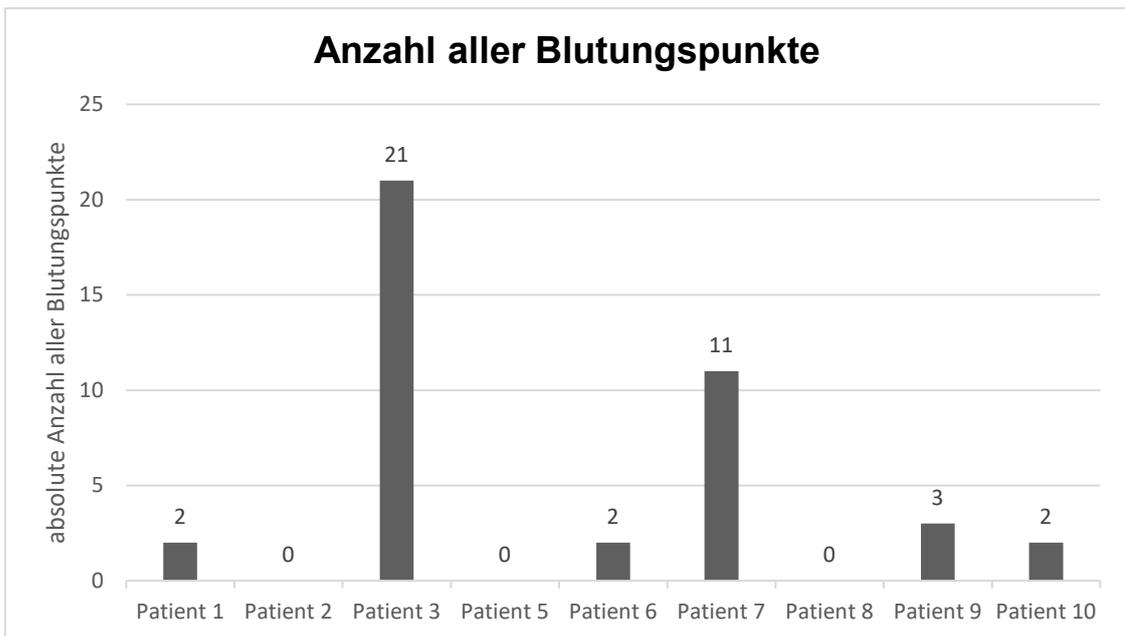


Abb. 6: Verteilung aller positiven BOP auf die einzelnen Patienten, Anmerkung: zu Patient 9 fehlen die Werte der letzten Untersuchung

3.2.3 Sondierungstiefen

Wie in Abbildung 7 dargestellt ist, verzeichneten die Sondierungstiefen einen Anstieg von Visite 0 bis Visite 3. Bei Baseline lag der Mittelwert der Sondierungstiefen bei 2,315mm, bis Visite 3 stieg er auf 3,615mm an. Insgesamt verteilten sich die Werte so, dass 92 Mal die Sondierung kleiner als 3mm war, 110 Mal 3-5mm und 8 Mal größer als 5mm tief war.

Die einzelnen Verläufe auf Patientenebene sind in Abbildung 8 ersichtlich.

In zwei Fällen, bei Patient 5 und 6, blieben die Sondierungswerte stabil. Sie lagen während des gesamten Untersuchungszeitraums zwischen 2 und 2,33mm.

Patient 3 hatte bei Baseline durchschnittlich 2,5mm tiefe Sondierungswerte, diese stiegen bis auf mehr als das Doppelte auf 5,67mm zu Visite 2 und 3 an.

Bei Patient 7 zeigte sich zur Anfangsuntersuchung ein Mittelwert von 3,33mm.

Bei der letzten Untersuchung ergab sich aus den sechs Messstellen ein Durchschnittswert von 4,75mm.

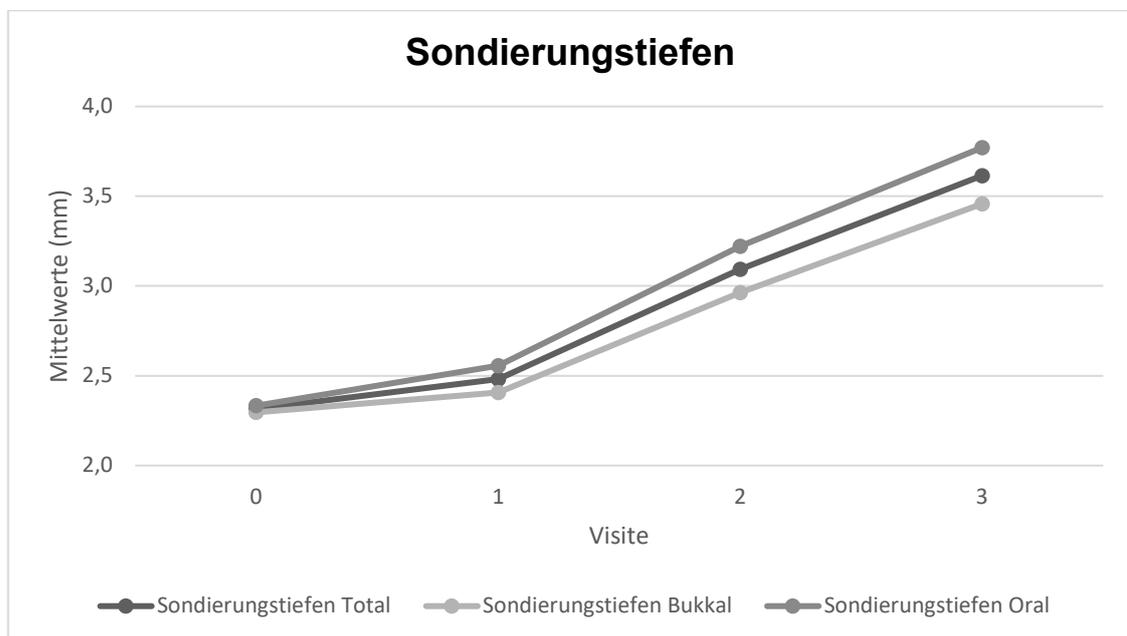


Abb.7: Mittelwerte der Sondierungstiefen (in Millimetern) über die Zeit

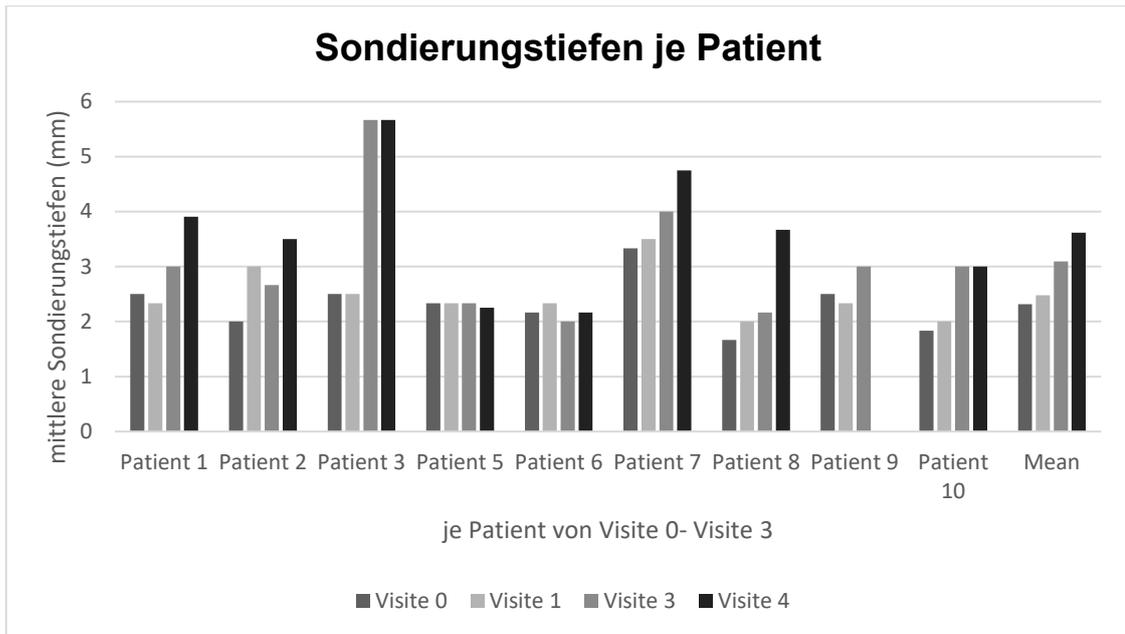


Abb. 8: **Übersicht des Verlaufs der durchschnittlichen Sondierungstiefen** (in Millimetern) der einzelnen Patienten, Anmerkung: zu Patient 9 fehlen die Werte der letzten Untersuchung

3.2.4 Mukosale Rezessionen

Die mukosalen Rezessionen verzeichneten durchschnittlich einen Anstieg über die Zeit. Dieser ist in Abbildung 9 zu sehen. Bukkal nahmen die durchschnittlichen Rezessionen von 0,519 auf 0,771mm zu, oral von 0,296 auf 0,375mm.

Auch die Entwicklung der mukosalen Rezessionen lassen sich patientenbezogen vertiefen. Bei fünf der neun Patienten traten keinerlei, also 0 mm Rezessionen auf. Die durchschnittliche Entwicklung ließ sich dementsprechend auf die übrigen vier Patienten zurückführen. Bei Patient 3 waren bei Visite 3 durchschnittlich 4,3 mm Rezessionen ersichtlich, die übrigen durchschnittlichen Werte je Visite bei Patient 6,7 und 9 lagen zwischen 0,17 und 1,5mm.

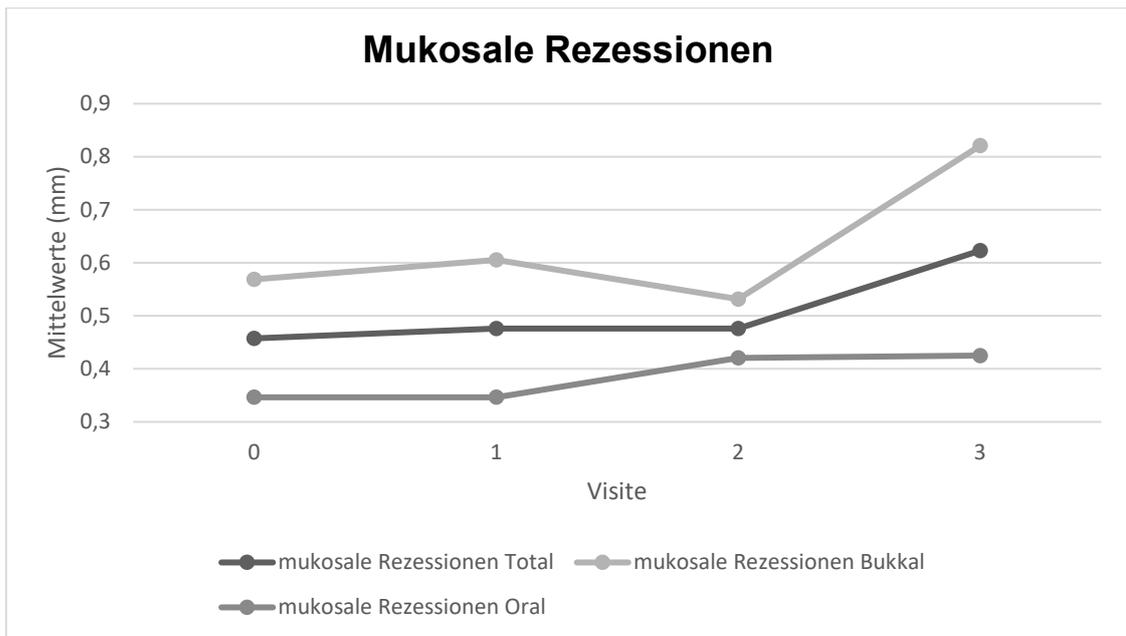


Abb. 9: **Mittelwerte der mukosalen Rezessionen** (in Millimetern) über die Zeit

3.2.5 Klinisches Attachmentlevel

Das klinische Attachmentlevel der Studienimplantate nahm über den Beobachtungszeitraum zu, wie man der Abbildung 10 entnehmen kann. In zwei Patientenfällen ist der Mittelwert aller sechs gemessenen Stellen über den Zeitraum gleichgeblieben oder kleiner geworden, wie die Abbildung 11 zeigt: Patient 5: 2,33 -> 2,25mm; Patient 6: 2,27 -> 2,17mm.

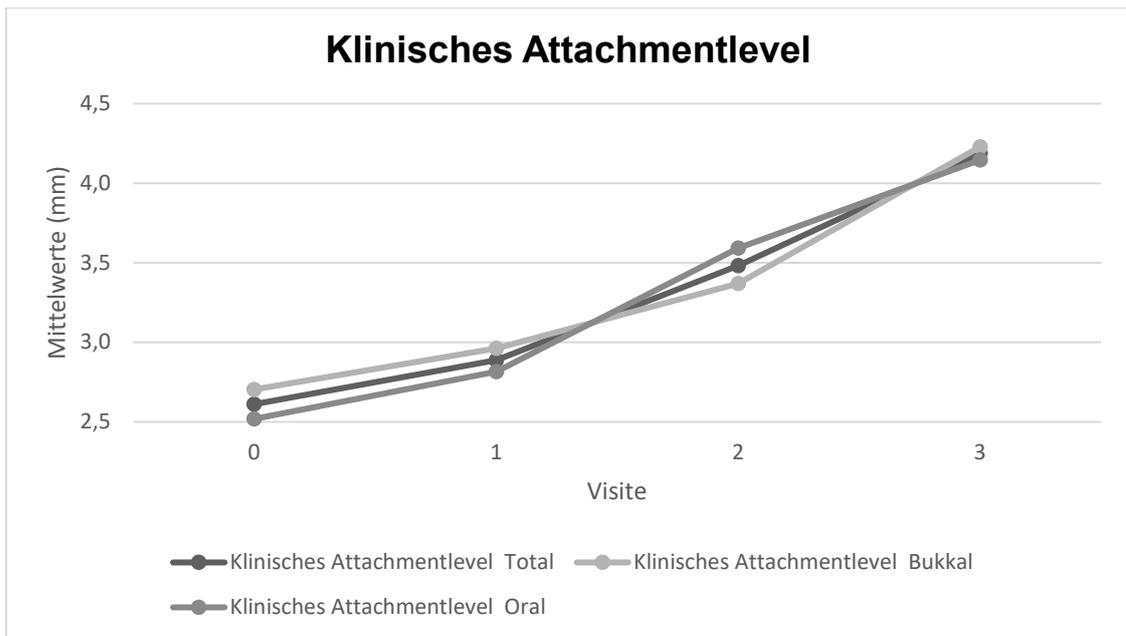


Abb. 10: Mittelwerte des klinischen Attachmentlevels (in Millimetern) über die Zeit

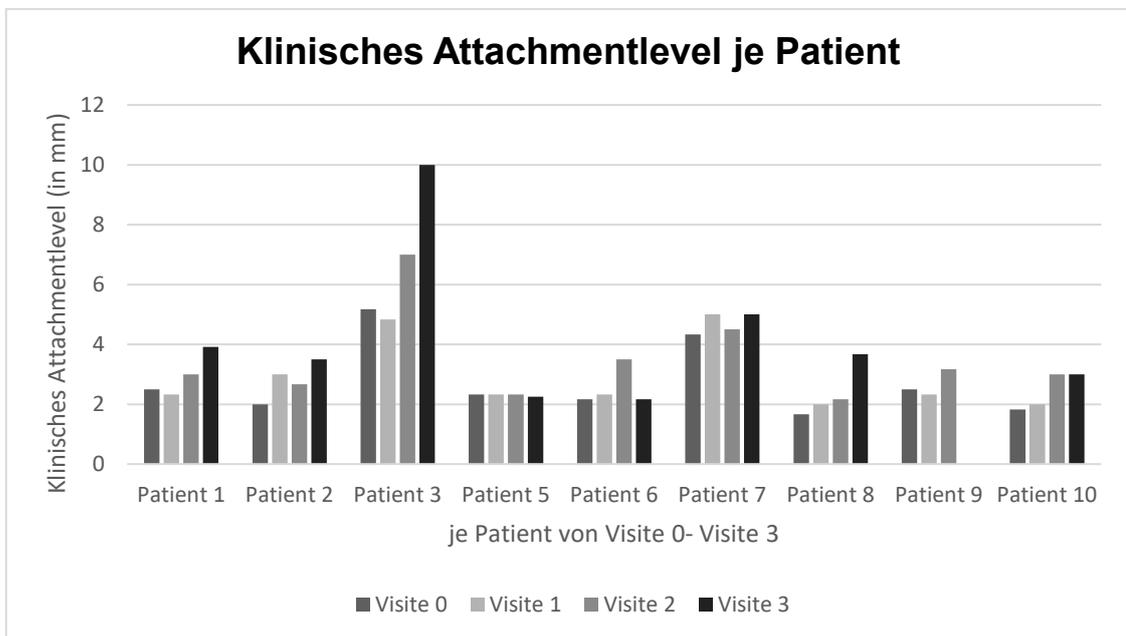


Abb. 11: Übersicht der Entwicklung der durchschnittlichen Klinischen Attachmentlevel (in Millimetern) der einzelnen Patienten, Anmerkung: zu Patient 9 fehlen die Werte der letzten Untersuchung

3.3 Patientenfälle im Vergleich

3.3.1 Patient 3:

Der Ausgangswert der Kieferkammbreite in regio 036 betrug 4mm und wurde durch die Knochenaugmentation um 6 auf 10mm verbreitert, sodass ein 4,8x12mm Implantat gesetzt werden konnte. In Abbildung 12 findet sich das postoperativ erstellte Röntgenbild in Form einer Panoramaschichtaufnahme. Zur transmukosalen Einheilung wurde ein Gingivaformer inseriert, welcher zur prothetischen Versorgung wieder entfernt wurde.

Zum Ende der Vorgängerstudie, das heißt 6 Monate nach prothetischer Versorgung des Implantats, wurde eine Periimplantitis diagnostiziert. Trotz nicht-chirurgischer und chirurgischer Periimplantitistherapie kam es zu einem fortschreitenden Knochenabbau mit klinischen Entzündungszeichen: Die durchschnittlichen Sondierungstiefen stiegen innerhalb von 31 Monaten von 2,5 auf 5,7mm an. Bukkal lagen die Sondierungswerte bei durchschnittlich 6,3mm, lingual wurden im Mittel 5,7mm gemessen. Die mukosalen Rezessionen verzeichneten einen Anstieg von 2,7 auf 4,3mm. In Abbildung 13 sind die entsprechenden krestalen Implantatanteile ersichtlich. Über den Untersuchungszeitraum von 31 Monaten wurde bei 21 von 24 Messstellen eine Blutung auf Sondierung festgestellt. Der Knochenabbau zeigte sich röntgenologisch im Sinne eines sogenannten schüsselförmigen Knochendefekts mit zehn freiliegenden, nicht knöchern bedeckten Gewindegängen. Das entsprechende Röntgenbild findet sich in Abbildung 14.



Abb. 12: **Ausschnitt der post implantationem angefertigten Panoramaschichtaufnahme;** Patient 3

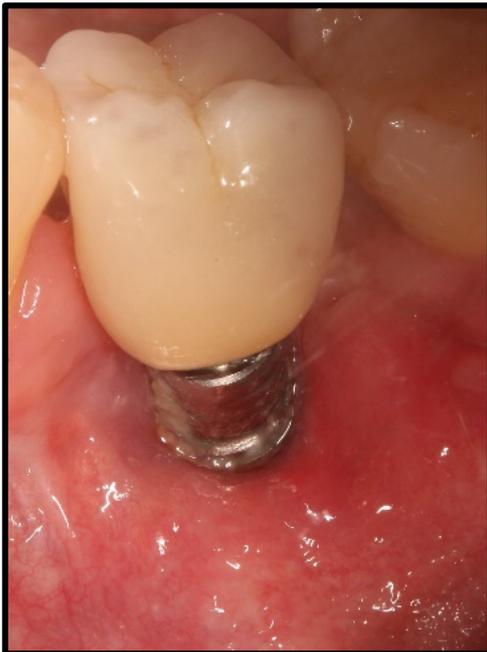


Abb. 13: **klinische Aufnahme zum Zeitpunkt der 3. Visite nach 3 Jahren,** Patient 3. Das Implantat steht in beweglicher Schleimhaut, zudem Zustand nach Implantatplastik

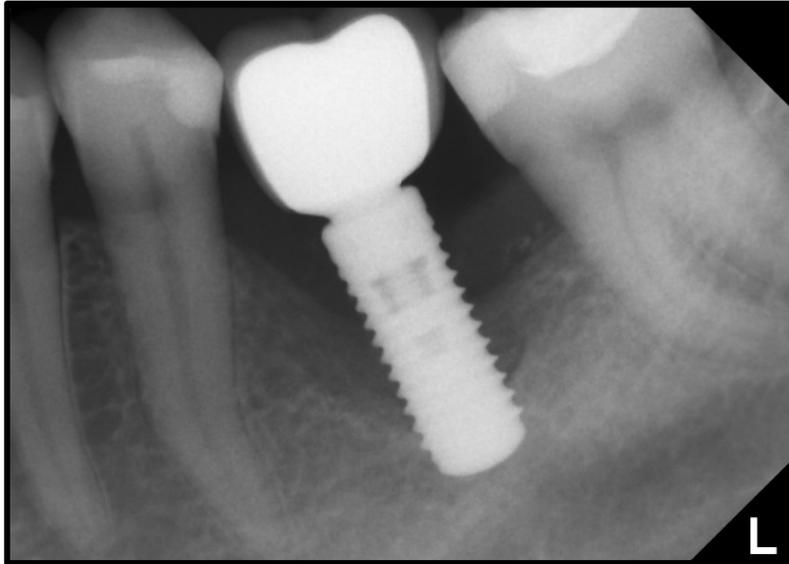


Abb. 14: röntgenologische Aufnahme zum Zeitpunkt der 3. Visite nach 3 Jahren, Patient 3 mit deutlicher Periimplantitis und >50% Knochenverlust

3.3.2 Patient 8:

Der Kieferkamm war präoperativ 4mm breit und wurde mittels Blockaugmentation auf 6mm erweitert. Es erfolgte nach Einheilung die Insertion eines 3,3x10mm großen Implantats (Abb.15). Die Sondierungswerte lagen bei durchschnittlich 1,7mm und stiegen bis zur letzten Visite auf 3,33mm an. Der BOP blieb über den gesamten Untersuchungszeitraum negativ, es lagen keine mukosalen Rezessionen vor (Abb.16). Auf den nicht standardisierten Röntgenaufnahmen lässt sich eine leichte Veränderung des krestalen Knochniveaus erkennen (Abb.15 und Abb.17).

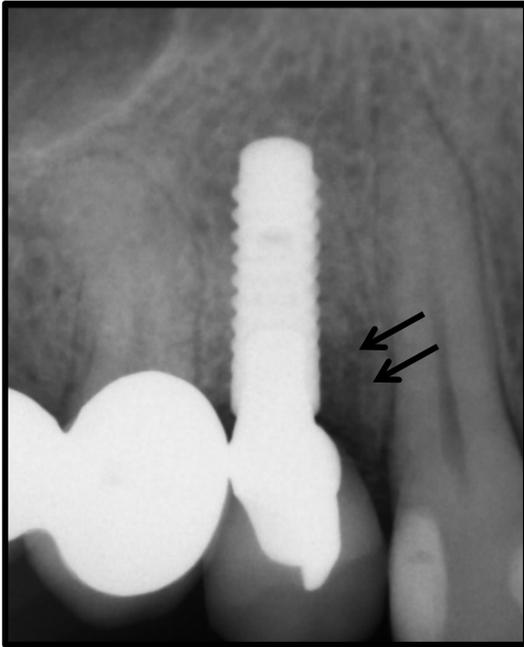


Abb. 15: **röntgenologische Aufnahme zum Zeitpunkt der Baseline nach 6 Monaten**, Patient 8, mesial ist der wenig mineralisierte Block zu erkennen



Abb. 16: **klinische Aufnahme zum Zeitpunkt der 3. Visite nach 3 Jahren**, Patient 8

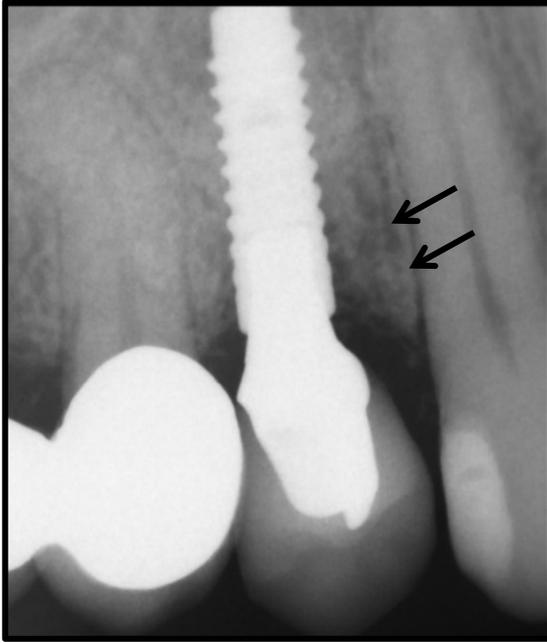


Abb. 17: **röntgenologische Aufnahme zum Zeitpunkt der 3. Visite nach 3 Jahren**, Patient 8, die stärkere Mineralisation mesial des Implantats im augmentierten Bereich ist zu erkennen

4 Diskussion

4.1 *Implant survival*

Das Ziel dieser klinischen Studie war die Langzeituntersuchung von dentalen Implantaten, die in lateral augmentierte Kieferkammareale gesetzt wurden. Hiermit sollte eine Beurteilung der Qualitäten des in der Pilotstudie (Schwarz et al. 2016b) erstmals angewendeten Knochenersatzmaterials erfolgen.

Eine der wichtigsten Eigenschaften von chirurgischen Eingriffen jeglicher Art ist die Vorhersagbarkeit des Therapieerfolges (Donos et al. 2008). In der Übersichtsarbeit von Donos et al. (Donos et al. 2008) wird die laterale Augmentation als erfolgreich eingestuft, wenn der Knochenaufbau das Setzen eines Dentalimplantats ermöglicht und dieses sechs Monate nach Einsetzen der Suprakonstruktion in Funktion war. Gemäß dieser Definition kann der Therapieerfolg des hier untersuchten, equinen Knochenersatzmaterials auch nach einem Zeitraum von 3 Jahren durch die vorliegenden Daten konstatiert werden. Die 100%ige Überlebensrate der Implantate deckt sich mit den Daten der Übersichtsarbeit von Donos et al. (Donos et al. 2008), der in sein Review unterschiedliche Augmentationstechniken einbezog. Die Überlebensraten der Implantate in augmentierte Bereiche lag zwischen 91,7% und 100% im Vergleich zum *Implant survival* der Kontrollgruppen, die Implantate im pristinen Knochen einschlossen, mit 93,2 bis 100%. Bei den vier einbezogenen kontrollierten Studien lag der Nachuntersuchungszeitraum zwischen 12 und 59,1 Monaten. In einer der vier Studien wendeten Ozkan et al. (Ozkan et al. 2007) mit einer Blockaugmentation eine ähnliche Augmentationstechnik an wie in dieser vorliegenden Studie. Die von Ozkan et al. im zweizeitigen Verfahren gesetzten Implantate nach lateraler Augmentation mit autologen Knochenblöcken erreichten nach 12 Monaten ebenso eine 100%ige Überlebensrate wie die Implantate in der Kontrollgruppe ohne vorherige Augmentation.

Ein systematisches Review von Lutz et al. (Lutz et al. 2015) schloss zehn randomisierte klinische Studien ein, wobei die Implantatüberlebensraten zwischen 92 und 100% lagen. Die Operationstechniken der untersuchten Studien begrenzten sich auf *Guided Bone Regeneration* mit verzögerter Implantation,

Guided Bone Regeneration mit sofortiger Implantation und der *Socket Preservation* mit sofortiger Implantation. Als Knochenersatzmaterial wurde in erster Linie das oben erwähnte Bio-Oss® (Geistlich Pharma AG), des Weiteren autologer und allogener Knochen eingesetzt.

Bezogen auf die Überlebensrate der Implantate, ist der Einsatz des equinen Knochenblocks als positiv zu bewerten, vor allem in Hinblick auf eine fehlende Entnahmemorbidität im Vergleich mit autologen Knochenblöcken (Jensen und Terheyden 2009; Chappuis et al. 2017)

4.2 *Implant success* und die Bedeutung periimplantärer Parameter

Die Verwendung des *Implant survival* als primären Endpunkt zielt auf die Erfassung der erfolgreichen Osseointegration des Implantats ab. Laut *Consensus Report* des achten *European Workshop on Periodontology* ist es das am häufigsten eingesetzte Kriterium zur Beurteilung des Studienausgangs in der klinischen Forschung der Implantologie (Tonetti und Palmer 2012). Allerdings wurde es mit über 70% in den Jahren 1980-1994 noch deutlich häufiger eingesetzt als in der näheren Vergangenheit in den Jahren 2010-2011 mit 53,6% (Tonetti und Palmer 2012). Die Autoren sehen eine eingeschränkte Aussagekraft in der alleinigen Erfassung der Implantatüberlebensrate aufgrund fehlender Informationen bezüglich einer gesteigerten Lebensqualität des Patienten, etwaiger periimplantärer Erkrankungen, Funktion und Ästhetik des Implantats.

Auch Schwarz et al. sehen zur Beurteilung des Therapieerfolgs von Implantaten die Implantatüberlebensraten in Hinblick auf Komplikationen wie periimplantäre Erkrankungen nicht als entscheidend an (Schwarz et al. 2012). Davon ausgehend, dass periimplantäre Entzündungen als Hauptursache für biologische Komplikationen von Implantaten gelten, sollte auf die Beurteilung der periimplantären Gewebe in Langzeituntersuchungen nicht verzichtet werden (Klinge et al. 2018).

Zu den biologischen Komplikationen zählen neben einer reversiblen Entzündung der Mukosa, der Mukositis, eben auch irreversible Knochenverluste, dann Periimplantitis genannt, die im schlechtesten Fall zum Verlust des Implantats führen kann.

Der Terminus „*Implant success*“, der in klinischen Studien als primärer oder sekundärer Endpunkt häufig verwendet wird, umfasst laut Needleman et al. in den einzelnen Studien aber keine einheitliche Auswahl an Parametern, die den klinischen Status der Implantate in Hinblick auf Entzündungen wiedergeben könnte. (Needleman et al. 2012). Dadurch wird ein Vergleich von Studienergebnissen untereinander erschwert (Klinge et al. 2018).

Die von Buser et al. 1997 definierten Erfolgskriterien einer implantologischen Behandlung (Buser et al. 1997) zählten auch im Review von Needleman et al. noch zu den häufig verwendeten: das Fehlen von subjektiven Beschwerden wurde von 54,1% als Erfolg angesehen, das Fehlen von wiederkehrenden periimplantären Infektionen mit Suppuration wurde von 37,8% zum *Implant success* gezählt, das Fehlen von Mobilität des Implantats zählte bei 66,7% der einbezogenen 111 Studien als Erfolgskriterium und 44,1% werteten das Fehlen einer fortschreitenden Radioluzenz um das Implantat herum als Erfolg (Needleman et al. 2012). Weitere mehrheitlich eingesetzte Untersuchungen zur Erfassung des Implantaterfolgs waren laut Autor zudem allgemein radiologischer Art (75,7%) sowie die Erhebung von Sondierungswerten (40,5%). Der BOP wurde von 21,6% zur Evaluierung eingesetzt.

Hierbei ist auffällig, dass Kriterien wie Suppuration oder Mobilität erst auftreten, wenn die Periimplantitis bereits weit fortgeschritten ist und somit nicht dazu geeignet sind, frühere Stadien der Entzündung zu erkennen (Mombelli und Lang 1994). Dies ist insbesondere deshalb von Nachteil, da sich die Behandlung von periimplantären Erkrankungen in manchen Fällen als problematisch erweist und auch refraktäre Verläufe beobachtet wurden (Schwarz et al. 2015). Zudem wirkt sich ein früher Behandlungsbeginn positiv auf das Behandlungsergebnis aus. Es gilt, die Behandlung der noch reversiblen Mukositis zu beginnen, bevor sich daraus eine irreversible, mit Knochenverlust einhergehende Periimplantitis entwickeln kann (Salvi und Zitzmann 2014). Aus diesem Grund sind sensiblere Untersuchungsmethoden erforderlich.

2011 wurde von Lang und Berglundh in einem *Consensus Report* publiziert, dass zur Erkennung von periimplantären Erkrankungen die Schlüsselparameter *Bleeding on Probing* und Sondierungstiefen eingesetzt werden sollten und auf dieser Basis die Entscheidung zur weiterführenden radiologischen Diagnostik gefällt werden sollte. (Lang und Berglundh 2011; Lindhe und Meyle 2008). Die radiologische Diagnostik beinhaltet in der Regel einen in Paralleltechnik angefertigten Zahnfilm, der das Implantat lediglich zweidimensional abbildet. Die Tatsache, dass damit das krestale Knochenniveau nur mesial und distal evaluierbar ist, aber nicht lateral, also im augmentierten Bereich, wird oftmals kritisiert und schränkt natürlich die Aussagekraft in dieser speziellen Indikation stark ein (Sanz-Sanchez et al. 2018). Aus ethischer Sicht eignet sich vor allem bei Studienpatienten die standardmäßige radiologische Untersuchung bei dieser limitierten Aussagekraft nicht, weshalb in der vorliegenden Studie die radiologische Diagnostik nur beim Verdacht periimplantärer Erkrankungen hinzugezogen wurde.

In der vorliegenden Nachuntersuchung lag aus oben genannten Gründen das Augenmerk auf der Untersuchung der periimplantären Strukturen, um das Behandlungsziel des *Implant survival* detaillierter zu beschreiben. Die zwei Schlüsselparameter *Bleeding on Probing* und Sondierungstiefen wurden noch erweitert um die Erfassung mukosaler Rezessionen, den Plaque Index sowie das errechnete klinische Attachmentlevel.

4.3 Interpretation der klinischen Parameter

Der Anstieg der durchschnittlichen Sondierungstiefe von 2,315mm bei Baseline auf 3,615 mm nach drei Jahren, deutet insgesamt gesehen instabile Verhältnisse der periimplantären Gewebe an. Die mittleren Werte setzen sich allerdings inhomogen zusammen: Einerseits gab es Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Anstieg zu vermerken war, andererseits gab es Fälle, die einen sehr starken Anstieg zu verzeichnen hatten.

Die zwei Patienten, an deren Implantaten die mittleren Sondierungstiefen stets zwischen 2,1 und 2,3 mm lagen, haben außerdem gemeinsam, dass sie über

den gesamten Untersuchungszeitraum nur vereinzelte positive Blutungspunkte hatten. Diese Kombination deutet auf stabile periimplantäre Gegebenheiten hin. Auffällig ist zudem, dass bei den beiden Patienten der Gewinn von Kieferkambbreite durch das Knochenersatzmaterial im Vergleich zu anderen Patienten geringer ausfiel: der größte Gewinn an Kieferkambbreite vor erfolgter Implantation lag bei 6 mm, der niedrigste bei 2 mm (Schwarz et al. 2016b). Die Implantate standen demnach auch anteilig in mehr oder weniger körpereigenem ortsständigen Knochen, was bei der Beurteilung einzelner Verläufe mit einbezogen werden kann. Zudem bestimmt die Größe und Form des Defekts gemeinsam mit der Größe und Struktur des Ersatzmaterials die knöcherne Regeneration, wenn man davon ausgeht, dass der an das Knochenersatzmaterial angrenzende ortsständige Knochen die Osteokonduktion ermöglichen soll (Troeltzsch et al. 2016).

Patienten mit einem weniger guten Outcome gemessen an den Sondierungswerten stachen auch hervor: Zwei Patienten erreichten bei Abschlussvisite durchschnittliche Sondierungstiefen von 5,67 sowie 4,75 mm. Einzelne Werte lagen bei bis zu 7 mm. In Hinblick auf niedrigere Ausgangswerte an den 10 oder 12 mm-langen Implantate und unter Einbeziehung positiver Blutungspunkte kann in diesen Fällen von einer manifestierten Periimplantitis gesprochen werden. Insgesamt konnte bei weiteren fünf von den neun Patienten ein Anstieg der Sondierungstiefen verzeichnet werden. Bei diesen traten allerdings nur vereinzelt positive Blutungspunkte auf. Da in der Entstehung einer Periimplantitis mit Anstieg der Sondierungstiefen fehlende klinische Entzündungszeichen eher selten sind (Schwarz et al. 2018), müssen im Zusammenhang mit diesem erstmals eingesetzten Knochenersatzmaterial auch eventuelle nicht-entzündliche Abbauvorgänge des xenogenen Materials im langfristigen Einsatz bedacht werden.

Möchte man die hier erhobenen Sondierungstiefen mit anderen klinischen Nachuntersuchungen vergleichen, kommen Langzeitstudien mit erfolgter Blockaugmentation autologen Knochens diesem aktuellen Studienmodell am nächsten. Langzeituntersuchungen mit autologen Knochenblöcken sind allerdings selten (Chappuis et al. 2017), problematisch ist zudem, dass der *Implant success* wie oben beschrieben teilweise unterschiedlich definiert wird.

Im Rahmen einer klinischen, kontrollierten Studie von Meijnerdt et al. (Meijndert et al. 2017) mit 10-jähriger Nachuntersuchungszeit wurde bei insgesamt 93 Patienten im ästhetischen Bereich im Oberkiefer mit drei unterschiedlichen Methoden augmentiert: autologer Knochenblock aus dem Kinnbereich in einer Gruppe, der gleiche in Gruppe 2 noch in Kombination mit Bio-Oss® und Bio-Gide® und in einer dritten Gruppe ausschließlich Bio-Oss® und Bio-Gide® (Fa. Geistlich) im Sinne einer GBR-Technik. Es wurden in der dritten Gruppe signifikant erhöhte Sondierungstiefen an der bukkalen Messstelle im Bereich des Augmentats mit durchschnittlich 3,9mm nach 120 Monaten erhoben. Die Autoren berichteten von tendenziell höheren Sondierungswerten an den Implantaten mit xenogenem Knochenersatzmaterial, konnten dafür in der Literatur jedoch keine Erklärung finden. Zeitgleich seien aber der Plaque- und Blutungsindex im gesunden Bereich gewesen, sodass als Ursache für die erhöhten Sondierungswerte bukkal ein unvollständiger Umbau des Knochenersatzmaterials vermutet wurde.

In einer Langzeituntersuchung von Chappuis et al. (Chappuis et al. 2017) wurden 38 Patienten mit 52 Implantaten nach zehn Jahren kontrolliert, bei denen eine zweizeitige Blockaugmentation stattgefunden hatte. Es wurden unter anderem auch Sondierungstiefen erhoben, welche im Oberkiefer bei durchschnittlich 4,39 mm und im Unterkiefer bei 3,57mm lagen. Da keine Vergleichswerte bei Baseline aufgenommen wurden, ist ein Vergleich bezüglich des Anstiegs nicht möglich.

Einen kürzeren Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 29 Monaten nach Augmentation mittels autologem Block beschrieben Cordaro et al (Cordaro et al. 2011). Die durchschnittliche Sondierungstiefe lag bei 2,47mm, 86% aller Messstellen mit Messwerten unter 3mm. In der hier vorliegenden Studie waren nach durchschnittlich 34,4 Monaten nur 43,8% aller Messstellen unter 3mm.

Die drei Patienten in dieser Studie, an deren Implantaten während des gesamten Untersuchungszeitraums kein einziger positiver Blutungspunkt aufgetreten war, zeichneten sich im Einklang mit der Ätiologie periimplantärer Entzündungen (Berglundh et al. 2018; Klinge et al. 2018) durch eine gute Mundhygiene aus. Der durchschnittliche Plaque Index aller Implantate über die gesamte Zeit lag bei 0,44, die der drei blutungsfreien Implantate bei 0,21, 0,17 und 0.

Durchschnittlich nahm der Plaque Index von 0,407 bei Baseline auf 0,25 nach drei Jahren ab, parallel dazu sank der BOP von 0,185 auf 0,167. Das geringere

Auftreten von Blutungspunkten kann hierbei möglicherweise als Folge einer verbesserten Mundhygiene bei wiederholten Mundhygieneinstruktionen im Rahmen der Studienuntersuchungen interpretiert werden.

Die Ausbildung mukosaler Rezessionen betraf vier Patienten. Als Ursachen mukosaler Rezessionen wurden in einem Consensus Report von Berglundh et al. folgende genannt: Fehlplatzierung der Implantate, bukkales alveoläres Knochendefizit, dünner Gingivatyp, Mangel an keratinisierter Mukosa, parodontaler Zustand der Nachbarzähne und operative Eingriffe (Berglundh et al. 2018). Die Ursachen für die entstandenen Rezessionen können daher multifaktoriell bedingt sein, ein Zusammenhang mit dem präoperativ bukkalen Knochendefizit ist in dieser Patientengruppe, die die Notwendigkeit einer lateralen Knochenaugmentation eint, allerdings nicht unwahrscheinlich. Unterstützt wird diese Vermutung durch größere Mittelwerte der Rezessionen bukkal als oral bei der Abschlussvisite (0,77 und 0,375mm).

Mukosale Rezessionen werden neben ästhetischen Einbußen mit einer gesteigerten Plaqueanfälligkeit in Verbindung gebracht, wodurch von einem erhöhten Periimplantitisrisiko in dem Bereich ausgegangen wird (Blanco et al. 2005).

Ebenfalls erhöhte, mit dieser Studie aber vergleichbare Mittelwerte der mukosalen Rezessionen an den bukkalen Messstellen wurden in einer anderen klinischen Nachuntersuchungsstudie gemessen (Schwarz et al. 2012). Die erhöhten Mittelwerte der mukosalen Rezessionen an den bukkalen Messstellen wurden mit möglichen Umbauvorgängen des Weichgewebes in Abwesenheit der knöchernen Unterlage begründet. Der Nachuntersuchungsstudie lag eine klinische, multizentrische Studie zugrunde, in der bei 54 Patienten Implantate mit simultaner GBR-Technik eingesetzt wurden (Becker et al. 2009). Hierbei wurde Bio-Oss® (Fa. Geistlich) verwendet, welches in der Kontrollgruppe mit der etablierten Kollagenmembran Bio-Gide® (Fa. Geistlich) und in der Studiengruppe mit einer chemisch quervernetzten Kollagenmembran abgedeckt wurde. Bei Freilegung des Implantats nach 16 Wochen geschlossener Einheilung wurde erfasst, ob das Granulat weichgeweblich, teilweise oder vollständig knöchern eingehilt war.

Diese Implantate wurden im Anschluss 4,6 und 8 Jahre postoperativ nachuntersucht (Schwarz et al. 2012; Schwarz et al. 2014; Schwarz et al. 2017). Hierbei wurden mit den Parametern Plaque Index, *Bleeding on Probing*, Sondierungstiefen, mukosale Rezessionen und klinisches Attachmentlevel die gleichen Kriterien zur Beurteilung der periimplantären Strukturen eingesetzt wie in der vorliegenden Follow-Up-Studie. Schwarz et al. (2012) teilten 16 Patienten der Testgruppen in Testgruppe 1, mit einem postaugmentativen Residualdefekt von bis zu 1mm und Testgruppe 2 mit einem Defekt von mehr als 1mm ein (Schwarz et al. 2012). Sie stellten einen BOP von 45,8% in Testgruppe 1 sowie von 54,1% in Testgruppe 2 nach vier Jahren fest (Schwarz et al. 2012). Damit lag der BOP - dem um 0,25 Punkte ebenfalls höheren Plaque Index entsprechend - höher als bei der hier vorliegenden Studie (16,7%). Die Sondierungstiefen lagen in der 2012 veröffentlichten Studie bei 2,8 (Testgruppe 1) beziehungsweise 2,7mm (Testgruppe 2) (Schwarz et al. 2012) und damit unter den Werten der aktuellen Studie (3,615 mm). Bei letzterer handelte es sich um ein zweizeitiges Augmentations- und Implantationsvorgehen (Schwarz et al. 2016b), anders als bei der eben vorgestellten Studie von Becker et al. (Becker et al. 2009), in der simultan implantiert und augmentiert wurde. Folglich wurden beim zweizeitigen Vorgehen keine Residualdefekte erfasst, sodass ein Vergleich der vorangehenden knöchernen Defizite zwischen beiden Studien in Hinblick auf Sondierungstiefen bei Nachuntersuchung nicht möglich ist. Davon ausgehend, dass beim zweizeitigen Vorgehen durch das Knochenersatzmaterial ein größeres Volumen aufgebaut werden kann, ist denkbar, dass auch der vorherige knöcherne Defekt im Patientenkollektiv der hier vorliegenden Studie größer war als bei der Patientengruppe, die mit einem Implantat und simultan augmentiertem Alveolarfortsatz versorgt werden konnte. Ein Einfluss auf die später entstandenen Sondierungstiefen ist deshalb vorstellbar, der Vergleich beider Nachuntersuchungen also möglicherweise durch die unterschiedlichen klinischen Ausgangssituationen begrenzt.

4.4 Limitationen

Die geringe Fallzahl begrenzt die Aussagekraft dieser Studie. Vor allem die Auswertung der klinischen Messungen kann nicht mehr als deskriptiv erfolgen. Die Mittelwerte der Parameter werden stark durch die zwei Patienten beeinflusst, bei denen sehr hohe Sondierungstiefen und 76% aller positiven Blutungspunkten messbar waren. Allerdings ist diese Studie als Machbarkeitsstudie ausgelegt und die gewählte Patientenzahl in Hinblick auf den erstmaligen klinischen Einsatz nachvollziehbar.

4.5 Ausblick

Mit dem steigenden Einsatz von Dentalimplantaten tritt auch die Notwendigkeit des vorherigen oder simultanen Knochenaufbaus häufiger auf. Die Größe und Form des knöchernen Defekts kann dabei so vielfältig wie ausgedehnt sein, sodass jeder Fall individuelle Therapieoptionen birgt. Der Einsatz von Knochenersatzmaterialien in Form eines Blocks stellt eine der herausfordernden Situationen dar, da von einem präoperativ größeren knöchernen Defekt ausgegangen werden kann.

Sanz-Sanchez et al. befassten sich nun erstmals im Rahmen eines aktuellen Reviews mit dem Einfluss augmentativer Verfahren auf die Stabilität des periimplantären Gewebes (Sanz-Sanchez et al. 2018). Es wurden acht Studien eingeschlossen, von denen sich sechs mit der Nachuntersuchung von simultan augmentierten Implantationen befassten und in zwei Studien ein zweizeitiges Vorgehen durchgeführt wurden. Der Untersuchungszeitraum lag zwischen 12 und 120 Monaten. Es wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien betrachtet, die entweder im Split Mouth Design oder Parallel Design durchgeführt wurden. Das Review beinhaltet somit unterschiedliche Vorgehensweisen und Materialien zur Augmentation. Die Autoren stellen im Vergleich aber keine signifikante Überlegenheit in Bezug auf die periimplantäre Gesundheit einer einzelnen gegenüber der anderen Augmentationstechniken fest.

In einer weiteren klinischen Studie wurde der hier erprobte Knochenblock bereits für noch ausgedehntere Defekte eingesetzt, sodass zum Teil mit zwei equinen Knochenblöcken augmentiert wurde (Ortiz-Vigon et al. 2018). Vergleichbar zur Pilotstudie wurde der Kieferkamm um durchschnittlich 4,12mm aufgebaut, bei 11 von 15 Patienten konnte anschließend implantiert werden. Während der Einheilzeit des Knochenblocks traten bei 35,7% der Patienten Dehiszenzen auf, im Rahmen der Pilotstudie war dies noch bei 70% aller Patienten der Fall. Nun gilt es, auch diese gesetzten Implantate langfristig zu beobachten, um die Fallzahl der Nachuntersuchungen zu vergrößern und untereinander zu vergleichen. In Zukunft drängt sich sowohl aus ethischer als auch aus wirtschaftlicher Sicht die Frage auf, welche Augmentationstechnik die besten Erfolgchancen hinsichtlich langfristiger stabiler Ergebnisse nicht nur des Implantats, sondern vor allem der periimplantären Gewebe bietet. Zur besseren Vergleichbarkeit der augmentativen Verfahren untereinander sind einheitliche Richtlinien zur Auswertung des Therapieerfolgs unabdingbar. Nur so kann je nach Ausgangssituation eine Therapieempfehlung gegeben werden.

4.6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Überlebensrate der Implantate, welche im lateral augmentierten Knochen gesetzt wurden, vergleichbar ist mit Implantaten im pristinen Knochen oder nach Augmentation mit anderen Materialien. Auch nach drei Jahren Beobachtungszeit stellt sich dieser equine Knochenblock in Hinblick auf das Implantatüberleben als eine geeignete Alternative zum autologen Knochenblock dar.

Auffällig war jedoch die Zunahme periimplantärer Entzündungsparameter, die in diesem kleinen Patientenkollektiv beobachtet werden konnte. Aufgrund fehlender klinischer Daten, vor allem im Bereich der Ausgangswerte ähnlicher Studien, die einen Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen ermöglichen könnten, ist die Einordnung und Bewertung des Therapieerfolgs problematisch.

Es bleibt zunächst offen, ob sich diese Tendenz der steigenden Sondierungswerten als Indikator für einen periimplantären Knochenverlust weiter

herausbildet oder ob sich die klinischen Parameter stabilisieren. Aus diesem Grund ist die weitere Nachuntersuchung nötig. Zudem wären größere Patientengruppen von Vorteil, um eine bessere Vorhersagbarkeit der Therapie zu gewährleisten. Dabei könnte auch der Einfluss lokaler Faktoren, wie zum Beispiel die Ausgangsbreite des Kieferknochens, untersucht werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Albrektsson, T.; Johansson, C. (2001): Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. In: *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 10 Suppl 2, S96-101. DOI: 10.1007/s005860100282.
- Araujo, Mauricio G.; Lindhe, Jan (2005): Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. In: *Journal of Clinical Periodontology* 32 (2), S. 212–218. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x.
- Araújo, M. G.; Sonohara, M.; Hayacibara, R.; Cardaropoli, G.; Lindhe, J. (2002): Lateral ridge augmentation by the use of grafts comprised of autologous bone or a biomaterial. An experiment in the dog. In: *Journal of Clinical Periodontology* 29. DOI: 10.1034/j.1600-051X.2002.291213.x.
- Aspenberg, P.; Lindqvist, S. B. (1998): Ethene oxide and bone induction. Controversy remains. In: *Acta orthopaedica Scandinavica* 69 (2), S. 173–176.
- Atwood, D. A.; Coy, W. A. (1971): Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges. In: *The Journal of prosthetic dentistry* 26 (3), S. 280–295.
- Axel Pruss (2004): CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE VERFAHREN ZUR INAKTIVIERUNG VON PATHOGENEN MIKROORGANISMEN IN ALLOGENEN KNOCHENTRANSPLANTATEN. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin.
- Becker, Jürgen (2006): Zahnärztliche Mitteilung zum Risiko der Krankheitsübertragung durch xenogene Knochenersatzmaterialien in der Implantologie und Parodontologie. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Online verfügbar unter https://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Zahnaerztliche_Mitteilung_zum_Risiko_der_Krankheitsuebertragung_durch_xenogene_Knochenersatzmaterialien_in_der_Implantologie_und_Parodontologie.pdf, zuletzt aktualisiert am 29.07.2019.
- Becker, Jürgen; Al-Nawas, Bilal; Klein, Marcus O.; Schliephake, Hennig; Terheyden, Hendrik; Schwarz, Frank (2009): Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of dehiscence-type defects at titanium implants. A prospective, randomized-controlled double-blinded clinical multicenter study. In: *Clin Oral Implants Res* 20 (7), S. 742–749. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2008.01689.x.

- Becker, W.; Becker, B. E.; Caffesse, R. (1994): A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. In: *Journal of periodontology* 65 (12), S. 1128–1133. DOI: 10.1902/jop.1994.65.12.1128.
- Benic, Goran I.; Hämmerle, Christoph H. F. (2014): Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. In: *Periodontology 2000* 66. DOI: 10.1111/prd.12039.
- Benic, Goran I.; Jung, Ronald E.; Siegenthaler, David W.; Hammerle, Christoph H. F. (2009): Clinical and radiographic comparison of implants in regenerated or native bone. 5-year results. In: *Clin Oral Implants Res* 20 (5), S. 507–513. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2008.01583.x.
- Benic, Goran I.; Thoma, Daniel S.; Muñoz, Fernando; Martin, Ignacio Sanz; Jung, Ronald E.; Hämmerle, Christoph H. F. (2016): Guided bone regeneration of peri-implant defects with particulated and block xenogenic bone substitutes. In: *Clinical oral implants research* 27. DOI: 10.1111/clr.12625.
- Berglundh, Tord; Armitage, Gary; Araujo, Mauricio G.; Avila-Ortiz, Gustavo; Blanco, Juan; Camargo, Paulo M. et al. (2018): Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. In: *Journal of periodontology* 89 Suppl 1, S313-S318. DOI: 10.1002/JPER.17-0739.
- Blanco, Juan; Alonso, Angel; Sanz, Mariano (2005): Long-term results and survival rate of implants treated with guided bone regeneration: a 5-year case series prospective study. In: *Clinical oral implants research* 16 (3), S. 294–301. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2005.01106.x.
- Botticelli, Daniele; Berglundh, Tord; Lindhe, Jan (2004): Resolution of bone defects of varying dimension and configuration in the marginal portion of the peri-implant bone. An experimental study in the dog. In: *Journal of Clinical Periodontology* 31 (4), S. 309–317. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2004.00502.x.
- BT-Drucksache 19/5675: Deutscher Bundestag. Dritter Bericht der Bundesregierung über die Situation der Versorgung der Bevölkerung mit Gewebe und Gewebezubereitungen, vom 08.11.2018.
- Bundesärztekammer: Deutsche Fassung der Deklaration von Helsinki: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung (Stand: 2013).
- Bundesgesetzblatt (2005): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG), vom 12.12.2005. Fundstelle: BGBl. I S. 3394.

- Bundesgesetzblatt (2007): Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz), vom 20.07.2007. Fundstelle: BGBl. I S.1574.
- Burchardt, H. (1983): The biology of bone graft repair. In: *Clinical orthopaedics and related research* (174), S. 28–42.
- Buser, D.; Mericske-Stern, R.; Bernard, J. P.; Behneke, A.; Behneke, N.; Hirt, H. P. et al. (1997): Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. In: *Clin Oral Implants Res* 8 (3), S. 161–172.
- Buser, Daniel; Martin, William; Belser, Urs C. (2004): Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 19 Suppl, S. 43–61.
- Buser, Daniel; Sennerby, Lars; Bruyn, Hugo de (2017): Modern implant dentistry based on osseointegration. 50 years of progress, current trends and open questions. In: *Periodontology 2000* 73 (1), S. 7–21. DOI: 10.1111/prd.12185.
- Cammack, Gerald V. 2nd; Nevins, Myron; Clem, Donald S. 3rd; Hatch, John P.; Mellonig, James T. (2005): Histologic evaluation of mineralized and demineralized freeze-dried bone allograft for ridge and sinus augmentations. In: *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 25 (3), S. 231–237.
- Campana, V.; Milano, G.; Pagano, E.; Barba, M.; Cicione, C.; Salonna, G. et al. (2014): Bone substitutes in orthopaedic surgery. From basic science to clinical practice. In: *Journal of materials science. Materials in medicine* 25 (10), S. 2445–2461. DOI: 10.1007/s10856-014-5240-2.
- Caneva, Marco; Lang, Niklaus P.; Garcia Rangel, Idelmo Junior; Ferreira, Sabrina; Caneva, Martina; Santis, Enzo de; Botticelli, Daniele (2017): Sinus mucosa elevation using Bio-Oss® or Gingostat® collagen sponge. An experimental study in rabbits. In: *Clin Oral Implants Res* 28 (7), e21-e30. DOI: 10.1111/clr.12850.
- Cardaropoli, G.; Araujo, M.; Hayacibara, R.; Sukekava, F.; Lindhe, J. (2005): Healing of extraction sockets and surgically produced - augmented and non-augmented - defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog. In: *Journal of Clinical Periodontology* 32 (5), S. 435–440. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00692.x.
- Carmagnola, Daniela; Adriaens, Patrick; Berglundh, Tord (2003): Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. In: *Clin Oral Implants Res* 14 (2), S. 137–143.

- Carvalho, P. S. de; Vasconcellos, L. W.; Pi, J. (2000): Influence of bed preparation on the incorporation of autogenous bone grafts: a study in dogs. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 15 (4), S. 565–570.
- Chappuis, Vivianne; Cavusoglu, Yeliz; Buser, Daniel; Arx, Thomas von (2017): Lateral Ridge Augmentation Using Autogenous Block Grafts and Guided Bone Regeneration: A 10-Year Prospective Case Series Study. In: *Clinical implant dentistry and related research* 19 (1), S. 85–96. DOI: 10.1111/cid.12438.
- Chiapasco, Matteo; Zaniboni, Marco (2011): Failures in jaw reconstructive surgery with autogenous onlay bone grafts for pre-implant purposes. Incidence, prevention and management of complications. In: *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 23 (1), 1-15, v. DOI: 10.1016/j.coms.2010.10.009.
- Cordaro, Luca; Amade, David Sarzi; Cordaro, Massimo (2002): Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. In: *Clin Oral Implants Res* 13 (1), S. 103–111. DOI: 10.1034/j.1600-0501.2002.130113.x.
- Cordaro, Luca; Torsello, Ferruccio; Miuccio, Maria Tindara; Di Torresanto, Vincenzo Mirisola; Eliopoulos, Dimitris (2011): Mandibular bone harvesting for alveolar reconstruction and implant placement: subjective and objective cross-sectional evaluation of donor and recipient site up to 4 years. In: *Clin Oral Implants Res* 22 (11), S. 1320–1326. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.02115.x.
- Costain, D. J.; Crawford, R. W. (2009): Fresh-frozen vs. irradiated allograft bone in orthopaedic reconstructive surgery. In: *Injury* 40 (12), S. 1260–1264. DOI: 10.1016/j.injury.2009.01.116.
- Cusinato, Riccardo; Pacenti, Monia; Martello, Thomas; Fattori, Paolo; Morroni, Marco; Palù, Giorgio (2016): Effectiveness of hydrogen peroxide and electron-beam irradiation treatment for removal and inactivation of viruses in equine-derived xenografts. In: *Journal of virological methods* 232, S. 39–46. DOI: 10.1016/j.jviromet.2016.03.001.
- Dahlin, C.; Linde, A.; Gottlow, J.; Nyman, S. (1988): Healing of bone defects by guided tissue regeneration. In: *Plastic and reconstructive surgery* 81 (5), S. 672–676.
- D'Aloja, Chiara; D'Aloja, Ernesto; Santi, Enrico; Franchini, Massimo (2011): The use of fresh-frozen bone in oral surgery. A clinical study of 14 consecutive cases. In: *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 9 (1), S. 41–45. DOI: 10.2450/2010.0130-09.

- Delloye, C.; Cornu, O.; Druetz, V.; Barbier, O. (2007): Bone allografts. What they can offer and what they cannot. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 89 (5), S. 574–579. DOI: 10.1302/0301-620X.89B5.19039.
- Donos, Nikolaos; Mardas, Nikolaos; Chadha, Vivek (2008): Clinical outcomes of implants following lateral bone augmentation: systematic assessment of available options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy). In: *Journal of Clinical Periodontology* 35 (8 Suppl), S. 173–202. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01269.x.
- Europäisches Parlament und Rat (31.03.2004): Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.03.2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen. 2004/23/EG. Fundstelle: Amtsblatt der Europäischen Union L102/48.
- Felice, Pietro; Piana, Laura; Jacotti, Michele; Di Lallo, Sergio; Todisco, Marzio; Foschini, Maria P. et al. (2013): Prognosis of Deantigenated Equine Bone Used for Bone Augmentation: A Multicenter Retrospective Study on Early and Late Postsurgical Complications in 81 Consecutive Patients. In: *Clinical implant dentistry and related research*. DOI: 10.1111/cid.12115.
- Fickl, Stefan; Zuhr, Otto; Wachtel, Hannes; Bolz, Wolfgang; Huerzeler, Markus (2008): Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: a volumetric study in the beagle dog. In: *Journal of Clinical Periodontology* 35 (4), S. 356–363. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01209.x.
- Fontana, Filippo; Rocchietta, Isabella; Dellavia, Claudia; Nevins, Myron; Simion, Massimo (2008): Biocompatibility and manageability of a new fixable bone graft for the treatment of localized bone defects: preliminary study in a dog model. In: *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 28 (6), S. 601–607.
- Geistlich Biomaterials: Qualität und Sicherheit. Knochenersatzprodukte. Online verfügbar unter <https://www.geistlich.de/de/dental/further-sites/qualitaet-und-sicherheit/knochenersatzprodukte/>, zuletzt geprüft am 05.08.2019.
- Gothi, Rajat; Bansal, Mansi; Kaushik, Mayur; Khattak, Braham Prakash; Sood, Nikhil; Taneja, Vishal (2015): A comparative evaluation of freeze dried bone allograft and decalcified freeze dried bone allograft in the treatment of intrabony defects. A clinical and radiographic study. In: *Journal of Indian Society of Periodontology* 19 (4), S. 411–415. DOI: 10.4103/0972-124X.154169.

- Hausamen, Jarg-Erich; Reichart, Peter A. (2003): Curriculum Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Präprothetische Chirurgie, orthopädische Chirurgie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Tumorthherapie, Traumatologie, Distractionsosteogenese, plastische Chirurgie, Chirurgie des Kiefergelenks. Berlin: Quintessenz-Verlag (Curriculum Chirurgie, / Herausgeber: Jarg-Erich Hausamen ... ; Bd. 3).
- Hoburg, A.; Keshlaf, S.; Schmidt, T.; Smith, M.; Gohs, U.; Perka, C. et al. (2015): High-dose electron beam sterilization of soft-tissue grafts maintains significantly improved biomechanical properties compared to standard gamma treatment. In: *Cell and tissue banking* 16 (2), S. 219–226. DOI: 10.1007/s10561-014-9461-x.
- Jensen, Simon Storgård; Terheyden, Hendrik (2009): Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge. Clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 24 Suppl, S. 218–236.
- Jordan, A.Rainer; Micheelis, Wolfgang (Hg.) (2016): Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie - (DMS IV). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV (Materialienreihe / Institut der Deutschen Zahnärzte, 35).
- Jung, S.; Kappe, T.; Bieger, R.; Reichel, H. (2013): Zulassung einer lokalen Knochenbank nach § 20 b und c AMG und Einführung einer Thermodesinfektion. Lohnt sich der Aufwand? In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 151 (3), S. 291–295. DOI: 10.1055/s-0032-1328530.
- Karageorgiou, Vassilis; Kaplan, David (2005): Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. In: *Biomaterials* 26 (27), S. 5474–5491. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
- Klinge, Bjorn; Klinge, Anna; Bertl, Kristina; Stavropoulos, Andreas (2018): Peri-implant diseases. In: *European journal of oral sciences* 126 Suppl 1, S. 88–94. DOI: 10.1111/eos.12529.
- Kolk, Andreas; Handschel, Jorg; Drescher, Wolf; Rothamel, Daniel; Kloss, Frank; Blessmann, Marco et al. (2012): Current trends and future perspectives of bone substitute materials - from space holders to innovative biomaterials. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40 (8), S. 706–718. DOI: 10.1016/j.jcms.2012.01.002.

- Lang, Niklaus P.; Berglundh, Tord (2011): Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. In: *Journal of Clinical Periodontology* 38 Suppl 11, S. 178–181. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2010.01674.x.
- Lindhe, Jan; Meyle, Joerg (2008): Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. In: *Journal of Clinical Periodontology* 35 (8 Suppl), S. 282–285. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x.
- Loe, H. (1967): The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. In: *Journal of periodontology* 38 (6), Suppl:610-6. DOI: 10.1902/jop.1967.38.6.610.
- Loh, Qiu Li; Choong, Cleo (2013): Three-dimensional scaffolds for tissue engineering applications: role of porosity and pore size. In: *Tissue engineering. Part B, Reviews* 19 (6), S. 485–502. DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0437.
- Lussi, H.; Geistlich, P. (1992): Process for preparing high purity bone mineral: Google Patents. Online verfügbar unter <https://www.google.de/patents/US5167961>.
- Lutz, Rainer; Neukam, Friedrich W.; Simion, Massimo; Schmitt, Christian M. (2015): Long-term outcomes of bone augmentation on soft and hard-tissue stability: a systematic review. In: *Clin Oral Implants Res* 26 Suppl 11, S. 103–122. DOI: 10.1111/clr.12635.
- Meijndert, Caroliene M.; Raghoobar, Gerry M.; Meijndert, Leo; Stellingsma, Kees; Vissink, Arjan; Meijer, Henny J. A. (2017): Single implants in the aesthetic region preceded by local ridge augmentation; a 10-year randomized controlled trial. In: *Clin Oral Implants Res* 28 (4), S. 388–395. DOI: 10.1111/clr.12811.
- Miron, Richard J.; Zhang, Qiao; Sculean, Anton; Buser, Daniel; Pippenger, Benjamin E.; Dard, Michel et al. (2016): Osteoinductive potential of 4 commonly employed bone grafts. In: *Clinical oral investigations* 20 (8), S. 2259–2265. DOI: 10.1007/s00784-016-1724-4.
- Mombelli, A.; Lang, N. P. (1994): Clinical parameters for the evaluation of dental implants. In: *Periodontology 2000* 4, S. 81–86.
- Needleman, Ian; Chin, Sarah; O'Brien, Tim; Petrie, Aviva; Donos, Nikos (2012): Systematic review of outcome measurements and reference group(s) to evaluate and compare implant success and failure. In: *Journal of Clinical Periodontology* 39 Suppl 12, S. 122–132. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01836.x.
- Nogawa, Toshifumi; Takayama, Yoshiyuki; Ishida, Keita; Yokoyama, Atsuro (2016): Comparison of Treatment Outcomes in Partially Edentulous Patients with Implant-Supported Fixed

- Prostheses and Removable Partial Dentures. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 31 (6), S. 1376–1383. DOI: 10.11607/jomi.4605.
- Oh, Sung-Hee; Kim, Younhee; Park, Joo-Yeon; Jung, Yea Ji; Kim, Seong-Kyun; Park, Sun-Young (2016): Comparison of fixed implant-supported prostheses, removable implant-supported prostheses, and complete dentures. Patient satisfaction and oral health-related quality of life. In: *Clinical oral implants research* 27 (2), e31-7. DOI: 10.1111/clr.12514.
- Ortiz-Vigon, Alberto; Suarez, Inaki; Martinez-Villa, Sergio; Sanz-Martin, Ignacio; Bollain, Juan; Sanz, Mariano (2018): Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement. In: *Clin Oral Implants Res* 29 (1), S. 36–45. DOI: 10.1111/clr.13036.
- Ozkan, Yasar; Ozcan, Mutlu; Varol, Altan; Akoglu, Burcin; Ucankale, Mert; Basa, Selcuk (2007): Resonance frequency analysis assessment of implant stability in labial onlay grafted posterior mandibles: a pilot clinical study. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 22 (2), S. 235–242.
- Pagnutti, S.; Maggi, S.; Di Stefano, D. A.; Ludovichetti, M. (2014): An Enzymatic Deantigenation Process Allows Achieving Physiological Remodeling and Even Osteopromoting Bone Grafting Materials. In: *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 21 (4), S. 491–495. DOI: 10.1080/13102818.2007.10817500.
- Perrotti, Vittoria; Nicholls, Brian M.; Piattelli, Adriano (2009): Human osteoclast formation and activity on an equine spongy bone substitute. In: *Clinical oral implants research* 20 (1), S. 17–23. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2008.01608.x.
- Petrochenko, Peter; Narayan, Roger J. (2010): Novel approaches to bone grafting: porosity, bone morphogenetic proteins, stem cells, and the periosteum. In: *Journal of long-term effects of medical implants* 20 (4), S. 303–315.
- Pietrokovski, J.; Massler, M. (1967): Alveolar ridge resorption following tooth extraction. In: *The Journal of prosthetic dentistry* 17 (1), S. 21–27.
- Pruss, A.; Hansen, A.; Kao, M.; Gurtler, L.; Pauli, G.; Benedix, F.; Versen, R. von (2001): Comparison of the efficacy of virus inactivation methods in allogeneic avital bone tissue transplants. In: *Cell and tissue banking* 2 (4), S. 201–215. DOI: 10.1023/A:1021164111246.
- Rodella, Luigi Fabrizio; Cocchi, Marco Angelo; Rezzani, Rita; Procacci, Pasquale; Hirtler, Lena; Nocini, Pierfrancesco; Albanese, Massimo (2015): Fresh frozen bone in oral and

- maxillofacial surgery. In: *Journal of Dental Sciences* 10 (2), S. 115–122. DOI: 10.1016/j.jds.2014.08.002.
- Rothamel, Daniel; Schwarz, Frank; Herten, Monika; Ferrari, Daniel; Mischkowski, Robert A.; Sager, Martin; Becker, Jurgen (2009): Vertical ridge augmentation using xenogenous bone blocks: a histomorphometric study in dogs. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 24 (2), S. 243–250.
- Rummelhart, J. M.; Mellonig, J. T.; Gray, J. L.; Towle, H. J. (1989): A Comparison of Freeze–Dried Bone Allograft and Demineralized Freeze–Dried Bone Allograft in Human Periodontal Osseous Defects. In: *Journal of periodontology* 60 (12), S. 655–663. DOI: 10.1902/jop.1989.60.12.655.
- Sakkas, Andreas; Wilde, Frank; Heufelder, Marcus; Winter, Karsten; Schramm, Alexander (2017): Autogenous bone grafts in oral implantology-is it still a "gold standard"? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. In: *International journal of implant dentistry* 3 (1), S. 23. DOI: 10.1186/s40729-017-0084-4.
- Salvi, Giovanni E.; Zitzmann, Nicola U. (2014): The effects of anti-infective preventive measures on the occurrence of biologic implant complications and implant loss: a systematic review. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 29 Suppl, S. 292–307. DOI: 10.11607/jomi.2014suppl.g5.1.
- Sanz-Sanchez, Ignacio; Carrillo de Albornoz, Ana; Figuera, Elena; Schwarz, Frank; Jung, Ronald; Sanz, Mariano; Thoma, Daniel (2018): Effects of lateral bone augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. In: *Clin Oral Implants Res* 29 Suppl 15, S. 18–31. DOI: 10.1111/clr.13126.
- Schroeder, Hubert E. (1986): *The Periodontium*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Handbook of Microscopic Anatomy, Continuation of Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, 5 / 5).
- Schropp, Lars; Wenzel, Ann; Kostopoulos, Lambros; Karring, Thorkild (2003): Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. In: *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 23 (4), S. 313–323.
- Schwartz, Z.; Somers, A.; Mellonig, J. T.; Carnes, D. L., JR; Dean, D. D.; Cochran, D. L.; Boyan, B. D. (1998): Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new

- bone formation is dependent on donor age but not gender. In: *Journal of periodontology* 69 (4), S. 470–478. DOI: 10.1902/jop.1998.69.4.470.
- Schwarz, F.; Hertzen, M.; Ferrari, D.; Wieland, M.; Schmitz, L.; Engelhardt, E.; Becker, J. (2007): Guided bone regeneration at dehiscence-type defects using biphasic hydroxyapatite + beta tricalcium phosphate (Bone Ceramic) or a collagen-coated natural bone mineral (BioOss Collagen). An immunohistochemical study in dogs. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 36 (12), S. 1198–1206. DOI: 10.1016/j.ijom.2007.07.014.
- Schwarz, F.; Terheyden, H. (2011): Stellenwert oraler Implantate im Rahmen der Gesundheitsversorgung. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 54 (9), S. 1097–1101. DOI: 10.1007/s00103-011-1343-9.
- Schwarz, Frank; Becker, Kathrin; Sager, Martin (2015): Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Clinical Periodontology* 42 Suppl 16, S202-13. DOI: 10.1111/jcpe.12349.
- Schwarz, Frank; Derks, Jan; Monje, Alberto; Wang, Hom-Lay (2018): Peri-implantitis. In: *Journal of periodontology* 89 Suppl 1, S267-S290. DOI: 10.1002/JPER.16-0350.
- Schwarz, Frank; Ferrari, Daniel; Balic, Ela; Buser, Daniel; Becker, Jurgen; Sager, Martin (2010): Lateral ridge augmentation using equine- and bovine-derived cancellous bone blocks: a feasibility study in dogs. In: *Clinical oral implants research* 21 (9), S. 904–912. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.01951.x.
- Schwarz, Frank; Golubovic, Vladimir; Becker, Kathrin; Mihatovic, Ilja (2016a): Extracted tooth roots used for lateral alveolar ridge augmentation: a proof-of-concept study. In: *Journal of Clinical Periodontology* 43 (4), S. 345–353. DOI: 10.1111/jcpe.12481.
- Schwarz, Frank; Hegewald, Andrea; Sahm, Narja; Becker, Jurgen (2014): Long-term follow-up of simultaneous guided bone regeneration using native and cross-linked collagen membranes over 6 years. In: *Clin Oral Implants Res* 25 (9), S. 1010–1015. DOI: 10.1111/clr.12220.
- Schwarz, Frank; Mihatovic, Ilja; Ghanaati, Shahram; Becker, Jurgen (2016b): Performance and safety of collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar ridge augmentation and staged implant placement. A monocenter, prospective single-arm clinical study. In: *Clinical oral implants research*. DOI: 10.1111/clr.12902.

- Schwarz, Frank; Rothamel, Daniel; Herten, Monika; Ferrari, Daniel; Sager, Martin; Becker, Jürgen (2008): Lateral ridge augmentation using particulated or block bone substitutes biocoated with rhGDF-5 and rhBMP-2: an immunohistochemical study in dogs. In: *Clinical oral implants research* 19 (7), S. 642–652. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2008.01537.x.
- Schwarz, Frank; Sahm, Narja; Becker, Jürgen (2012): Impact of the outcome of guided bone regeneration in dehiscence-type defects on the long-term stability of peri-implant health: clinical observations at 4 years. In: *Clin Oral Implants Res* 23 (2), S. 191–196. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02214.x.
- Schwarz, Frank; Schmucker, Andrea; Becker, Jürgen (2017): Long-term outcomes of simultaneous guided bone regeneration using native and cross-linked collagen membranes after 8 years. In: *Clin Oral Implants Res* 28 (7), S. 779–784. DOI: 10.1111/clr.12881.
- Simion, Massimo; Nevins, Myron; Rocchietta, Isabella; Fontana, Filippo; Maschera, Emilio; Schupbach, Peter; Kim, David M. (2009): Vertical ridge augmentation using an equine block infused with recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a histologic study in a canine model. In: *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 29 (3), S. 245–255.
- Simion, Massimo; Rocchietta, Isabella; Kim, David; Nevins, Myron; Fiorellini, Joseph (2006): Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB. A histologic study in a dog model. In: *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 26 (5), S. 415–423.
- Strietzel, Frank P.; Khongkhunthian, Pathawee; Khattiya, Rutch; Patchanee, Prapas; Reichart, Peter A. (2006): Healing pattern of bone defects covered by different membrane types--a histologic study in the porcine mandible. In: *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials* 78 (1), S. 35–46. DOI: 10.1002/jbm.b.30452.
- Tadic, D.; Epple, M. (2004): A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. In: *Biomaterials* 25 (6), S. 987–994.
- Tonetti, Maurizio; Palmer, Richard (2012): Clinical research in implant dentistry: study design, reporting and outcome measurements: consensus report of Working Group 2 of the VIII European Workshop on Periodontology. In: *Journal of Clinical Periodontology* 39 Suppl 12, S. 73–80. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01843.x.

- Troeltzsch, Markus; Troeltzsch, Matthias; Kauffmann, Philipp; Gruber, Rudolph; Brockmeyer, Philipp; Moser, Norman et al. (2016): Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: A systematic review. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 44 (10), S. 1618–1629. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.07.028.
- Trombelli, Leonardo; Farina, Roberto; Marzola, Andrea; Bozzi, Leopoldo; Liljenberg, Birgitta; Lindhe, Jan (2008): Modeling and remodeling of human extraction sockets. In: *Journal of Clinical Periodontology* 35 (7), S. 630–639. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01246.x.
- Urist (1965): Bone: Formation by Autoinduction.
- van Eekeren, P. J. A.; Aartman, I. H. A.; Tahmaseb, A.; Wismeijer, D. (2016): The effect of implant placement in patients with either Kennedy class II and III on oral health-related quality of life. A prospective clinical trial. In: *Journal of oral rehabilitation* 43 (4), S. 291–296. DOI: 10.1111/joor.12370.
- Wang, Hom-Lay; Kiyonobu, Koichi; Neiva, Rodrigo F. (2004): Socket augmentation: rationale and technique. In: *Implant dentistry* 13 (4), S. 286–296.
- Wei, Lingfei; Miron, Richard J.; Shi, Bin; Zhang, Yufeng (2015): Osteoinductive and Osteopromotive Variability among Different Demineralized Bone Allografts. In: *Clinical implant dentistry and related research* 17 (3), S. 533–542. DOI: 10.1111/cid.12118.
- Widmark, G.; Andersson, B.; Ivanoff, C. J. (1997): Mandibular bone graft in the anterior maxilla for single-tooth implants. Presentation of surgical method. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 26 (2), S. 106–109.
- World Organisation for Animal Health (2019): Recognition of the Bovine Spongiform Encephalopathy Risk Status of Members. Resolution No. 19. Paris. Online verfügbar unter http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Resolutions/2019/A_R19_BSE_risk.pdf, zuletzt geprüft am 03.08.2019.
- Yamada, Masahiro; Egusa, Hiroshi (2018): Current bone substitutes for implant dentistry. In: *Journal of prosthodontic research* 62 (2), S. 152–161. DOI: 10.1016/j.jpor.2017.08.010.

Großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Frank Schwarz für die Überlassung des Promotionsthemas, die sehr gute Betreuung während dieser Zeit und den damit verbundenen Aufwand an Zeit und Mühe.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. Jürgen Becker für die Durchsicht meiner Arbeit, kritische Auseinandersetzung mit dem Thema sowie die motivierenden Worte.